



(20070) PLENADREN, Takeda Pharma AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2022

1 Zulassung Swissmedic

PLENADREN wurde von Swissmedic per 20. Dezember 2012 mit folgender Indikation zugelassen:

„Behandlung der Nebenniereninsuffizienz bei Erwachsenen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 DC 06/02

Johannsson G et al, Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 97.2 (2012): 473-481.

In diese randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Crossover Phase-III-Studie wurden 64 erwachsene Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz seit ≥ 6 Monaten und einer stabilen Hydrocortison-Dosis seit ≥ 3 Monaten eingeschlossen. Nach einer Run-in-Phase von 1 Monat mit dreimal täglich konventionellem Hydrocortison, erhielten die Patienten jeweils über 3 Monate OD (einmal täglich Hydrocortison mit modifizierter Freisetzung) oder TID (dreimal täglich konventionelles Hydrocortison).

Die mittlere S-Cortisol $AUC_{0-24\text{ h}}$ war 19.4% niedriger mit OD verglichen zu TID (OD/TID=0.806, $p=0.0001$).

OD führte im Vergleich zu TID zu einer erhöhten Cortisolexposition in den ersten vier Stunden nach der Einnahme, jedoch zu einer reduzierten Exposition am späten Nachmittag/Abend sowie bezogen auf den gesamten Zeitraum von 24 Stunden.

$AUC_{0-4\text{ h}}$: OD/TID=1.064, $p=0.0002$

$AUC_{4-10\text{ h}}$: OD/TID=0.695, $p<0.0001$

$AUC_{10-24\text{ h}}$: OD/TID=0.412, $p<0.0001$

Das mittlere Körpergewicht (Differenz: -0.7 kg, $p=0.005$), der systolische Blutdruck (Differenz: -5.5 mmHg, $p=0.0001$), der diastolische Blutdruck (Differenz: -2,3 mmHg, $p=0.03$) und der HbA1c-Wert (absolute Differenz: -0.1 %, $p=0.0006$) waren reduziert unter OD verglichen mit TID nach 12 Wochen.

Studie 2 DC 08/01

Nilsson AG et al. Long-term safety of once-daily, dual-release hydrocortisone in patients with adrenal insufficiency: a phase 3b, open-label, extension study. European journal of endocrinology 176.6 (2017): 715-725.

In diese offene, nicht-kontrollierte Phase-III-Studie wurden erwachsene Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz seit ≥ 6 Monaten und einer stabilen Hydrocortison-Dosis seit ≥ 3 Monaten eingeschlossen.

Die Patienten waren neu rekrutiert oder nahmen vorher an der Studie DC 06/02 teil. Die Patienten wurden über 60 Monate mit Hydrocortison mit modifizierter Freisetzung behandelt.

Von 71 eingeschlossenen Patienten beendeten 89% die gesamte Studiendauer von 5 Jahren. Die gesamte Exposition betrug 328 Patientenjahre. 70 Patienten berichteten über 1060 unerwünschte Ereignisse (323 pro 100 Patientenjahre); davon wurden 85% vom Untersucher als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingestuft. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis (70%), Müdigkeit (52%) und Gastroenteritis (48%). 32 Patienten berichteten von 65 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (20 pro 100 Patientenjahre).

709 Episoden interkurrenter Erkrankungen benötigten zusätzliches Hydrocortison bei 64 Patienten (Median 6.0 Episoden pro Patienten mit einer beliebigen Episode) über den Zeitraum von 5 Jahren. Die mittlere Dauer pro Episode betrug 2.6 Tage und die mittlere Dosis von zusätzlichem Hydrocortison betrug 19.8 mg pro Episode.

Nach 5 Jahren erhöhten sich die Werte für Nüchternblutzucker (0.7 mmol/l, $p < 0.0001$) und HDL-Cholesterin (0.2 mmol/l, $p < 0.0001$).

Studie 3

Isidori AM et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. The lancet Diabetes & endocrinology 6.3 (2018): 173-185.

In diese randomisierte, einfachblinde Phase-IV-Studie wurden 89 Patienten mit primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz, die während ≥ 3 Monaten eine stabile Hydrocortison-Dosis von 15 - 40 mg/d erhielten, eingeschlossen. Sie wurden 1: 1 randomisiert auf eine Weiterführung der konventionellen Hydrocortison-Therapie ($n=43$) oder ein Wechsel auf Hydrocortison mit modifizierter Freisetzung ($n=46$).

Nach 24 Wochen veränderte sich das Körpergewicht um -2.1 kg (95% CI: -4.0, -0.3) in der Switch-Gruppe und um 1.9 kg (95% CI: -0.1, 3.9) in der Standardtherapie-Gruppe. Der Unterschied von -4.0 kg war signifikant (95% CI: -6.9, -1.1; $p=0.008$).

In Woche 24 betrug der Unterschied zwischen der Switch-Gruppe und der Standardtherapie-Gruppe -1.7 kg/m² ($p=0.008$) für den BMI, -2.5 cm ($p=0.016$) für den Taillenumfang und -0.3% ($p=0.001$) für HbA_{1c}. Es wurde keine wesentliche Änderung bei Nüchternblutzucker, Insulin oder der HOMA-Index festgestellt.

Der Wert des Addison's disease-specific quality of life (AddiQoL) verbesserte sich um 5 Punkte unter OD verglichen zu TID (95% CI: 1, 9; $p=0.027$).

Sicherheit / Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen bei PLENADREN sind Nasopharyngitis (34%), Grippe (20%),

Gastroenteritis (19%), Kopfschmerzen (14%), Schwindel (10%), Diarrhoe (10%) und Müdigkeit (21%).

Medizinische Leitlinien

UpToDate: Treatment of adrenal insufficiency in adults [last updated: Jul 31, 2020]

"[...] We suggest replacement with a short-acting glucocorticoid, hydrocortisone, in two or three divided doses as the glucocorticoid of choice for the management of chronic primary adrenal insufficiency.[...]"

A once-daily dual-release hydrocortisone tablet based on an immediate-release coating combined with an extended-release core is being investigated as an alternative to standard twice or three times daily dosing for patients with adrenal insufficiency. In one report, patients taking the once-daily tablet had a more physiologic serum cortisol profile, and lower body weight and blood pressure when compared with those taking an equivalent dose of hydrocortisone administered as a three times daily regimen.[...]"

Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2016)

"We suggest using hydrocortisone (15–25 mg) or cortisone acetate (20–35 mg) in two or three divided oral doses per day; the highest dose should be given in the morning at awakening, the next either in

the early afternoon (2 h after lunch; two-dose regimen) or at lunch and afternoon (three-dose regimen). Higher frequency regimens and size-based dosing may be beneficial in individual cases.”

Adrenal insufficiency, seminar [Lancet 2021; 397: 613–29]

“Treatment with modified-release hydrocortisone once daily (15–25 mg) might be considered for patients who do not feel well despite attempts to optimise conventional therapy. Beneficial metabolic effects on weight, blood pressure, and glucose concentrations have been reported in patients with adrenal insufficiency taking modified-release hydrocortisone. Conversely, treatment of adrenal insufficiency with prednisolone might result in more dyslipidaemia and reduced bone mineral content compared with standard replacement with hydrocortisone. Smith and colleagues claim that prednisolone is not associated with a worse metabolic profile than hydrocortisone, if given in doses of 3–5 mg daily. Notably, in many parts of the world, prednisolone is currently the only treatment option for adrenal insufficiency. Evidence was presented that, compared with immediate-release hydrocortisone, modified-release hydrocortisone confers an improvement of a putative proinflammatory state and promotes normalisation of the expression of clock genes. Given that the morning peak of cortisol has the same timing whether immediate-release or modified-release hydrocortisone is given, further investigation is required.” [...]

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

PLENADREN zeigte im Vergleich zur herkömmlichen Hydrocortison-Therapie eine erhöhte Cortisolkonzentration am Morgen und eine reduzierte Exposition am späten Nachmittag und Abend. Zudem wurden eine geringe Blutdrucksenkung und ein geringer Gewichtsverlust gezeigt. Die untersuchte Behandlungsperiode von nur 12 Wochen und die nur geringen Differenzen in den Parametern erlauben jedoch keine definitive Aussage zur klinischen Relevanz dieser Daten. Gestützt auf die Ergebnisse der pivotalen Studie kann nicht auf ein vorteilhafteres metabolisches Profil unter PLENADREN zu herkömmlichem Hydrocortison geschlossen werden. Ein klinisch relevanter Mehrnutzen bezüglich Morbidität und Mortalität ist nicht erwiesen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Verglichen mit dreimal täglich eingenommenen konventionellen Tabletten führten einmal täglich eingenommene Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu einer erhöhten Cortisolexposition in den ersten vier Stunden nach der Einnahme am Morgen, aber zu einer reduzierten Exposition am späten Nachmittag/Abend und über den Zeitraum von 24 Stunden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen/

Es werden die Dosisstärken 5 mg und 20 mg in der Packungsgrösse 50 Tabletten angeboten. Eine übliche Erhaltungsdosis sind 20-30 mg pro Tag, welche als Einzeldosis am Morgen eingenommen werden. Bei Umstellung von Patienten von der konventionellen oralen Hydrocortisonersatztherapie mit dreimal täglicher Einnahme auf PLENADREN kann eine identische Gesamttagesdosis gegeben werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

“[...] In theory, a lower cortisol exposure in the late afternoon/ night could be beneficial with respect to long term safety and well being. Long-term beneficial effects of PLENADREN in terms of a better metabolic profile compared to conventional treatment has not yet been shown. However, showing such a beneficial effect would most likely require long term treatment (i.e. several years). Further, a once daily dosing regimen could be a beneficial alternative to currently available therapy for some patients which is also reflected by the patient's preference.

The PK profile is considered as satisfactorily characterised and admits the use of Plendaren in clinical practice.

Due to the PK profile of PLENADREN there may be a risk of, at least temporarily, under substitution in the afternoon in some patients, particularly in stressful situations. This could be overcome by temporarily combining PLENADREN with IR hydrocortisone. During intercurrent illness PLENADREN may be administered twice or three times daily, may be combined with IR hydrocortisone or IR hydrocortisone may be administered as single therapy alone. The clinical data do not raise concerns regarding increased exposure over time in terms of dose increase.

Thus, the risks are considered as manageable and are outweighed by the benefits. [...]"

Beurteilung ausländischer Institute

NHS

South East London Area Prescribing Committee Formulary recommendation (2014)

"Recommended for hospital only use in patients who meet the following criteria:

a. Have Primary Adrenal Insufficiency AND

b. Have experienced at least two hospital admissions in the last 12 months due to unstable AI. Patients might experience increased fatigue for the first weeks of treatment with PLENADREN when changing from conventional hydrocortisone.

Use in secondary AI is not currently recommended."

SMC

"hydrocortisone modified release (PLENADREN®) is not recommended for use within NHS Scotland.

Indication under review: Treatment of adrenal insufficiency in adults.

Compared with three times daily immediate-release hydrocortisone, once daily modified-release hydrocortisone (taken in the morning) demonstrated approximately 20% lower cortisol exposure over 24 hours. A high cortisol concentration peak in the morning and gradual decline during the afternoon with modified-release hydrocortisone partially reflects the physiological profile.

The submitting company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.

This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting."

NCPE

"Reimbursement not recommended at the submitted price"

HAS

« Le service médical rendu par PLENADREN est important.

La forme galénique à libération modifiée d'hydrocortisone de PLENADREN permet d'approcher le profil pharmacocinétique du rythme physiologique du cortisol, sans qu'aucune conséquence clinique n'ait été démontrée. En conséquence, PLENADREN, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge de patients avec insuffisance surrénale. »

Medizinischer Bedarf

Bei der Nebenniereninsuffizienz handelt es sich um eine seltene aber schwere, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Therapeutischer Hyper- und Hypocortisolismus beeinflussen die Morbidität und wahrscheinlich auch die Mortalität. PLENADREN wurde entwickelt, um den physiologischen Cortison-Spiegel besser zu imitieren. Durch die neue Formulierung soll eine Unter- und Übersubstitution mit Hydrocortison vermieden werden. Die Compliance soll durch eine einmal tägliche Einnahme verbessert werden. Der Stellenwert von PLENADREN in der Therapie der Nebenniereninsuffizienz ist unklar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungsgrößen und Dosisstärken sind vorhanden. PLENADREN bietet eine physiologisch geeignete Substitution in der Therapie der Nebenniereninsuffizienz bei Erwachsenen. Eine Reduktion der Morbidität oder Mortalität und ein klinischer Mehrnutzen in Vergleich zu herkömmlichem Hydrocortison wurde nicht aufgezeigt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 5 mg	Fr. 228.83	Fr. 279.10
50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung, 20 mg	Fr. 522.65	Fr. 616.40

- mit einer Limitierung:

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation und Genehmigung des Vertrauensarztes des Krankenversicherers zur Behandlung der primären Nebenniereninsuffizienz. PLENADREN wird zur Behandlung bei Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eingesetzt, die unter optimaler herkömmlicher Hydrocortison Behandlung (mindestens 6 Monate) persistierende Leistungsinsuffizienz, Müdigkeit oder eine schlechte Lebensqualität aufweisen. Stellt der behandelnde Endokrinologe nach 6 Monaten keine Verbesserung fest, muss die PLENADREN Behandlung gestoppt werden.

Die Diagnose, die Verordnung und die Überwachung der Therapie mit PLENADREN darf ausschliesslich durch einen Facharzt der Endokrinologie/Diabetologie erfolgen, der an einem Spital mit einem Zentrum für Endokrinologie/Diabetologie tätig ist. Das Zentrum muss eine als FMH-Weiterbildungsstätte der Kategorie A oder B definierte Klinik für Endokrinologie/Diabetologie sein (<https://www.siwf-register.ch>).

Die Takeda Pharma AG vergütet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin auf jede bezogene Packung PLENADREN einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen:

- Die Takeda Pharma AG erstattet dem Krankenversicherer einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück.
- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen ohne vorgängige Rückfrage bei Takeda Pharma AG den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung PLENADREN bekannt.
- Die Takeda Pharma AG verpflichtet sich dem BAG einmal jährlich per Stichtag 31. Dezember bis Ende Februar des darauffolgenden Jahres, sowie im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung, die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattungen pro Krankenversicherer zu melden.
- Parteien in anderweitigen Verfahren (Aufnahme in die SL bzw. Änderungen der SL) wird vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin Takeda Pharma AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung gewährt.
- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) des Arzneimittels erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird PLENADREN nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2025