



(20070) PLENADREN, Takeda Pharma AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2025

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 BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus ¹

Hydrocortison ist ein Glucocorticoid und die synthetische Form von endogen produziertem Cortisol. Glucocorticoide sind wichtige Steroide für den Intermediärstoffwechsel, die Immunfunktion, das Muskel-Skelett- und das Bindegewebe sowie das Gehirn. Cortisol ist das wichtigste Glucocorticoid, das von der Nebennierenrinde sezerniert wird.

Natürlich vorkommende Glucocorticoide (Hydrocortison und Cortisol), die auch salzretinierende Eigenschaften haben, werden als Ersatztherapie bei NNR-Insuffizienz angewendet. Glucocorticoide verursachen tiefgreifende und vielfältige metabolische Wirkungen. Ausserdem modifizieren sie die Immunreaktionen des Körpers auf verschiedene Reize.

Klinische Wirksamkeit

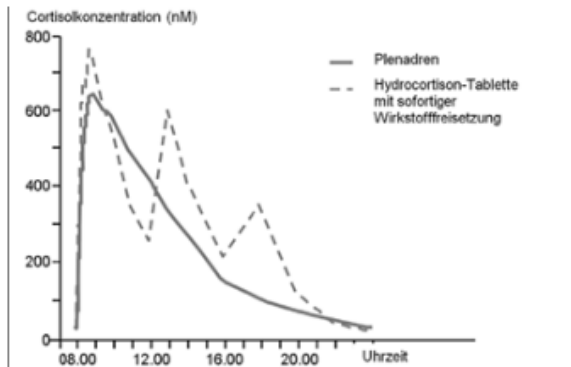
In einer randomisierten, multizentrischen Crossover-Studie an n = 64 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz wurde, bei einer Dosierung von 20-40 mg pro Tag, die Wirksamkeit von PLENADREN (1x täglich morgens) über 12 Wochen mit der dreimal täglichen Einnahme konventioneller Hydrocortison-Tabletten verglichen. Eingeschlossen waren auch Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonie. PLENADREN führte im Vergleich zur konventionellen Therapie 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 (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1:

Beobachtete mittlere Serumcortisolkonzentration im Tagesverlauf nach oraler Gabe von PLENADREN einmal täglich und Hydrocortison dreimal täglich bei Patienten mit primärer Nebenniereninsuffizienz (n = 62).

¹ Aus: Fachinformation, Stand: September 2023

Abbildung 1

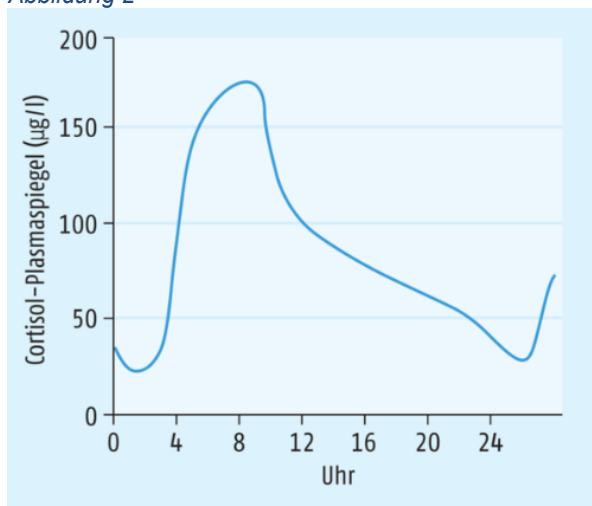


Pharmakokinetik

PLENADREN-Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung haben eine äussere Überzugsschicht, aus der eine sofortige Freisetzung des Wirkstoffs erfolgt, und einen Kern mit retardierter Freisetzung. Die sofortige Freisetzung aus der äusseren Schicht führt zu einem schnellen Anstieg der Hydrocortison-Spiegel im Plasma, während die retardierte Freisetzung aus dem Tablettenkern eine Aufrechterhaltung der Cortisolspiegel über einen längeren Zeitraum gewährleistet.

Zirkadianer Rhythmus des Cortisol-Plasmaspiegels zum Vergleich² (s. Abbildung 2).

Abbildung 2



Krankheitsbild³

Als Nebenniereninsuffizienz, kurz NNI, bezeichnet man die ungenügende Funktion (Insuffizienz) der Nebennierenrinde (NNR).

Es werden drei Formen unterschieden:

- Die primäre Nebenniereninsuffizienz entsteht durch das Fehlen oder die verminderte Produktion aller NNR-Hormone durch eine Zerstörung der NNR-Zellen. Sie kann akut oder chronisch auftreten, meist ist ein Morbus Addison der Auslöser. In seltenen Fällen sind auch Störungen des Eisenstoffwechsels, die mit infiltrativen Entzündungsprozessen einhergehen (z.B. eine Hämochromatose), für eine primäre NNI verantwortlich.
- Die sekundäre Nebenniereninsuffizienz bezeichnet den Ausfall eines bestimmten Hormons (ACTH), das in der Hypophyse, einer Hormon-Drüse des Gehirns, gebildet wird. ACTH steuert die Hormon-Produktion in der Nebennierenrinde.
- Die tertiäre Nebenniereninsuffizienz entsteht durch eine hirngorganische Störung des Hypothalamus mit verminderter CRH- Sekretion. Aufgrund des konsekutiven ACTH-Mangels entspricht das klinische Bild dem der sekundären Nebenniereninsuffizienz.

² <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2022/daz-31-2022/glucocorticoid-therapie-kurz-und-schmerzlos>, Zugriff: 08.11.2024

³ <https://flexikon.doccheck.com/de/Nebenniereninsuffizienz>, Zugriff: 07.11.2024

Standard of Care ⁴

Die Therapie orientiert sich an den hormonellen Ausfällen. Ein Cortisolmangel muss in jedem Fall durch eine entsprechende Hormonersatztherapie ausgeglichen werden. Typischerweise wird eine Therapie mit Hydrocortison oder einer ähnlichen Substanz durchgeführt werden. Bei einem Mangel an Aldosteron wird in der Regel Fludrocortison gegeben. Der DHEA-Mangel muss nicht zwingend ausgeglichen werden, in Einzelfällen kann dies aber sinnvoll sein.

Substitutionstherapie (Hormonersatztherapie)

Hierbei geht es darum, den Körper mit der Menge an Glukokortikoiden zu versorgen, die ihm fehlt bzw. die er normalerweise selbst produzieren würde. Da das Cortisol die höchste Blutkonzentration am Morgen aufweist und die niedrigste Konzentration um Mitternacht, wird oft versucht, die Dosierung der Glukokortikoidtherapie diesem tageszeitlichen Rhythmus nachzuempfinden: z.B. zwei Drittel der Hydrocortisondosis morgens und ein Drittel am frühen Nachmittag.

Abkürzungen /Begriffe	
OD	Once-daily
TID	Thrice-daily
DR-HC	Dual-release hydrocortisone
AE	Adverse event
PAI	Primary Adrenal Insufficiency
QoL	Quality of life
NNI	Nebennierenrindeninsuffizienz

Studie 1 (Studie DC 06/02)

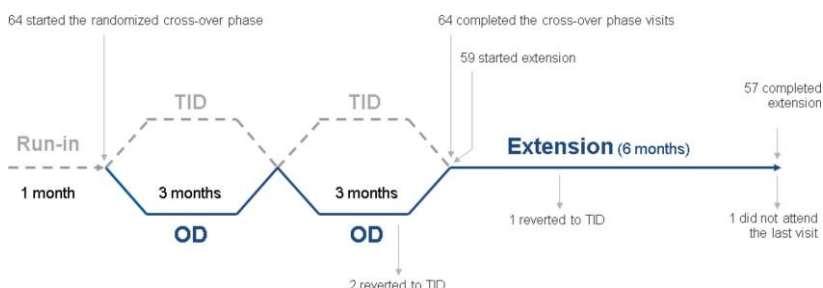
Johannsson G et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release for mulation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 97.2 (2012): 473-481.⁵

Design

In einer randomisierten, multizentrischen Crossover-Studie an n = 64 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz wurde, bei einer Dosierung von 20-40 mg pro Tag, die Wirksamkeit von PLENADREN (1x täglich morgens) über 12 Wochen mit der dreimal täglichen Einnahme konventioneller Hydrocortison-Tabletten verglichen.

Eingeschlossen waren auch Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonie.

Offene, randomisierte, kontrollierte, zwei-phasige, 12-Wochen-Crossover-Multicenter-Studie mit einer 24-Wochen-Verlängerung an fünf Universitätsklinikzentren.



Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Primäre NNR-Insuffizienz-Diagnose vor ≥ 6 Monaten
- Stabile Hydrocortison-Dosis von täglich 20, 25, 30 oder 40 mg während 3 Monaten vor Studieneinschluss

Baseline-Merkmale (n=64):

- Durchschnittsalter: 47 Jahre
- Häufigste verabreichte Hydrocortisondosis: 30 mg pro Tag (58.7 %)
- 17.5 % Diabetes mellitus
- 17.5 % erhielten eine Hypertonie-Behandlung

⁴ <https://www.endokrinologie.net/krankheiten-nebenniereninsuffizienz.php>, Zugriff: 08.11.2024

⁵ NCT00915343

Intervention

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).

- OD-Arm:
Die Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung (20 und 5 mg) wurden morgens nüchtern oral einmal täglich verabreicht (um 8:00 Uhr)
- TID-Arm:
Das Referenzarzneimittel war eine 10-mg-Hydrocortison-Tablette, die dreimal täglich verabreicht wurde (um 8:00, 12:00 und 16:00 Uhr).

Verlängerung: 1 x täglich PLENADREN (OD-Arm)

Primärer Endpunkt

Vergleich der Pharmakokinetik der gleichen Tagesdosis, verabreicht als OD mit einer Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung und als TID mit einer herkömmlichen Hydrocortison-Tablette.

Resultat:

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

Sekundäre Endpunkte

Vergleich von Stoffwechselfparametern, der Lebensqualität und der Sicherheit der verschiedenen Behandlungsmethoden.

Resultate:

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 HbA_{1c} -Wert (absolute Differenz: -0.1% , $p=0.0006$) waren reduziert unter OD verglichen mit TID nach 12 Wochen.

Resultate Lebensqualität:

Verwendete Fragebogen:

FIS Fatigue Impact Scale⁶, Short Form Survey⁷, PGWB Psychological General Well-Being index⁸

Im Fragebogen zur Fatigue Impact Scale FIS fiel der Unterschied zwischen der OD- und TID-Behandlung in der psychosozialen Funktionsfähigkeit ($P = 0.04$; $n = 60$), der kognitiven Funktionsfähigkeit ($P = 0.054$) und der Gesamtpunktzahl ($P = 0.08$) nach 12 Wochen zugunsten der OD-Behandlung aus.

Im Fragebogen zum PGWB fiel die Auswertung zwischen der OD- und TID-Behandlung in Bezug auf die Gesamtpunktzahl ($P = 0.06$) und das positive Wohlbefinden ($P = 0.03$) nach 12 Wochen zugunsten der OD-Behandlung aus.

Beim Kurzfragebogen wurden nach 12 Wochen keine Unterschiede zwischen OD- und TID-Behandlung festgestellt.

Die Präferenz der OD- gegenüber der TID-Behandlung wurde von 85 % der Patienten nach 12 Wochen als groß oder sehr groß eingestuft ($P < 0.0001$; $n = 58$). Außerdem entschieden sich 59 von 64 randomisierten Patienten (92 %) dafür, in die Verlängerungsphase der Studie einzutreten.

⁶ Fisk JD, Doble SE 2002 Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). Qual Life Res 11: 263–272

⁷ Ware Jr JE, Sherbourne CD 1992 The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 30:473–483

⁸ Dupuy HJ 1984 The psychological general well-being (PGWB) index. In: Wenger NK, Mattson ME, Furberg CD, Elinson J, eds. Assessment of quality of life in clinical trials of cardiovascular therapies. New York: Le Jacq Publishing; 170–183

Sicherheitsrelevante Aspekte

In der Crossover-Phase berichteten 47 der 64 Patienten (73.4 %) über insgesamt 103 AE bei OD-Behandlung und 42 Patienten (65.6 %) über 75 AE bei TID-Behandlung.

Die häufigsten AEs waren Nasopharyngitis (7 bei OD vs. 15 bei TID), Müdigkeit (8 bei OD vs. 3 bei TID), Gastroenteritis (8 bei OD vs. 2 bei TID) und Influenza (8 bei OD vs. 2 bei TID).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die zur Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen gehören, betrug 43.8 % bei der OD- und 39.1 % bei der TID-Behandlung.

Fünf Nebenwirkungen waren schwerwiegend:

2 Patienten unter OD (beide Gastroenteritis) und 3 Patienten unter TID-Behandlung (jeweils ein Fall von Gastroenteritis, Streptokokkeninfektion und Kopfschmerzen).

AEs wurden häufiger während der ersten 8 Wochen des OD-Zeitraums (0–4 Wochen, 33 AEs; 4–8 Wochen, 31 AEs) gemeldet als während der Wochen 8–12 (24 AEs).

Während der 6-monatigen Verlängerung meldeten 30 Patienten (50.8 %) über 37 AE während des ersten 3-Monats-Zeitraums und 31 Patienten (54.4 %) berichteten über 50 AE während des zweiten 3-Monats-Zeitraums.

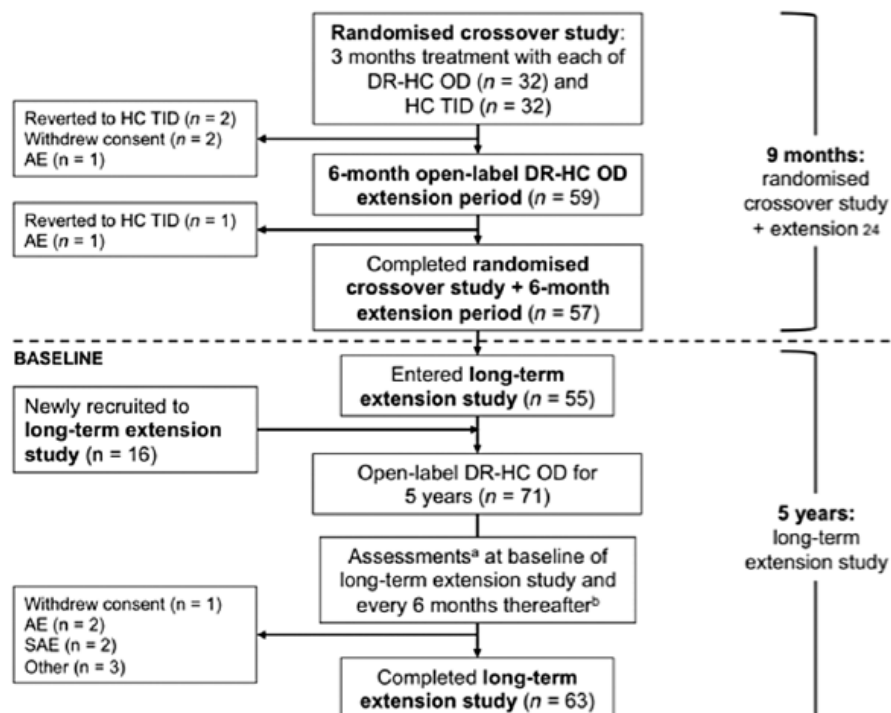
Studie 2 (Studie DC08/01)

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.

Design

Offene, nicht-kontrollierte Phase-III-Studie über 5 Jahre.

Abbildung 3 Studiendesign



Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (n: 71) mit primärer NNR-Insuffizienz seit ≥ 6 Monaten und einer stabilen Hydrocortison-Dosis seit ≥ 3 Monaten.

Die Patienten waren neu rekrutiert (n: 16) oder nahmen vorher an der Studie DC 06/02 teil (n: 55).

Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Primäre NNR-Insuffizienz-Diagnose vor ≥ 6 Monaten

Stabile Hydrocortison-Dosis von täglich 15-40 mg während ≥ 3 Monaten vor Studieneinschluss

Intervention

Die Patienten erhielten 60 Monate Hydrocortison mit modifizierter Freisetzung (DR-HC)

Primärer Endpunkt

Die Sicherheit und Verträglichkeit wurde anhand unerwünschter Ereignisse (AE), hinzukommender Krankheitsschübe, Laborparameter und Vitalparameter untersucht.

Die Lebensqualität (QoL) wurde anhand allgemeiner Fragebögen bewertet.

Resultate:

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 Patient 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.

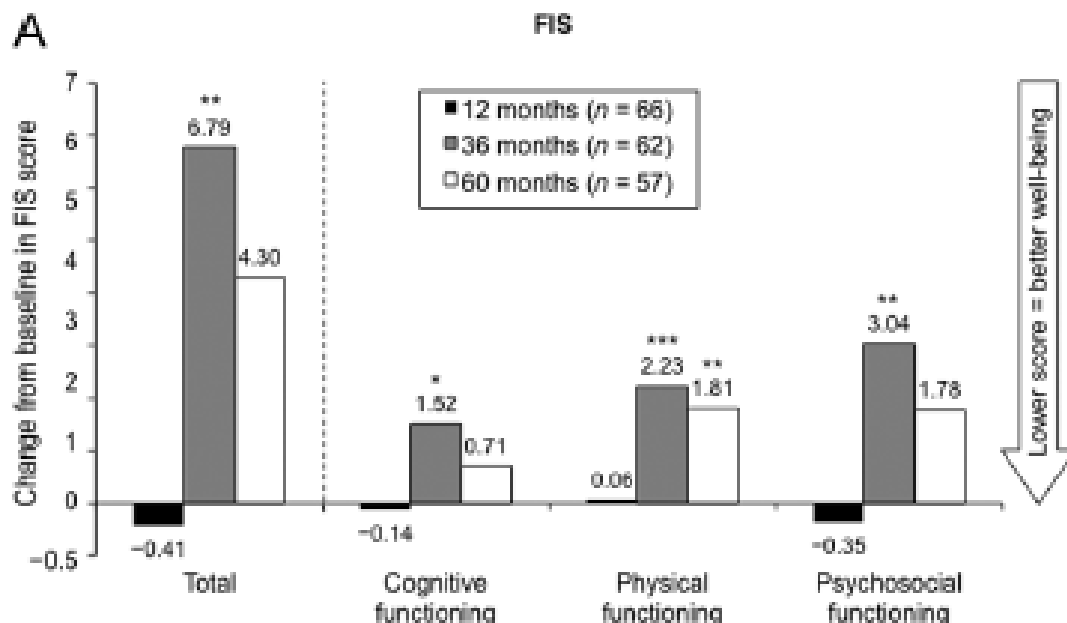
Nach 5 Jahren erhöhten sich die Werte für Nüchternblutzucker (0.7 mmol/l, $p < 0.0001$) und HDL-Cholesterin (0.2 mmol/l, $p < 0.0001$).

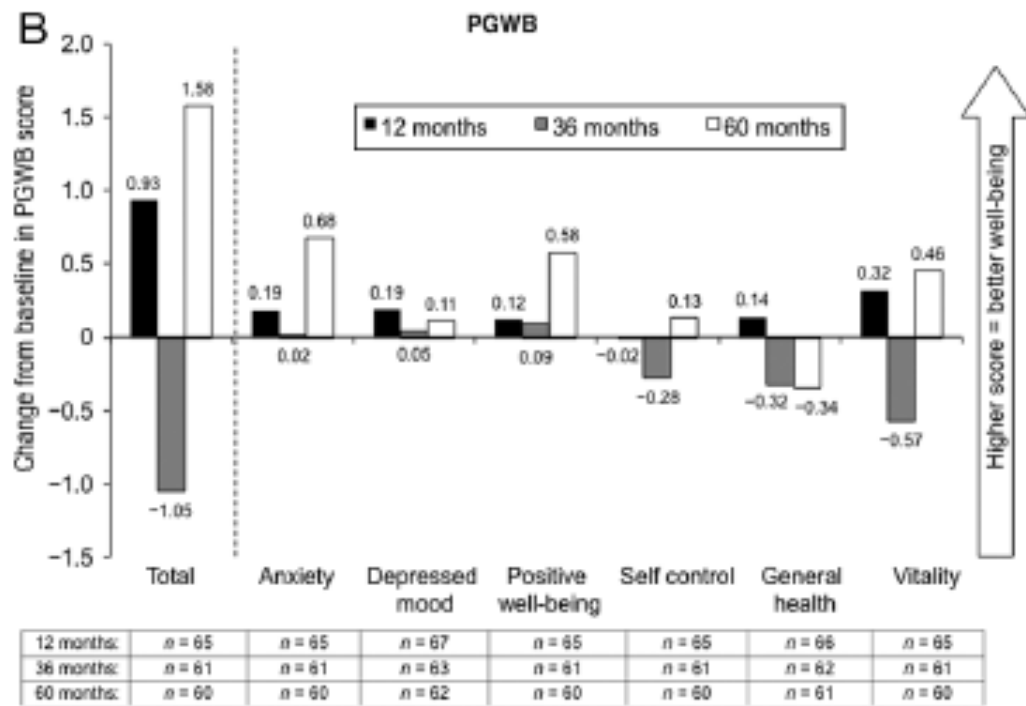
Resultate Lebensqualität:

Es gab keine signifikanten Veränderungen des Fatigue Impact Scale FIS bzw. des Psychological General Well-Being PGWB-Gesamtscores vergleichen mit der Baseline und nach bis zu 5 Jahren.

Allerdings waren alle FIS-Scores nach 3 Jahren schlechter und der FIS-Score für die körperliche Funktionsfähigkeit blieb nach 5 Jahren schlechter (Veränderung gegenüber der Baseline: 1.8; $P = 0.008$). Es gab keine weiteren Unterschiede im FIS und keine signifikanten Unterschiede in den verschiedenen Bereichen des PGWB.

Abbildung 4 Veränderungen von der Basislinie bis zu 12, 36 und 60 Monaten in (A) FIS- und (B) PGWB-Werten.





*P < 0.05, **P < 0.01, ***P < 0.001 analysiert nach 12, 36 und 60 Monaten unter Verwendung des Wilcoxon-Signed-Rank-Tests.

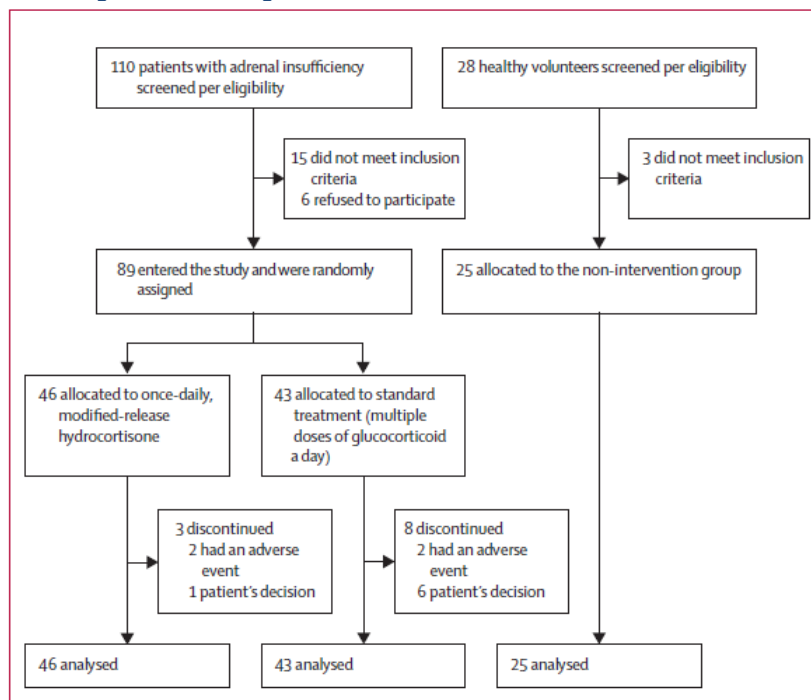
Studie 3 (Studie DC08/0)1

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.

Design

24-wöchige, randomisierte, aktiv-kontrollierte (nicht interventionell d.h. gesunde Probanden) einfach-blinde Phase IV- Studie in zwei Zentren.

Abbildung 5 Studiendesign



Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden 89 Patienten mit primärer und sekundärer Nebenniereninsuffizienz.

Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 80 Jahre
- Stabile Hydrocortison-Dosis von täglich 15-40 mg während ≥ 3 Monaten vor Studieneinschluss

Intervention

1:1 Randomisierung:

- Weiterführung der konventionellen Hydrocortison-Therapie (n=43)
- Wechsel auf Hydrocortison mit modifizierter Freisetzung (n=46)

Primärer Endpunkt

Veränderung des Körpergewichts von Baseline bis Woche 24.

Resultate:

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 ; $p=0.008$).

Sekundäre Endpunkte

Veränderung des metabolischen Profils, Lebensqualität.

Resultate:

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

Auszug Fachinformation CH, Stand: September 2023

Die Sicherheit von PLENADREN wurde in klinischen Studien der Phase II und III an insgesamt 80 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz untersucht. Die Dauer der Exposition entsprach 173 Patienten-jahren.

Häufigste unerwünschte Wirkungen waren dabei Nasopharyngitis 34 %, Müdigkeit 21%, Influenza 20 %, Gastroenteritis 19 % und Kopfschmerzen 14 %. [...]

In einer 12-wöchigen Studie waren Art und Häufigkeit der unerwünschten Wirkungen bei einmal täglicher Applikation von PLENADREN-Tabletten jenen unter dreimal täglicher Gabe schnellfreisetzender Hydrocortison-Tabletten insgesamt vergleichbar. Bei etwa jedem fünften Patienten wurde bis zu acht Wochen nach der ersten Umstellung von konventionellen Hydrocortison-Tabletten dreimal täglich auf die einmal tägliche Einnahme von PLENADREN ein initialer Anstieg der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen beobachtet. Diese unerwünschten Wirkungen (Diarrhoe, Bauchschmerzen, Übelkeit und Müdigkeit) waren meist nur leicht bis mittelschwer, vorübergehend und von kurzer Dauer, können jedoch eine Dosisanpassung oder eine zusätzliche Begleitmedikation erfordern.

Auszug Fachinformation D, Stand: November 2022

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen	
	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Vertigo Kopfschmerz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Schmerzen Oberbauch Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Pruritus Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	

Medizinische Leitlinien

Es liegen keine spezifischen Leitlinien aus der Schweiz für die Behandlung der primären NNR vor.

Europa, USA

Leitlinie:

Endocrine Society - Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(2):364-389

3.0 Treatment of primary adrenal insufficiency in Adults

Glucocorticoid replacement regimen

- 3.1 We recommend glucocorticoid therapy in all patients with confirmed PAI. (1I ØØØØ)
 - 3.2 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 (threedose regimen). Higher frequency regimens and size-based dosing may be beneficial in individual cases. (2I ØØØØ)
 - 3.3 As an alternative to hydrocortisone, we suggest using prednisolone (3–5 mg/d), administered orally once or twice daily, especially in patients with reduced compliance. (2I ØØØØ)
- [...]

Perspectives and Demand for Future Research

[...] Other modified and delayed-release formulations of hydrocortisone in clinical development aim to mimic the cortisol circadian rhythm (170, 171). Dual and slow release formulations of cortisol may better mimic circadian hormone release (104) but do not mimic the physiological pulsatile release of cortisol.

UpToDate - Treatment of adrenal insufficiency in adults, last updated: 10. Oktober 2024

Hydrocortisone (preferred glucocorticoid) — For most patients with adrenal insufficiency, we suggest hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy. Few data are available to guide the selection of glucocorticoid replacement regimens. Consequently, regimens should be individualized with close monitoring to ensure that treatment goals are met.

Rationale — Hydrocortisone is a short-acting agent and allows dose titration in small increments. Dosing regimens also can be adjusted to provide variable glucocorticoid exposure over the course of a day. Hydrocortisone is usually administered in two or three daily divided doses to better mimic the circadian pattern of endogenous cortisol secretion, with an early morning peak and a bedtime nadir for individuals who follow a natural circadian sleep-wake schedule.

When hydrocortisone therapy is unavailable, the short-acting agent cortisone acetate is a reasonable alternative. (See 'Alternative short-acting therapy' below.)

For individuals with difficulty adhering to multiple daily hydrocortisone doses or those with persistent symptoms on hydrocortisone regimens, once-daily therapy with prednisolone may provide greater ease of dosing and symptom relief. (See 'Longer-acting agents for adherence challenges or persistent symptoms' below.)

Initial dosing — We use an initial hydrocortisone dose of 15 to 25 mg daily divided in two or three doses; alternatively, a calculated daily dose of 10 to 12 mg/m² body surface area can be used. The first dose should be administered in the morning upon waking, and the last dose is administered at least four to eight hours before bedtime [1]. Most regimens avoid mid-to-late evening doses because endogenous cortisol production is minimal from approximately 6:00 PM to 3:00 AM.

- In a typical twice-daily regimen, approximately two-thirds of the total daily dose is taken in the morning and one-third in the afternoon.
- Three times daily regimens entail decreasing doses in the morning, midday, and late afternoon (eg, hydrocortisone 10, 5, and 2.5 mg taken at 7:00 AM, 12:00 PM, and 4:00 PM, respectively).

[...]

Modified-release formulations (limited availability) – Modified-release forms of hydrocortisone are commercially available in some regions of the world but not the United States. If available, modified-release hydrocortisone is a reasonable alternative to immediate-release hydrocortisone. A once-daily

dual-release hydrocortisone tablet is authorized for use in the European Union. This formulation combines an immediate-release coating with an extended-release core and provides a more physiologic serum cortisol profile than three times daily hydrocortisone [15]. Like longer-acting glucocorticoids, these formulations provide greater ease of dosing, while their modified release enables better approximation of the circadian pattern of endogenous cortisol production. Data from randomized studies support the potential for modified-release hydrocortisone to impart metabolic benefits (eg, lower body weight and blood pressure) relative to conventional therapy [16-19].

Übersichtsarbeit:

Quinkler M, Beuschlein F, Hahner S, Meyer G, Schöfl C, Stalla GK:

Nebennierenrinden-Insuffizienz — lebensbedrohliche Erkrankung mit vielfältigen Ursachen

Dtsch Arztebl Int 2013; 110(51–52): 882–8. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0882

Derzeitige Glukokortikoid-Ersatztherapie, Dosierung und klinisches Monitoring

Häufig eingesetzte Tagessubstitutionsdosen liegen zwischen 10 und 25 mg konventionellem Hydrocortison (= Cortisol), zur Abbildung der zirkadianen Rhythmik in zwei bis drei Einzeldosen mit etwa zwei Dritteln der Dosis am Morgen (zum Beispiel 10-5-5-0 oder 15-5-0-0 mg).

Dabei benötigen Patienten mit sekundärer NNR-Insuffizienz häufig etwas geringere Dosen als Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz. Eine Substitutionstherapie mit Prednisolon ist möglich. Dabei ist zu beachten, dass Prednisolon durch die längere und stärkere Wirkung nur einmal morgens eingenommen wird und die tägliche Dosis bei 3-5 mg liegt, weil die biologische Wirksamkeit etwa der sechsfachen von Hydrocortison entspricht (e8). Die Dosierung von Glukokortikoiden als Hormonersatztherapie kann nicht durch hormonelle oder biochemische Parameter kontrolliert werden. Grundlage der Therapieüberwachung sind vielmehr die genaue Anamnese (Lebensqualität, Leistungsfähigkeit, Auftreten und Häufigkeit von Nebennierenkrisen) und klinische Parameter (Gewichtsverlauf, Entwicklung cushingoider Stigmata, Messung der Knochendichte) (4, 10). [...]

Neue Medikamente

Keines der bisherigen Glukokortikoidmedikamente kann die Cortisol-Tagesrhythmik vollständig imitieren, jedoch gibt es einige neue Entwicklungen.

Hydrocortison mit veränderter Wirkstofffreisetzung (5- und 20 mg-Tabletten)

Diese neue Form der Hydrocortison-Substitution ist seit Ende 2012 in einigen europäischen Ländern (inklusive Deutschland) für die Behandlung der NNR-Insuffizienz bei Erwachsenen zugelassen. Sie besteht aus einer schnell freisetzenden Hülle mit Hydrocortison und einem Kern, der den Wirkstoff verzögert freisetzt. Dadurch muss dieses Präparat nur einmal täglich morgens verabreicht werden. In der randomisiert kontrollierten Zulassungsstudie zeigte sich durch diese retardierte Form eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, des Blutdruckes und des metabolischen Profils (36).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu 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.

Leitlinien und Empfehlungen erwähnen alternativ zu Hydrocortison und/oder bei fehlender Compliance Prednisolon in einer einmaligen äquivalenten Dosierung von 3 – 5 mg am Morgen.

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 BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

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 Hydrocortison-Ersatztherapie mit dreimal täglicher Einnahme auf PLENADREN kann eine identische Gesamttagesdosis gegeben werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Die Zulassung erfolgte am 20. Dezember 2012 in Anwendung von Artikel 13 HMG und unter Berücksichtigung der Begutachtungsergebnisse der EMA.

Eine eigenständige wissenschaftliche Begutachtung der Primardaten durch Swissmedic fand nicht statt. Der positive Zulassungsentscheid der EMA wurde übernommen.

EMA

Auszug medicine overview PLENADREN (Hydrocortison) EMEA/H/C/002185

Welchen Nutzen hat PLENADREN in den Studien gezeigt?

Der Nutzen von PLENADREN wurde in einer Hauptstudie bei 64 Patienten mit Nebenniereninsuffizienz untersucht. Hierbei wurde einmal täglich gegebenes PLENADREN mit einer konventionellen Hydrocortisonbehandlung verglichen, bei der der Wirkstoff dreimal täglich gegeben wird. Bei der Studie wurden die Cortisolspiegel im Blut der Patienten über einen Zeitraum von 24 Stunden nach dreimonatiger Behandlung untersucht. Die Cortisolspiegel, die bei Patienten unter PLENADREN erreicht wurden, galten für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz als ausreichend. Die in das Blut übergegangene Gesamtcortisolmenge war bei Patienten, die PLENADREN einnahmen, etwa 20 % niedriger als bei Patienten, die die konventionelle Hydrocortisonbehandlung erhielten.

Warum wurde PLENADREN zugelassen?

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur stellte fest, dass mit PLENADREN während der Behandlung von Patienten mit Nebenniereninsuffizienz ausreichende Cortisolspiegel erreicht wurden. Der Ausschuss stellte ferner fest, dass PLENADREN den Vorteil einer einmal täglichen Einnahme bietet. Eine einmal tägliche Einnahme ist zwar mit dem Risiko zu niedriger Cortisolspiegel am Nachmittag verbunden, dem kann jedoch bei Bedarf durch die Einnahme zusätzlicher Hydrocortison-dosen abgeholfen werden. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von PLENADREN gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

Beurteilung durch ausländische Institute

NHS 2013

LMMG Recommendation: Black

PLENADREN® is not recommended for the treatment of adults with adrenocortical insufficiency.

Robust evidence of a clear therapeutic advantage to justify the significantly greater acquisition costs compared with Immediate Release Hydrocortisone is currently lacking.

Summary of supporting evidence:

- *PLENADREN® is an oral modified-release formulation of hydrocortisone licensed to treat adults with adrenal insufficiency (AI)*
- *It is designed to more closely mimic natural cortisol release than current glucocorticoids but only partly achieves this.*
- *The amount of hydrocortisone absorbed systemically from PLENADREN® is approximately 20% less than from immediate release hydrocortisone.*
- *Mean body weight and blood pressure were reduced to a small extent after 12 weeks treatment with PLENADREN® compared to immediate release hydrocortisone. A trial comparing PLENADREN® with a 20% lower daily dose of immediate release hydrocortisone is needed to*

show whether these metabolic effects could be achieved by reducing the dose of immediate release hydrocortisone.

- *There is no evidence that PLENADREN®'s concentration-time profile and the short-term changes in some surrogate measures of disease reduce morbidity or mortality*
- *Patients prefer PLENADREN® once daily to hydrocortisone immediate release (IR) taken three times a day but compliance with the two formulations is similar. Quality of life data are difficult to interpret and should be viewed with caution as they come from open-label studies with small numbers of patients.*
- *PLENADREN® and hydrocortisone IR cause similar adverse effects of abdominal pain, diarrhoea, nausea and fatigue.*

NICE

Auszug NICE-Leitfaden [NG243]: Nebenniereninsuffizienz: Identifizierung und Behandlung

Veröffentlicht: 28. August 2024

Behandlung	Primäre Nebenniereninsuffizienz
Glukokortikoid der ersten Wahl	Hydrocortison: tägliche Gesamtdosis 15 mg bis 25 mg oral in 2 bis 4 geteilten Dosen.
Alternatives Glukokortikoid (z. B. wenn mehrere Tagesdosen nicht angemessen sind)	Prednisolon (wenn sie aufgehört haben zu wachsen): tägliche Gesamtdosis 3 mg bis 5 mg oral.
Alternatives Glukokortikoid (z. B. wenn mehrere Tagesdosen nicht angemessen sind)	Hydrocortison-Tabletten mit modifizierter Freisetzung (wenn sie aufgehört haben zu wachsen) oral.

SMC

Auszug - SMC No. 848/12, Stand: 04. November 2016

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 – Stand: 11. Januar 2018

Reimbursement not recommended at the submitted price.

HAS

Auszug Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 06 juin 2014

Le service médical rendu par PLENADREN est important dans l'indication de l'AMM.

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.

Hydrocortison mit modifizierter Freisetzung stellt eine mögliche Alternative zu Hydrocortison mit sofortiger Freisetzung oder zu Prednisolon als alternative Einmalgabe dar.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf für weitere Therapien in der Schweiz für Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz ist vorhanden.

Die Guidelines erwähnen PLENADREN als Alternativtherapie zu Hydrocortison/Hydrocortisonacetat und Prednisolon vor allem bei ungenügender Compliance mit dem Vorteil der Einmalgabe.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für PLENADREN/50 Ret. Tab./5 mg:

Präparat (Wirkstoff)	Packungsgrösse / Dosisstärke	FAP	Dosierung [mg/d]	TTK
HYDROCORTONE*	30 Tabl. 10 mg	Fr. 12.06	25 mg	Fr. 1.005
			TQV-Niveau	Fr. 1.01
			TQV-Preis (FAP)	Fr. 10.05

* Preise gemäss Verfügung PLENADREN befristete NA n. B. vom 18. März 2022

Das BAG berücksichtigt im TQV HYDROCORTONE, Tabl 10 mg, 30 Stk (Hydrocortison) mit den Preisen vor Streichung aus der SL.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 2. April 2025, Preisen aus 5 Referenzländern (D, DK, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
5mg, 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Fr. 201.38
20 mg, 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Fr. 453.62

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- bezüglich der FAP der anderen Dosisstärke sind die Richtlinien betreffend Preisrelationen zwischen verschiedenen Packungen gemäss Anhang 5b des Handbuches betreffend die SL eingehalten,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
5mg, 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Fr. 105.72	Fr. 131.40
20 mg, 50 Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	Fr. 246.91	Fr. 284.95

- 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>).“

- ohne Auflagen.