

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Hydrocortison (Alkindi®)

Diurnal Ltd

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.04.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	4
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	4
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	5
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	4
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AI	Nebennierenrindeninsuffizienz (adrenale Insuffizienz)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAH	Congenital adrenal hyperplasia (Kongenitale adrenale Hyperplasie oder angeborene Nebennierenhyperplasie)
EMA	European Medicines Agency
EU	European Union
GR	Glukokortikoid-Rezeptor
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Hydrocortison
Handelsname:	Alkindi®
ATC-Code:	H02AB09

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 13 91 87 16	EU/1/17/1260/001	0,5 mg	50 Kapseln
PZN 13 91 87 22	EU/1/17/1260/002	1,0 mg	50 Kapseln
PZN 13 91 87 39	EU/1/17/1260/003	2,0 mg	50 Kapseln
PZN 13 91 87 45	EU/1/17/1260/004	5,0 mg	50 Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alkindi® ist zugelassen als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz (adrenal insufficiency; AI) bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis <18 Jahre) [1]. Der aktive Wirkstoff von Alkindi® ist Hydrocortison (Kortisol), ein natürliches Glukokortikoid. Alkindi® (Hydrocortison) ist identisch mit dem körpereigenen Hormon Cortisol und wird als Ersatztherapie eingesetzt, um einen Mangel an körpereigenen Glukokortikoiden auszugleichen. Glukokortikoide sind adrenocortikale Steroide, die sowohl natürlich vorkommen als auch synthetisch hergestellt werden können. Nach oraler Gabe werden sie leicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Natürlich vorkommende Glukokortikoide werden von der Nebennierenrinde ausgeschieden und sind für eine Vielzahl physiologischer Wirkungen verantwortlich, darunter Körperwachstum, inflammatorische und allergische Phänomene und Stressresistenz.

Nebennierenrindeninsuffizienz ist eine sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz zwischen 1-2 Patienten je 10.000 Bewohnern und umfasst eine Gruppe von Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen, bei denen die Nebennieren unzureichende Mengen an Steroidhormonen produzieren [2; 3; 4]. Als Folge führt dies zu einem Glukokortikoidmangel (vor allem Cortisol) und manchmal auch zu Mineralokortikoidmangel (vor allem Aldosteron). Aufgrund der zentralen Rolle von Glukokortikoiden im Stoffwechsel ist eine Nebennierenrindeninsuffizienz eine schwerwiegende und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung [5]. Die einzige verfügbare und wirksame Therapie des Glukokortikoid-Mangels besteht in einer lebenslangen Substitution mit Hydrocortison (Cortisol) [5; 6; 7; 8]. Das verabreichte Hydrocortison wirkt dabei so vielfältig wie das körpereigene Cortisol. Zur Nachahmung der ausgeprägten circadianen Rhythmik wird der Tagesbedarf auf mehrere Einzeldosen aufgeteilt, wobei ein Großteil am frühen Morgen eingenommen wird.

In der Mehrzahl der Erkrankungen ist die Nebennierenrindeninsuffizienz in der Kindheit eine kongenitale adrenale Hyperplasie (congenital adrenal hyperplasia [CAH]) und bereits ab Geburt benötigen die Patienten eine kontinuierliche Glukokortikoid Ersatztherapie [4; 5; 6; 7]. Die empfohlene Ersatztherapie ist eine Behandlung mit Hydrocortison. Jedoch waren bisher

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

für pädiatrische Patienten keine lizenzierten und angepassten pädiatrischen Formulierungen verfügbar. Vor Zulassung und Markteinführung von Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison waren Neugeborene, Kinder und Jugendliche daher auf individuell hergestellte und angepasste Formulierungen und Rezepturen angewiesen, mit denen vielfältige Qualitäts- und Dosierungsprobleme verbunden sind [9; 10; 11; 12; 13].

Hydrocortison als Ersatztherapie für Nebennierenrindeninsuffizienz ist altbekannt und wurde in den 1950er Jahren entwickelt. Alkindi® mit dem Wirkstoff Hydrocortison, und bereits verfügbare Hydrocortison-Präparate haben den gleichen aktiven Wirkstoff und den gleichen Wirkmechanismus. Folgerichtig basiert die Zulassung von Alkindi® auf einer Hybrid-Einreichung bei der European Medicines Agency (EMA) unter Anwendung von Hydrocortison als Referenzprodukt.

Der Haupteffekt der Glukokortikoide wie Hydrocortison ist die Expressionskontrolle vieler Gene. Glukokortikoide penetrieren infolge ihres Steroidgerüsts gut durch die aus Steroidmolekülen aufgebaute Zellmembran. Im Zytoplasma binden sie an einen spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor (GR). Fast ausnahmslos jede Zelle verfügt über 1.000 bis 10.000 GR-Moleküle. Der aktivierte GR Komplex dissoziiert in den Zellkern und bindet an spezifische Regulationselemente in der desoxyribonukleären Säure (DNS), sog. glucocorticoid-response elements. Das führt zur Expression verschiedener Zielgene, z. B. von Enzymen der Gluconeogenese oder auch von β 2-Adrenozeptoren. So erklären sich die Wirkungen von Cortisol auf den Stoffwechsel. Daneben kann der cortisolgebundene GR auch direkte Wechselwirkungen mit anderen Transkriptionsfaktoren (z. B. NF- κ B) eingehen, dieser Mechanismus spielt für die Wirkung auf das Immunsystem eine Rolle (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-44-2012/aufgaben-der-glucocorticoide>).

Aufgrund der langjährigen Verfügbarkeit von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz und des bekannten Wirkmechanismus von Hydrocortison, wird an dieser Stelle nur kurz auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Hydrocortison eingegangen.

Pharmakodynamische Eigenschaften von Hydrocortison

Hydrocortison ist das wichtigste Corticosteroid, das von der Nebennierenrinde ausgeschieden wird. Natürliche Glukokortikoide (Hydrocortison und Cortison), die ebenfalls salzspeichernd wirken, werden als Ersatztherapie bei adrenokortikalen Mangelzuständen eingesetzt. Darüber hinaus werden beide Moleküle wegen ihrer starken entzündungshemmenden Wirkung bei Erkrankungen vieler Organsysteme eingesetzt. Glukokortikoide sind verantwortlich für multiple Stoffwechselwirkungen. Darüber hinaus modifizieren sie die Immunantwort des Körpers auf verschiedene Reize.

Pharmakokinetische Eigenschaften*Resorption*

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nach oraler Gabe wird Hydrocortison rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert; orales Alkindi® 4x5 mg wies bei Dexamethason-supprimierten gesunden erwachsenen männlichen Probanden im Vergleich zu intravenös angewendetem Hydrocortison eine Bioverfügbarkeit von ca. 87% auf [1]. In einer pädiatrischen, open-label Studie mit Einmalgabe von Alkindi® zeigten alle Studienteilnehmer einen Anstieg des Cortisols über den Ausgangswert ($P < .0001$), mit geometrischem Mittelwert \pm Standardabweichung der Cortisolkonzentration bei 60 Minuten von $575,8 \pm 299,5 \text{ nmol L}^{-1}$ [14].

Verteilung

90% oder mehr des zirkulierenden Hydrocortisons sind reversibel an Protein gebunden. Die Bindung erfolgt an zwei Proteinfractionen: das eine, ein Corticosteroid-bindendes Globulin, ist ein Glykoprotein; das andere ist Albumin.

Biotransformation und Elimination

Hydrocortison wird in der Leber und in den meisten Körpergeweben zu seinen hydrierten Formen und Abbauprodukten wie Tetrahydrocortison und Tetrahydrocortisol metabolisiert. Diese werden über den Harn ausgeschieden, größtenteils in Form von Glucuronid-Konjugaten, ein sehr kleiner Anteil aber auch als unverändertes Hydrocortison.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das zu bewertende Arzneimittel ist wirkstoffgleich mit anderen zugelassenen und altbekannten Hydrocortison-Präparaten, welche als Ersatztherapie der Nebennierenrindeninsuffizienz bei Kindern und Erwachsenen zugelassen sind. Ziel der pharmazeutischen Entwicklung von Alkindi® war es, eine für Neugeborene, Kinder und Jugendliche bis 18 Jahren geeignete Hydrocortison-Formulierung zu entwickeln. Für die in Deutschland momentan verfügbaren Hydrocortisonpräparate und Rezepturen fehlen weitgehend valide Daten zur Sicherheit, Wirksamkeit oder Pharmakokinetik für Probanden/Patienten unter 18 Jahren.

Apotheken, Pflegepersonal, Eltern oder auch die Patienten selbst müssen die momentan in Deutschland verfügbaren Tabletten mit deutlich höheren Wirkstärken (10 mg) als indiziert [15; 16] in der Regel zerteilen um eine patientenindividuell niedrigere Dosis zu verordnen (Compounding). Das Potenzial für Fehler und Gewichtungenauigkeiten, die solchen Techniken innewohnen, führen zu ungenauer Dosierung und damit zu einem unsicheren und qualitativ problematischen Therapiemanagement [17].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dies begründet die Einschätzung, dass ein erheblicher Bedarf an neuen therapeutischen Optionen für pädiatrische Formen der Nebenniereninsuffizienz besteht, um eine adäquate Therapiesicherheit sicherzustellen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) festgestellte ungedeckte medizinische Bedarf resultiert somit aus der Nichtverfügbarkeit von zugelassenen und geeigneten pädiatrischen Fertigarzneimitteln mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison für die oben genannte Indikation.

Alkindi® ist in Kapseln mit vier verschiedenen Wirkstärken (0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg) erhältlich, die eine individuelle, genaue und flexible Dosierung ohne das zuvor beschriebene Compounding ermöglichen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis <18 Jahre).	nein	09.02.2018	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Als Quelle der Angaben in Tabelle 2-3 wurde die deutsche Fassung der SmPC (Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Alkindi® herangezogen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	---

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alkindi® entnommen [1].

Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Hydrocortison und der Besonderheiten von Alkindi® im Vergleich zu bereits zugelassenen und verfügbaren Formulierungen wurde publizierte wissenschaftliche Literatur berücksichtigt. Eine bibliografische Literaturrecherche zu Hydrocortison wurde nicht durchgeführt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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®. [Zugriff 24. Apr. 2018]. URL:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170713138271/anx_138271_de.pdf

2. Charmandari E, Nicolaides NC and Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *The Lancet* 2014; 383, 2152 – 2167.
3. Ekman B, Fitts D, Marelli C et al. European adrenal insufficiency registry (EU-AIR): a comparative observational study of glucocorticoid replacement therapy. *BMC Endocrine Disorders* 2014; 14, 40-46.
4. Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S et al. Nebennierenrinden-Insuffizienz – lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen. *Deutsches Ärzteblatt* 2013; 110, 882 – 889.
5. 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, 364-389.
6. 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, 4133-4160.
7. 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, 188-195.
8. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm. Res.* 2002; 58, 188-195.
9. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J et al. Potential risk of pharmacy compounding. *Drugs* 2013; 13, 1-8.
10. Neumann U, Whitaker M.J, Wiegand S et al. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency *Clinical Endocrinology*. 2017;1–9.
11. Federal Drug Administration. Compounding and the FDA: Questions and answers. 2017. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm339764.htm>
12. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/180157/2011. [Zugriff 16. Nov. 2017]:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107908.pdf

13. CHMP EMEA Reflection paper: formulations of choice for paediatric population. [Zugriff: 16. Nov. 2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
14. Diurnal Ltd. Infacort 003 Clinical Study Report. A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency. (05. Oktober 2016)
15. mibe GmbH. Fachinformation 10mg JENAPHARM® Tabletten. (Stand Mai 2017). [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/hydrocortison>
16. acis Arzneimittel. Fachinformation Hydrocortison acis® 10mg Tabletten. (Stand April 2017). [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/hydrocortison>
17. Neumann U, Burau D, Spielmann S, et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. European Journal of Endocrinology. 2017; 177, 239-242