

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's GRAVENHAGE

2017040390

Zorginstituut Nederland

Zorg II

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P. Pasman

Datum 12 september 2017
Betreft GVS rapport 17/06 hydrocortison met gereguleerde afgifte
(Plenadren®)

Onze referentie

2017040390

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 februari 2017 (CIBG-17-03908) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport en het daarbij gevoegde farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Hydrocortison met gereguleerde afgifte is beschikbaar als 5 mg en 20 mg tabletten met gereguleerde afgifte. Het is geïndiceerd voor de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorshypofunctie) bij volwassenen. Plenadren® wordt gegeven als onderhoudstherapie. Een gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-30 mg per dag, eenmaal daags in de ochtend. De hoogste onderzochte onderhoudsdosis is 40 mg.

Uitkomst beoordeling

Uit de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport komt naar voren dat op basis van de studieresultaten geen therapeutische meerwaarde van hydrocortison met gereguleerde afgifte ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte kan worden uitgesproken voor het effect op de kwaliteit van leven.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte.

Uit het GVS rapport komt naar voren dat hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met hydrocortison met directe afgifte dat is opgenomen in het GVS cluster 0H02ABCO V.

De World Health Organisation (WHO) heeft voor hydrocortison tabletten (orale toediening, ATC-code H02AB09) een DDD van 30 mg vastgesteld.

De standaarddosering van hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) kan daarmee worden vastgesteld op 30 mg.

Zorginstituut Nederland
Zorg II

Advies

Op grond van bovenstaande kan hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) op bijlage 1A worden geplaatst in het cluster OH02ABCO V met een standaarddosering van 30 mg.

Datum
12 september 2017

Onze referentie
2017040390

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport hydrocortison
met gereguleerde afgifte (Plenadren®) bij de
behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 28 augustus 2017
Status DEFINITIEF

Colofon

Zaaknummer	2016054520
Volgnummer	2017005078
Contactpersoon	mevr. J.E. de Boer, arts, secretaris +31 (0)20 797 85 23
Auteur(s)	mw. dr. C. Klop mw. dr. M. Moen mw. M.R. Kuijpers, apotheker
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Samenvatting 5

1 Inleiding 7

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 10

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 13

- 2.1 Zoekstrategie 13
- 2.2 Databases & websites 13
- 2.3 Selectiecriteria 13

3 Resultaten 15

- 3.1 Resultaten literatuursearch 15
- 3.2 Gunstige effecten 15
- 3.3 Ongunstige effecten 21
- 3.4 Ervaring 25
- 3.5 Toepasbaarheid 25
- 3.6 Gebruiksgemak 26
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 27

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 29

- 4.1 Oud advies 29
- 4.2 Nieuw advies 29

5 Literatuur 1

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 40

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van hydrocortison met gereguleerde afgifte bij de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie. Hydrocortison met gereguleerde afgifte is daarbij vergeleken met hydrocortison met directe afgifte op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie hydrocortison met gereguleerde afgifte een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van VWS ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van hydrocortison met gereguleerde afgifte.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 28 augustus 2017 en de gegevens zullen worden verwerkt in hoofdstuk Corticosteroiden systemisch van het Farmacotherapeutisch Kompas.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

1.1.1 *Pathofysiologie aandoening*

Bijnierschorsinsufficiëntie (BI) wordt gedefinieerd als een tekortschietende uitscheiding van corticosteroïden; hormonen die essentieel zijn voor het functioneren van het menselijk lichaam omdat ze de energiehuishouding en vasculaire respons regelen gedurende stressvolle situaties. [1,2]

Primaire BI (of ziekte van Addison) wordt veroorzaakt door een defect van de bijnierschors. Bij centrale bijnierschorsinsufficiëntie worden de bijniereen niet goed gestimuleerd door het ontbreken van het bijnierschors-activerend adrenocorticotroop hormoon (ACTH) vanuit de hypofyse (secundair) en/of door het ontbreken van corticotrofine hormoon (CRH) en vasopressine vanuit de hypothalamus (tertiair) [1]. Afhankelijk van de onderliggende oorzaak, kan BI zich langzaam ontwikkelen of acuut ontstaan.

Primaire BI werd vroeger vooral veroorzaakt door tuberculose [3]. Tegenwoordig wordt 90% [4] van de gevallen in de Westerse wereld veroorzaakt door een auto-immuunadrenalis maar primaire BI kan ook ontstaan door aangeboren/genetische afwijkingen, metastasen, infectieziekten of door het gebruik van drugs. Primaire BI kan ook acuut ontstaan door bloedingen of een infarct in de bijnier [1].

Centrale BI worden vaak veroorzaakt door suppressie van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras als gevolg van het gebruik van suprafysiologische doseringen glucocorticoïden. Overige oorzaken zijn een gedeeltelijk of volledige defecte hypofyse (hypopituitarisme) en/of hypothalamus, bijvoorbeeld door een chirurgische ingreep of hersentumor [3].

1.1.2 *Symptomen*

De meeste klinische verschijnselen van BI zijn aspecifiek. Ze ontstaan vaak geleidelijk in de loop van maanden of zelfs jaren [3]. Frequent verschijnselen van primaire en secundaire bijnierschorsinsufficiëntie zijn een chronisch gevoel van algehele malaise en ernstige vermoeidheid, algemene (spier)verzwakking en gewichtsverlies door verlies van eetlust. Patiënten zijn vaak misselijk/moeten overgeven en hebben last van buikpijn en diarree. Duizeligheid en (orthostatische) hypotensie komen ook voor. Verder komen voor psychiatrische uitingen (onder andere depressie), haarverlies en libodoverlies bij vrouwen, uitblijven van menstruatie, hoofdpijn en gezichtsveld defecten [1, 3].

Een ernstig acuut tekort aan corticosteroïden (addisoncrisis) komt vaak voor bij primaire BI, maar minder vaak bij centrale BI. De belangrijkste symptomen van een addisoncrisis zijn hypotensie en shock (90%). Verder hebben patiënten vaak buikpijn, rugpijn of pijn op de borst (86%). In 66% van de gevallen is er sprake van koorts. Ongeveer de helft van de patiënten heeft geen eetlust, voelt zich misselijk of moet overgeven. Ook neuropsychiatrische symptomen treden op zoals verwarring en desoriëntatie (42%). Verder komen hypoglykemie, plotselinge ernstige hoofdpijn en zichtverlies voor [1, 3].

Bij primaire BI kan er ook een tekort aan mineraalcorticoïden ontstaan. Dit leidt tot een te groot verlies van natrium via de urine, een teveel aan kalium en lage bloeddruk door hypovolemie. In 22% van de gevallen hebben patiënten een behoefte aan zout eten door zoutverlies ten gevolge van een verlaagde secretie van aldosteron [3]. Tenslotte kan er in geval van primaire BI hyperpigmentatie van huid en slijmvliezen optreden door de verhoogde secretie van ACTH [1, 3].

1.1.3 *Incidentie / Prevalentie*

Primaire BI heeft in Westerse landen een prevalentie van 100 tot 140 gevallen per miljoen mensen en een incidentie van 4,4-6,0 nieuwe gevallen per miljoen mensen per jaar. Primaire BI komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en kan zich ontwikkelen op elke leeftijd, alhoewel de ziekte meestal aan het licht komt tussen de leeftijd van 30 tot 50 jaar [4-8].

Secundaire BI komt vaker voor dan primaire BI. De geschatte prevalentie van secundaire BI loopt uiteen van 150 tot 400 gevallen per miljoen mensen [8-11]. De incidentie ligt rond 20 nieuwe gevallen per miljoen per jaar [12]. Door de grote variëteit in oorzaken van secundaire BI, is er geen onderscheid tussen patiënten wat betreft geslacht of leeftijd [13].

1.1.4 *Ernst*

BI is een levensbedreigende aandoening. Een behandeling moet zo snel mogelijk gestart worden zodra de diagnose BI is gesteld [14]. In de tijd voordat synthetische glucocorticoïden beschikbaar waren, resulteerde de diagnose BI tot een mortaliteit van boven 80% binnen 2 jaar en alle patiënten kwamen te overlijden binnen 5 jaar na de diagnose [15]. Tegenwoordig hebben patiënten met BI die orale medicatie krijgen om het tekort aan corticosteroïden te compenseren, nog steeds een meer dan verdubbeld sterfterisico ten opzichte van de gezonde bevolking. De belangrijkste doodsoorzaken zijn cardiovasculaire aandoeningen en ernstige (infectie)ziekten [16, 17]. De ziektelast van patiënten met BI is significant door de verhoogde mortaliteit, afgenomen cardiovasculaire gezondheid en verlaagde kwaliteit van leven door bijvoorbeeld vermoeidheid en pijn [18].

1.1.5 *Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling*

Er is geen Nederlandse richtlijn voor BI beschikbaar, er wordt daarom in Nederland gehandeld volgens de 'Clinical Practice Guideline' gepubliceerd door Bornstein *et al.* [14] Deze omschrijft de volgende standaardbehandeling voor BI:

- Glucocorticoïden therapie wordt aangeraden voor alle patiënten met BI.
- Gebruik van hydrocortison (15-25 mg) of cortison acetaat (20-35 mg) in twee of drie doses per dag; de hoogste dosis moet gegeven worden in de ochtend na het ontwaken, de volgende dosis in de vroege middag (2 uur na de lunch in geval van 2 maal daagse dosis) of tijdens de lunch en in de namiddag (in geval van 3 maal daagse dosis). Hogere frequentie van inname en dosering kunnen aangewezen zijn in sommige individuele gevallen.
- Als alternatief voor hydrocortison, wordt prednisolon (1 maal daags 3-5 mg/d) genoemd in de richtlijn voor primaire BI indien patiënten niet verbeteren op de kwaliteit van leven en werkcapaciteit, of wanneer ze moeite hebben zich te houden aan de meerdere doseringen per dag. Er zijn echter geen prospectieve studies die de veiligheid/effectiviteit van prednisolon en hydrocortison / cortisonacetaat met elkaar vergelijken.
- Afhankelijk van de achterliggende oorzaak van bijnierschorsinsufficiëntie komen als aanvulling op behandeling met glucocorticoïden tevens andere behandelingen in aanmerking; zoals behandeling met mineralcorticoiden (fludrocortison) bij primaire bijnierschorsinsufficiëntie indien sprake is van aldosteron deficiëntie.

1.1.6 *Hydrocortison met gereguleerde afgifte 5 mg en 20 mg (Plenadren®), tabletten.*

1.1.6.1 *Geregistreerde indicatie* [19]

Behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorshypofunctie) bij volwassenen.

1.1.6.2 *Dosering* [19]

Plenadren® wordt gegeven als onderhoudstherapie. Een gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-30 mg per dag, eenmaal daags in de ochtend. Bij patiënten die nog enige eigen cortisolproductie hebben kan een lagere dosis voldoende zijn. De hoogste onderzochte onderhoudsdosis is 40 mg. De laagst mogelijke onderhoudsdosis moet worden gebruikt. In omstandigheden waarin het lichaam wordt blootgesteld aan overmatige lichamelijke en/of geestelijke stress kunnen patiënten een aanvullende vervanging met hydrocortison tabletten met directe afgifte nodig hebben, vooral in de middag/avond.

1.1.6.3 *Werkingsmechanisme* [19]

Hydrocortison is een glucocorticoïde en de synthetische vorm van endogeen geproduceerd cortisol. Glucocorticoïden zijn belangrijke steroïden voor het intermediaire metabolisme, de immuunfunctie, het skeletspierstelsel en bindweefsel, en de hersenen. Cortisol is de belangrijkste glucocorticoïde die door de bijnierschors wordt afgescheiden. Het gebruik van hydrocortison kan in het geval van BI het tekort aan cortisol in het lichaam compenseren.

1.1.6.4 *Bijzonderheden*

De Europese Commissie heeft aan hydrocortison met gereguleerde afgifte in 2011 de status van weesgeneesmiddel toegekend voor de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bij volwassenen. De EMA heeft Plenadren® definitief toegelaten en heeft postautorisatie onderzoek als aanvullende voorwaarde gesteld voor de monitoring van de veiligheid op de lange termijn. EU-AIR is een Europese, multicenter, multinationale, post-autorisatie observationele studie die de mogelijkheid biedt om naast monitoring van de lange termijn veiligheid ook andere relevante data in de klinische praktijk te meten, niet alleen voor Plenadren® maar ook voor de andere hydrocortison en glucocorticoïd vervangingstherapieën [20].

1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®) bij bijnierschorsinsufficiëntie vergeleken met hydrocortison met directe afgifte?

1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. De fabrikant vraagt om voor een subpopulatie de therapeutische waarde te beoordelen; namelijk patiënten die ondanks een zo goed mogelijk ingestelde substitutiebehandeling met hydrocortison (met directe afgifte) last blijven houden van een ernstige afname van de kwaliteit van leven en die een ongunstig metabool profiel hebben.

1.2.3 Interventie

Hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®), eenmaal daags in de ochtend.

1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

Hydrocortison of cortisonacetaat met directe afgifte (2 tot 3x daags). Volgens de internationale richtlijn wordt aangeraden om de totale dagdosering hydrocortison (15-25 mg) of cortison acetaat (20-35 mg) vanwege de korte halfwaardetijd te verdelen in twee of drie doses; de hoogste dosering 's ochtends na ontwaken en de volgende dosering in de vroege middag (2 uur na de lunch bij een 2-daags schema) of bij de lunch en de namiddag (4-6 uur voor het slapen gaan, bij een 3-daags schema) [14].

1.2.5 Relevante uitkomstmaten

Behandeling met glucocorticoïden heeft als doel om het tekort aan cortisol aan te vullen en derhalve de cortisolspiegel te normaliseren waardoor o.a. het metabool profiel en de botmineraaldichtheid verbeteren. Het aanpassen van de dosering glucocorticoïden geschiedt o.b.v. tekenen van onderdosering (lethargie [invaliderende vermoeidheid], misselijkheid, slechte eetlust, gewichtsverlies, pigmentatie) en overdosering (verslechtering metabool profiel [toename bloeddruk, gewicht, cholesterol, en verslechterde glykemische controle], slapeloosheid, perifeer oedeem) en het uitvragen van het dagelijks welbevinden/performance [14]. Het is niet bewezen dat het zo goed mogelijk nabootsen van een circadiane cortisolspiegel zich vertaalt in klinisch relevante effecten bij patiënten met BI op de korte of lange termijn. Om die reden is verbetering van de kwaliteit van leven de belangrijkste klinisch relevante uitkomstmaat [14]. Hiervoor zijn diverse gevalideerde meetinstrumenten beschikbaar (zoals EQ-5D, SF-36, PGWB, en het ziektespecifieke meetinstrument AddiQoL) [22]. Nederlandse endocrinologen hebben een expertverklaring opgesteld voor behandeling van BI-patiënten met Plenadren® waarin ze start- en stopcriteria hanteren gerelateerd aan kwaliteit van leven. Er zijn echter geen MCID's bekend om een klinisch relevante verbetering te kunnen vaststellen met behulp van de genoemde vragenlijsten, noch voor de gemiddelde populatie, noch voor de genoemde subpopulatie met bijnierschorsinsufficiëntie. Daarnaast is het voorkomen van een bijniercrisis, een tekort aan cortisol bij stress of ziekte die, - indien onbehandeld -, leidt tot shock en overlijden, een belangrijk behandeldoel [14].

In de expertverklaring is tevens omschreven dat het tegengaan van pijn in het bewegingsapparaat een belangrijk behandeldoel is.

De relatie tussen de invloed van te hoge cortisol spiegels door overdosering op cardiovasculaire risicofactoren (toename LDL-cholesterol, totaal cholesterol, triglyceriden, middel omtrek, body mass index) [21] en het optreden van cardiovasculaire complicaties op de lange termijn is niet aangetoond.

1.2.6 Relevante follow-up duur

Een effect op de kwaliteit van leven is binnen een periode van enkele weken mogelijk maar moet over een langere periode worden gemeten/aanhouden omdat het om een chronische aandoening gaat. Daarnaast is in de hiervoor genoemde expertverklaring aangegeven dat een periode van één jaar wordt genomen om het effect op de kwaliteit van leven te evalueren.

1.2.7 Vereiste methodologische studiekekenmerken

Als onderbouwing voor de therapeutische waarde van hydrocortison met geregleerde afgifte (1 maal daags) ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte (2 of 3 maal daags) gaat de voorkeur uit naar direct vergelijkend geblindeerd gerandomiseerd fase 3 onderzoek. Blindering d.m.v. placebo-capsules wordt echter bemoeilijkt door een ethisch aspect; indien onbekend is of een tablet met placebo of met de werkzame stof wordt ingenomen kan een gevaarlijke situatie ontstaan in geval van stress/ziekte waarbij een hogere dosering glucocorticoïd benodigd is. De CHMP heeft ingestemd met deze redenatie [20].

In verband met de zeldzaamheid van de aandoening kunnen indirecte vergelijkingen of niet vergelijkende studies als ondersteuning van het bewijs dienen.

2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: "hydrocortisone AND adrenal insufficiency".

2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library voor de periode tot 19 januari 2017.

De websites van HTA-organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent hydrocortison met gereguleerde afgifte. Daarnaast zijn de websites van nationale en internationale beroepsgroepen gescreend betreffende richtlijnen voor bijnierschorsinsufficiëntie.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende in- en exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Vergelijkende klinische onderzoeken naar de effectiviteit van hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®). Prospectieve niet vergelijkende onderzoeken zullen indien nodig en mogelijk ter ondersteuning van het bewijs dienen.

Exclusiecriteria:

- Case reports
- (Conference) abstracts

3 Resultaten

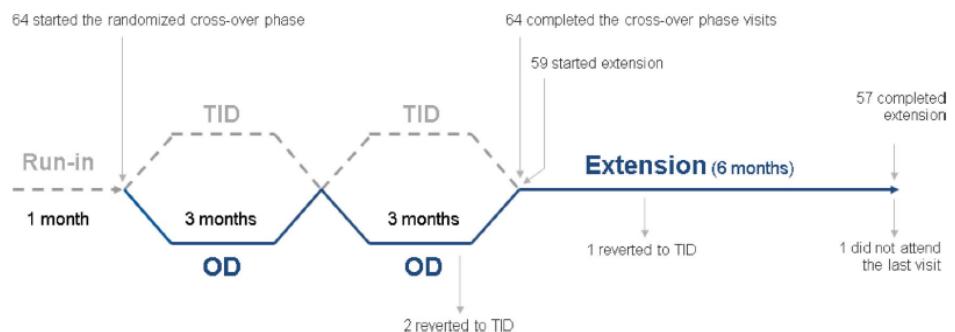
3.1 Resultaten literatuursearch

De literatuursearch leverde 4 publicaties op [23-26]. Twee daarvan voldeden aan de in- en exclusiecriteria [23, 24]. Er is één direct vergelijkende studie geïncludeerd op basis van de literatuursearch (DC 06/02) [23]. Daarnaast zijn de open-label extensie studies na de vergelijkende studie (DC 06/02B en DC 08/01) meegenomen omdat de lange termijnresultaten relevant zijn voor de evaluatie van ongunstige effecten (bijniercrisis) en dienen als ondersteunend bewijs voor gunstige effecten op de langere termijn [24]. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

3.2 Gunstige effecten

3.2.1 Evidentie

De DC 06/02 studie is een open-label gerandomiseerde gekruiste studie. De eerste fase (DC 06/02A) had als primair doel de farmacokinetiek van hydrocortison met gereguleerde afgifte te vergelijken met die van hydrocortison met directe afgifte [23]. Patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie (n=64) die minstens 6 maanden behandeld werden met hydrocortison met directe afgifte (20-40 mg in 2 of 3 doses) werden overgezet op 20-40 mg hydrocortison met directe afgifte in 3 doses en behandeld gedurende een run-in fase van 4 weken. Daarna volgde randomisatie naar hydrocortison met gereguleerde afgifte 1 maal daags (zelfde dagdosering als in run-in fase; 08:00 's ochtends) of hydrocortison met directe afgifte 3 maal daags (zelfde dagdosering als in run-in fase; 08:00, 12:00, 16:00). Na 12 weken behandeling werden ze direct (zonder tussenperiode) overgezet op de andere behandeling (stadium 1; DC06/02A). Na deze gekruiste opzet volgde een 6 maanden durende extensie fase (stadium 2; DC06/02B) waarin de patiënten allen werden behandeld met hydrocortison met gereguleerde afgifte in dezelfde dosering. Het primaire doel van DC 06/2B was evaluatie van het veiligheidsprofiel. Zie bijlage 1 voor een omschrijving van de studie(populatie) en uitkomstmaten, en zie figuur 1 voor een overzicht van de studieopzet.



Figuur 1. Weergave van de studieopzet van de DC 06/02 studie. TID is een andere benaming voor hydrocortison met directe afgifte (3x daags schema). OD is een andere benaming voor hydrocortison met gereguleerde afgifte (1x daags schema)

De DC 08/01 studie is een prospectieve open-label studie met de patiënten die stadium 1 en 2 (DC06/02A en B) hadden doorlopen (n=55) en daarnaast werden 16 additionele patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie geïncludeerd op basis

van dezelfde inclusiecriteria [24]. Het primaire doel van deze studie was de evaluatie van het veiligheidsprofiel gedurende langere follow-up termijn. Van deze studie is een interim-analyse na 18 maanden follow-up gepubliceerd (totale gemiddelde follow-up duur van 5 jaar). Zie bijlage 1 voor een omschrijving van de studie(populatie) en uitkomstmaten.

Kwaliteit van leven

In de direct vergelijkende DC06/02A studie was, na 12 weken behandeling, de gemiddelde SF-36 totale score, alsook de score voor de subschalen fysiek en mentaal functioneren, niet significant verschillend tussen de hydrocortison formuleringen (zie tabel 1) [23].

Er bestond een significant verschil op week 12 op het onderdeel psychosociaal functioneren van de Fatigue Impact Scale (FIS) ($p=0,04$) en op het onderdeel positief welbevinden van de PGWB (Psychological General Well Being) vragenlijst ($p=0,03$) ten gunste van hydrocortison met geregleerde afgifte. Het verschil in stemming in de avond, maar niet in de ochtend of middag (Diurnal Fatigue Questionnaire, VAS moody evening) was significant verschillend ten gunstige van hydrocortison met geregleerde afgifte (verschil met directe afgifte t.o.v. baseline na 12 weken behandeling: -3,1 punten) (zie tabel 1) [23].

In de niet vergelijkende DC06/02B studie veranderde de kwaliteit van leven niet significant (SF-36, FIS, PGWB) op bijna alle schalen tijdens behandeling met hydrocortison met geregleerde afgifte over een periode van 6 maanden, met uitzondering van een significante toename in lichaamspijn zoals gemeten op de SF-36 schaal (-6,14 punten, $p=0,0032$) [20].

Over een periode van 18 maanden werden in de DC08/01 studie statistisch significante afnames gevonden in de variabele psychosociaal functioneren (2,1 punten, $p=0,04$) en in de totale score (4,3 punten, $p=0,03$) van de Fatigue Impact Scale. Deze afnames kunnen echter als niet klinisch relevant worden beschouwd [20].

Tabel 1: Gunstige effecten van hydrocortison met gereguleerde afgifte vergeleken met hydrocortison met directe afgifte bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie

	DC 06/02A studie [15, 23]		
	Hydrocortison met gereguleerde afgifte 1dd (n = 63)	Hydrocortison met directe afgifte 3dd (n = 63)	Vershil (95% BI of p-waarde)
Kwaliteit van leven			
SF-36 vragenlijst (totale score), na 12 weken follow-up, gemiddelde punten (SD)*	n.r.	n.r.	n.r.
Fysieke component	49,3 (9,1)	50,0 (9,9)	-0,6 (p=0,33)
Mentale component	51,1 (7,3)	49,8 (9,3)	0,9 (p=0,34)
FIS vragenlijst (totale score), na 12 weken follow-up, gemiddelde punten (SD)**	22,6 (25,4)	26,4 (30,3)	-2,9 (p=0,08)
Psychosociaal functioneren	n.r.	n.r.	n.r. (p=0,04)
Cognitief functioneren	n.r.	n.r.	n.r. (p=0,05)
PGWB vragenlijst (totale score), na 12 weken follow-up, gemiddelde punten (SD)***	110,5 (14,0)	107,7 (17,3)	2,3 (p=0,06)
Positief welbevinden	n.r.	n.r.	n.r. (p=0,03)
Diurnal Fatigue Questionnaire, VAS moody evening, verandering t.o.v. baseline****	n.r.	n.r.	-3,1 (p=0,04)

*The SF-36 was a questionnaire used to assess physical functioning and is made up of eight domains: physical functioning, role physical, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role-emotional and mental health. Transforming and standardizing these domains lead to the calculation of the physical and mental component summary measures. Scores ranging from 0 to 100, with 0=worst score (or quality of life) and 100=best score. A higher value in the SF-36 questionnaire corresponds to better well-being

**FIS is a subject-reported scale that qualifies the impact of fatigue on daily life in participants. It consisted of 40 statements that measure fatigue in 3 areas: physical, cognitive, and psychosocial. This 40-item scale evaluates the construct of perceived impact of fatigue on everyday life. Respondents rated each statement using a 5-point Likert-type scale ranging from 0 (no problem) to 4 (extreme problem). A total score ranged from 0 to 160. A lower value corresponds to better well-being.

***The PGWB consists of 22 self-administered items rated on a scale from 1 (worst level of well-being) to 6 (maximum level of well-being) with a total score ranging from 22 to 132. A higher score represents better well-being.

**** Diurnal fatigue was assessed at 8 ante meridian (AM), at 12 AM and at 4 post meridian (PM) by a visual analogue scale (VAS) based on 8 domains (energy, relaxed, less alert, moody, mental fatigue, intellectually slow, difficulty focusing, physical activity). Mean values were calculated for the morning (8 AM), the day (12 AM), the evening (4 PM) and mean per day (mean of 8 AM, 12 AM and 4 PM) were analyzed with score range from 0 to 100. A lower value corresponds to better

3.2.2

Discussie

Het primaire doel van de direct vergelijkende registratiestudie (DC06/02A) was om de farmacokinetiek van hydrocortison met gereguleerde afgifte te vergelijken met die van hydrocortison met directe afgifte. De studie was niet gepowerd om verschillen in klinische effecten te vinden. Hydrocortison met gereguleerde afgifte is ontwikkeld om oversubstitutie van hydrocortison, een vaak voorkomend praktijkprobleem bij hydrocortisonbehandeling, te voorkomen. De totale 24-uurs blootstelling aan cortisol bleek significant lager te zijn na behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte 3dd ($AUC_{0-24 \text{ uur}}$ 19,4% lager) [20, 23]. De kwaliteit van leven was een secundaire uitkomstmaat, maar de power van de studie is ontoereikend om statistisch significante effecten te kunnen vinden. Daarnaast wordt de interpretatie van de resultaten verder bemoeilijkt door risico op selectie bias (geen vermelding over het randomisatie-proces m.b.v. random sequence generation / allocation concealment) en op performance bias (niet geblindeerd). Met betrekking tot performance bias wordt opgemerkt dat blinding als niet ethisch werd gezien door de onderzoekers, wat werd ondersteund door de CHMP [20]. De kwaliteit van leven scores in de eerste paar weken van follow-up gingen omlaag bij blootstelling aan hydrocortison met gereguleerde afgifte (tegengesteld effect ten opzichte van verwachting) in de DC 06/02A studie [20].

Ten aanzien van de representativiteit van de studiepopulatie in vergelijking met het beoogde doel van de studie kan opgemerkt worden dat de patiënten in studie DC 06/02A bij baseline een betere dan gemiddelde kwaliteit van leven hadden in vergelijking met de gemiddelde BI-patiënt in Europa. Dit blijkt uit een studie van Van der Valk et al (2016), die tevens laat zien dat de gemiddelde Nederlandse patiënt met BI juist een slechtere kwaliteit van leven heeft dan de gemiddelde Europese patiënt [27]. Om die reden lijkt de studiepopulatie in DC 06/02A niet aan te sluiten bij een populatie BI patiënten met een ernstige afname in kwaliteit van leven, de beoogde populatie voor behandeling met hydrocortison met vertraagde afgifte. Daarnaast werden alleen patiënten met primaire, maar niet met secundaire bijnierschorsinsufficiëntie, geïnccludeerd.

Een groot deel van de studiepopulatie werd behandeld met > 30 mg hydrocortison per dag (78%), ruim hoger dan de geadviseerde dosering van 15-25 mg. Publicaties over onderzoek bij Nederlandse patiënten maken echter duidelijk dat de gemiddelde dosering hydrocortison bij hen 24 - 25 mg bedraagt [27, 32]. Bij de mannelijke patiënten lag de dosering nog iets hoger. Aan studie DC 06/02 deden meer mannen mee, namelijk 58,7%. Volgens de Nederlandse Bijnierverseniging NVACP bedraagt de gemiddelde dosering hydrocortison 24,3 mg per dag, gebaseerd op gegevens van 651 patiënten (inclusief kinderen). Ongeveer 30% van de Nederlandse patiënten gebruikt een dosering hydrocortison > 30 mg/dag.

In de direct vergelijkende studie (DC06/02A), alsook in de niet vergelijkende extensiestudies over een periode van 6 tot 18 maanden (DC 06/02B en DC 08/01), werd er geen significant verschil/effect van hydrocortison met gereguleerde afgifte op de SF-36 score (fysiek/mentaal) gevonden [20, 23].

De resultaten van het effect op de Fatigue Impact Scale tussen de direct vergelijkende DC06/02A studie (verbetering t.o.v. hydrocortison met directe afgifte) en de niet vergelijkende DC08/01 studie (verslechtering tijdens behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte) zijn mogelijk tegenstrijdig [20, 23]. Doordat de absolute (veranderingen in) scores niet zijn gepubliceerd is niet bekend of de scores in beide behandelgroepen in de DC06/02A studie afnamen (mogelijk minder grote afname bij de gereguleerde afgifte). Daarnaast zijn ook voor overige vragenlijsten (FIS/PGWB), waarvoor wel een significante p-waarde is gerapporteerd,

de absolute veranderingen of verschillen in effect (verschil in verandering tussen de formuleringen) zoals gevonden in de DC06/02A studie niet gepubliceerd. Tot slot is niet bekend of de gevonden verschillen in scores zich vertaalden in klinisch relevante verschillen. De MCID's voor deze vragenlijsten zijn niet bekend. De EMA heeft de volgende uitspraak gedaan over de resultaten op kwaliteit van leven: "The simpler dosing regimen is reflected in a higher patient's preference, however, no clinically significant improvement in quality of life could be observed" (20, pagina 50).

In twee observationele studies (prospectieve cohort studie, n=50 [25], en een pre-post studie, n=19 [26]) is het effect van overstappen van hydrocortison met directe afgifte naar geregleerde afgifte op de AddiQoL score onderzocht. Deze studies kennen een hoog risico op bias waarvan specifiek selectiebias: patiënten mochten kiezen of ze over wilden stappen naar hydrocortison met geregleerde afgifte. Daarnaast was de vergelijkende behandeling in de studie van Quinckler 2015 [25] zowel 2dd als 3dd hydrocortison/cortisonacetaat als 1dd prednisolon. De studie van Giordano 2016 [26] is zeer klein met 19 patiënten (mogelijkheid van type 2 fout) en kent geen controlegroep. Daarom zijn de resultaten van deze studies niet nader uitgewerkt in de resultaten sectie. Tevens zijn de resultaten tegenstrijdig waarbij de AddiQoL onveranderd bleef gedurende een periode van gemiddeld 128 dagen [25], en binnen één jaar met 4 punten t.o.v. baseline toenam in een kleine studie met 19 patiënten (mogelijk sprake van een type 2 fout) waarin geen controlegroep is meegenomen [26].

Het is aangetoond dat een toenemende dagdosering hydrocortison equivalent is geassocieerd met een toename van het LDL-cholesterol, totaal cholesterol, triglyceriden, middel omtrek, en body mass index [16]. Hydrocortison met geregleerde afgifte is ontwikkeld om oversubstitutie van hydrocortison, een vaak voorkomend praktijkprobleem bij hydrocortisonbehandeling, te voorkomen. Het significante verschil in 24-uurs blootstelling aan cortisol (19,4% lager voor hydrocortison met geregleerde afgifte) in de direct vergelijkende studie (DC06/02A) tussen de hydrocortison formuleringen kan derhalve een rol hebben gespeeld bij de significante, maar klinisch niet relevante verschillen voor enkele metabole parameters na 12 weken behandeling ten gunste van hydrocortison met geregleerde afgifte (absoluut verschil in HbA1c: -0,1%; HDL cholesterol: -0,1 mmol/l; triglyceriden: 0,2 mmol/l; lichaamsgewicht: -0,7 kg. Ook werd een verschil in effect op de bloeddruk gevonden: systolische bloeddruk: -5,5 mm Hg, diastolische bloeddruk: -2,3 mm Hg) [20, 23].

De EMA heeft de volgende uitspraken gedaan over het geclaimde effect op een verbetering van het metabole profiel: "Very small changes were seen in glucose and lipid metabolism when t.i.d. treatment was compared with o.d. treatment. The changes hardly reached clinical significance and were not consistent with an improvement of the metabolic profile"...."No clinically significant changes in glucose, HbA1c, or lipids were observed during the long-term follow-up of patients on o.d." ... "The clinical data is insufficient to make any claims on improvements with regards to metabolic side effects with Plenadren®" [20, pagina 50/56/57].

Op dit moment lopen verschillende gerandomiseerde studies die het effect van hydrocortison met geregleerde afgifte (Plenadren®) op de kwaliteit van leven onderzoeken ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte binnen een populatie met zowel primaire als secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (DREAM trial, Clinicaltrials.gov: NCT02277587, geschatte einddatum: juni 2016), of alleen secundaire bijnierschorsinsufficiëntie (Clinicaltrials.gov: NCT02282150, geschatte einddatum: december 2017).

3.2.3

Conclusie

Binnen een populatie patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie en een relatief goede kwaliteit van leven werd in een direct vergelijkende niet geblindeerde studie over een periode van 12 weken geen significant verschil/effect van hydrocortison met gereguleerde afgifte op de SF-36 scores (fysieke en mentale domein) gevonden. Kleine statistisch significante verschillen ten gunste van hydrocortison met gereguleerde afgifte ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte werden geobserveerd op enkele FIS variabelen (psychosociaal functioneren) en op de PGWB score na 12 weken. Deze verschillen zijn echter klinisch niet relevant. In de niet vergelijkende extensiestudie van 6 maanden die hierop volgde trad geen verdere verandering op met uitzondering van een toename van lichaamsspijn gemeten middels de SF-36. Gedurende een verdere follow-up van 18 maanden traden significante, maar klinisch niet relevante verslechtingen op in de FIS variabelen psychosociaal functioneren (2,1 punten, $p=0,04$) en de totale score (4,3 punten, $p=0,03$), maar geen veranderingen in de scores op de PGWB index.

3.3

Ongunstige effecten

3.3.1

Evidentie

De veiligheidspopulatie voor onderzoek naar de ongunstige effecten bestond uit 80 patiënten van wie 30% hydrocortison met gereguleerde afgifte in dagdosering van 20 of 25 mg gedurende minimaal 6 maanden gebruikte [20]. De overige patiënten gebruikten een hogere dosering. De meest frequente (zeer vaak) ongunstige effecten die optreden bij behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte zijn vertigo, hoofdpijn, diarree, en vermoeidheid. Andere frequent voorkomende (vaak) ongunstige effecten zijn bovenbuikpijn, misselijkheid, pruritus, rash, en artralgie [19].

In DC 06/2A rapporteerden 47 van de 64 patiënten (73%) een totaal van 103 events gedurende 12 weken behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte. Van deze 64 rapporteerden er 42 patiënten (66%) in totaal 75 events gedurende 12 weken behandeling met hydrocortison met directe afgifte. De meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten waren nasopharyngitis (7 patiënten bij gereguleerde afgifte versus 15 bij directe afgifte), moeheid (8 versus 3), gastro-enteritis (8 versus 2) en influenza (8 versus 2). De frequentie van ongunstige effecten was hoger en het verschil tussen beide hydrocortison toedieningsvormen was groter in week 0-4 (gereguleerde versus directe afgifte: 38% versus 30%) en week 4-8 (36% versus 30%) in vergelijking tot week 8 – 12 (25% versus 27%) [20]. In de extensiestudie DC 06/2B werden geen onverwachte nieuwe ongunstige effecten geconstateerd. Over een periode tot 6 maanden na start van de extensiestudie waren de meest frequent gerapporteerde ongunstige effecten nasopharyngitis (41 events binnen 27 patiënten, 34%), moeheid (20 events binnen 17 patiënten, 21%), en influenza (17 events binnen 16 patiënten, 20%) tijdens behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte [20].

Tijdens studie DC 06/02A rapporteerden 6 patiënten een totaal van 6 ernstige ongunstige effecten (SAE's) tijdens behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte (9,4%). Dit waren gastro-enteritis ($n=4$), bacteriële bronchitis t.g.v. influenza ($n=1$) en pneumonie ($n=1$). Tijdens behandeling met hydrocortison met directe afgifte werden 2 ernstige ongunstige effecten gemeld (3,1%; beiden gastro-enteritis) [20, 23, 24]. In de extensiestudies DC 06/02B en DC 08/01 was de frequentie van SAE's in elke periode lager dan in DC 06/02A (max. 7,1%), ook in de nieuw gerecruteerde patiënten in DC 08/01 [20]. In de periode van baseline tot en met de interim-analyse van studie DC 08/01 (totaal 18 maanden behandeling), zijn drie SAE's gerelateerd aan gebruik van hydrocortison met gereguleerde afgifte. Geen SAE's zijn gerelateerd aan hydrocortison met directe afgifte (gebruik alleen

gedurende 3 maanden DC 06/2A). Geen van de patiënten overleed gedurende de DC 06/02 studie. Tijdens de extensie studie (DC 08/01) overleden 2 patiënten, waarbij de doodsoorzaak niet gerelateerd was aan de studiemedicatie [20]. Ten aanzien van de SAE's heeft de EMA in het met de registratiehouder overeengekomen RMP (Risk management plan) monitoring op basis van lange termijn follow-up vereist. Over de SAE's in de follow-up van studie DC 08/01 vermeldt het PRAC (EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) in juni 2017 dat de incidentie stabiel blijft over de tijd. In vergelijking met de incidentie in andere medicatiestudies bij patiënten met BI ligt de gerapporteerde incidentie binnen de normale range. Het PRAC adviseert daarom de registratie van Plenadren® te handhaven vanwege een gunstige risk-benefit balans [30, 31]. Onlangs zijn de resultaten van 5 jaar follow-up van studie DC 08/01 gepubliceerd. Deze bevestigen de conclusie van het PRAC. Gedurende 328 patiëntjaren behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte traden vier SAE's op die mogelijk gerelateerd waren aan de studiemedicatie [29].

3.3.2

Discussie

Er werd door de EMA geen verklaring gevonden voor de disbalans in ongunstige effecten tussen de behandelingen. Ten aanzien van de mildere ongunstige effecten kan er een verband zijn met de lagere cortisolspiegel door overschakeling van directe naar gereguleerde afgifte hydrocortison ($AUC_{0-24 \text{ uur}}$ ca. 20% lager) [20]. Het duale afgiftepatroon zorgt voor een lagere cortisolspiegel in de late middag en avond, waardoor ook de 24-uurs cortisol-blootstelling lager wordt. Mits er geen tekenen van ondersubstitutie zijn kan dit een voordeel zijn. Na overschakeling van hydrocortison met directe afgifte op hydrocortison met gereguleerde afgifte kan dit bij patiënten wel tijdelijk leiden tot ongunstige effecten. Volgens een onderzoek van Werumeus Buning et al (2016) is het beter te starten met een lage dosis hydrocortison en vervolgens zo nodig de dosis te verhogen in plaats van andersom. Dit laatste zou tot een toename in depressieve symptomen, mentale vermoeidheid en algehele vermoeidheid leiden [32]. In situaties waarin tijdelijk behoefte is aan extra cortisol (o.a. bij ziekte) kan de dagdosis hydrocortison worden opgehoogd door extra giften te geven, zowel in de vorm van hydrocortison met gereguleerde afgifte als in de vorm van hydrocortison met directe afgifte [19, 20].

De EMA wetenschappelijke adviesgroep (SAG) heeft het onderwerp van een te lage spiegel van cortisol in de middag bij gebruik van hydrocortison met gereguleerde afgifte besproken en was van mening dat dit geen invloed op de klinische werking had. De SAG benadrukte het belang van een lage cortisolspiegel in de namiddag om het risico op korte termijn bijwerkingen (b.v. slapeloosheid) te minimaliseren en lange termijn ongunstige effecten als cardiovasculaire complicaties en osteoporose te voorkomen.

Tabel 2: Ongunstige effecten van hydrocortison met gereguleerde afgifte vergeleken met hydrocortison met directe afgifte bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie

	<i>hydrocortison met gereguleerde afgifte [19, 23, 24]</i>	<i>hydrocortison met directe afgifte [23, 24, 28]</i>
meest frequent	Nasopharyngitis, vermoeidheid, influenza, vertigo	Nasopharyngitis, vermoeidheid, influenza, vertigo
ernstig	Gastro-enteritis	Gastro-enteritis

3.3.3

Conclusie

Het duale afgiftepatroon zorgt voor een lagere cortisolspiegel in de middag en avond, waardoor ook de totale cortisolblootstelling lager wordt. Na de overschakeling op hydrocortison met gereguleerde afgifte kan dit bij patiënten tijdelijk leiden tot ongunstige effecten. De frequentie in ongunstige effecten neemt af bij langer gebruik. Tijdens behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte werden ernstige ongunstige effecten in de eerste 12 weken vaker waargenomen (6 patiënten, 9,4%) dan tijdens behandeling met hydrocortison met directe afgifte 3dd (2 patiënten, 3,1%). Uit de 5-jaars follow-up blijkt de incidentie van ernstige ongunstige effecten stabiel. Op grond van resultaten van monitoring conform het RMP stelt het PRAC (EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) een gunstige risk-benefit balans vast.

3.4

Ervaring

De ervaring met Hydrocortison met gereguleerde afgifte is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met hydrocortison met gereguleerde afgifte vergeleken met hydrocortison met directe afgifte

	<i>hydrocortison met gereguleerde afgifte</i>	<i>hydrocortison met directe afgifte</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x (3623 patiëntjaren)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x

3.4.1

Conclusie

De ervaring met hydrocortison met gereguleerde afgifte is beperkt, terwijl die met hydrocortison met directe afgifte ruim is.

3.5

Toepasbaarheid

Specifieke groepen [19, 28]

Tabletten met gereguleerde afgifte worden niet aanbevolen bij patiënten met een verhoogde maag-darmmotiliteit, i.e. chronische diarree, vanwege het risico op een verminderde cortisolblootstelling. Er zijn geen gegevens van patiënten met een bevestigde langzame maaglediging of een verminderde motiliteitziekte/stoornis. Bij patiënten met deze aandoeningen moet de klinische respons worden gevolgd.

Interacties [19, 28]

Hydrocortison (gereguleerde en directe afgifte) heeft interactie met krachtige CYP3A4-induceerders (bijv. fenytoïne, rifabutine, carbamazepine, barbituraten, rifampicine, Sint-Janskruid) welke de metabolische klaring van cortisol versterken. Hierdoor kan het nodig zijn de dosering hydrocortison bij te stellen. Hydrocortison (gereguleerde en directe afgifte) heeft daarnaast ook interactie met krachtige CYP3A4-remmers (ketokonazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol,

erytromycine, telitromycine, claritromycine, ritonavir, grapefruitsap). Hierdoor kan het nodig zijn de dosering hydrocortison bij te stellen.

Waarschuwingen en voorzorgen [19]

Indien sprake is van bijkomende ziekte waarbij intraveneuze toediening van hydrocortison niet nodig is, bijvoorbeeld milde infecties, koorts ongeacht de oorzaak en stressvolle omstandigheden zoals kleine chirurgische procedures, moet de totale dagelijkse orale dosis tijdelijk worden verhoogd door de onderhoudsdosis twee- of driemaal per dag toe te dienen met tussenpozen van 8 ± 2 uur (een verhoging van het aantal toedieningen, niet een verhoging van de ochtenddosis). In dergelijke gevallen kan worden overgegaan op hydrocortison-tabletten met directe afgifte of dergelijke tabletten aan de behandeling met Plenadren® toe te voegen. Het verhogen van de dosis hydrocortison op één enkel toedieningsmoment zorgt voor een minder dan evenredige verhoging van de totale plasmablootstelling van cortisol. Zodra de bijkomende ziekteperiode voorbij is, kunnen de patiënten terugkeren naar de normale onderhoudsdosis.

3.5.1

Conclusie

De toepasbaarheid van hydrocortison met gereguleerde afgifte is vergelijkbaar met die van hydrocortison met directe afgifte.

3.6

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van hydrocortison met gereguleerde afgifte vergeleken met hydrocortison met directe afgifte

	<i>hydrocortison met gereguleerde afgifte</i>	<i>hydrocortison met directe afgifte</i>
Toedieningswijze	Oraal	Oraal
Toedieningsfrequentie	1 maal per dag	3 maal per dag

Een verschil in gebruiksgemak (1dd versus 3dd) speelt alleen een doorslaggevende rol bij de bepaling van de therapeutische waarde indien dit leidt tot een aangetoond klinisch relevant voordeel op de gunstige en/of ongunstige effecten. De therapietrouw (medication possession ratio; MPR) was hoog tijdens behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte (gemiddelde MPR: 104,8, min-max: 95-139) en met directe afgifte (gemiddelde MPR: 103,1, min-max: 61-168) in de DC06/02 studie en met gereguleerde afgifte in de DC08/01 studie (MPR 102,3, min-max: 62-142) [23, 24]. Zoals uiteengezet in paragraaf 3.2 (gunstige effecten) en 3.3 (ongunstige effecten) is er geen bewijs voor een klinisch relevant voordeel van hydrocortison met gereguleerde afgifte op de gunstige en/of ongunstige effecten ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte.

3.6.1

Conclusie

Hydrocortison met gereguleerde afgifte wordt 1 maal daags toegediend, terwijl hydrocortison met directe afgifte tot 3 maal daags wordt toegediend. Op basis van het beschikbare bewijs kan echter niet worden geconcludeerd dat het verschil in toedieningsfrequentie leidt tot een klinisch relevant verschil in gunstige en/of ongunstige effecten.

3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Binnen een populatie patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie en een relatief goede kwaliteit van leven werd in een direct vergelijkende niet geblindeerde studie over een periode van 12 weken, met als primair doel het vergelijken van de farmacokinetische eigenschappen, alsook in niet vergelijkende extensiestudies over een periode van 6 tot 18 maanden, geen significant verschil/effect van hydrocortison met gereguleerde afgifte op de SF-36 scores (fysieke en mentale domein) gevonden. Kleine statistisch significante verschillen ten gunste van hydrocortison met gereguleerde afgifte t.o.v. hydrocortison met directe afgifte werden geobserveerd op enkele FIS-variabelen (psychosociaal functioneren) en op de PGWB (Psychological General Well Being) score na 12 weken. Deze verschillen zijn echter klinisch niet relevant. In de niet vergelijkende extensiestudie van 6 maanden die hierop volgde trad geen verdere verandering op met uitzondering van een toename van lichaamspijn gemeten middels de SF-36. Gedurende een verdere follow-up van 18 maanden traden significante, maar klinisch niet relevante verslechtingen op in de FIS variabelen psychosociaal functioneren (2,1 punten, $p=0,04$) en de totale score (4,3 punten, $p=0,03$), maar geen veranderingen in de scores op de PGWB index. Op basis van deze studieresultaten kan geen meerwaarde van hydrocortison met gereguleerde afgifte ten opzichte van directe afgifte worden uitgesproken voor het effect op de kwaliteit van leven.

Het duale afgiftepatroon zorgt voor een lagere cortisolspiegel in de middag, waardoor ook de totale cortisolblootstelling lager wordt. Na de overschakeling op hydrocortison met gereguleerde afgifte kan dit bij patiënten tijdelijk leiden tot ongunstige effecten. De frequentie in ongunstige effecten neemt af bij langer gebruik. Tijdens behandeling met hydrocortison met gereguleerde afgifte werden ernstige ongunstige effecten in de eerste 12 weken vaker waargenomen (6 patiënten, 9,4%) dan tijdens behandeling met hydrocortison met directe afgifte 3dd (2 patiënten, 3,1%). De frequentie na 3 – 6 maanden gebruik daalde naar 3,7%. Uit de 5-jaars follow-up blijkt de incidentie van ernstige ongunstige effecten stabiel. Op grond van resultaten van monitoring conform het RMP stelt het PRAC (EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) een gunstige risk-benefit balans vast.

Derhalve heeft hydrocortison met gereguleerde afgifte een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte voor de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie bij volwassenen. Op basis van de studieresultaten kan geen therapeutische meerwaarde van hydrocortison met gereguleerde afgifte ten opzichte van hydrocortison met directe afgifte worden uitgesproken voor het effect op de kwaliteit van leven.

4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

4.1 Oud advies

Niet specifiek voor bijnierschorsinsufficiëntie. Algemeen: hydrocortison tabletten kunnen bij de genoemde indicaties worden voorgeschreven.

4.2 Nieuw advies

Algemeen: hydrocortison tabletten kunnen bij de genoemde indicaties worden voorgeschreven. Hydrocortison als tablet met geregleerde afgifte (Plenadren®) is specifiek geregistreerd voor onderhoudstherapie bij de behandeling van bijnierschorsinsufficiëntie (bijnierschorshypofunctie) bij volwassenen. Plenadren® wordt 1 maal daags toegediend, terwijl hydrocortison met directe afgifte twee –of 3 maal daags wordt toegediend.

5 Literatuur

- [1] Naziat A, Grossman A. Adrenal Insufficiency, in www.endotext.org. Laatst bijgewerkt: 12 April 2015.
- [2] Johansson G, Falorni A, Skrtic S, et al. Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82: 2-11.
- [3] Hermus ARMM, Zelissen PMJ. Richtlijn: Diagnostiek en therapie bij patiënten met bijnierschorsinsufficiëntie. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1998;142:944-9.
- [4] Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal Insufficiency. *Lancet* 2014; 383: 2152-67.
- [5] Erichsen MM, [Løvås K](#), [Fougner KJ](#), et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death. *Eur J Endocrinol*. 2009 Feb;160(2):233-7.
- [6] Wallace I, Cunningham S, Lindsay J. The diagnosis and investigation of adrenal insufficiency in adults. *Ann Clin Biochem*. 2009 46:351-67.
- [7] [Chakera AJ1](#), [Vaidya B](#). Addison disease in adults: diagnosis and management. *Am J Med*. 2010;123:409-13.
- [8] [Laureti S](#), [Vecchi L](#), [Santeusano F](#), et al. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1762.
- [9] [Bates AS](#), [Van't Hoff W](#), [Jones PJ](#), et al. The effect of hypopituitarism on life expectancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:1169-72.
- [10] [Nilsson B](#), [Gustavasson-Kadaka E](#), [Bengtsson BA](#), et al. Pituitary adenomas in Sweden between 1958 and 1991: incidence, survival, and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:1420-5.
- [11] Regal M, Páramo C, Sierra SM, et al. Prevalence and incidence of hypopituitarism in an adult Caucasian population in northwestern Spain. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 55:735-40
- [12] Grossman AB. Clinical Review: The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4855-4863
- [13] Quinkler M., Beuschlein F, Hahner S, et al. Adrenal Cortical Insufficiency—a Life Threatening Illness With Multiple Etiologies. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Dec; 110(51-52): 882-888.
- [14] Bornstein SR, Allolio B, Arit W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101: 1-26.
- [15] Dunlop, D. (1963) Eighty-six cases of Addison's disease. *British Medical*

Journal, 2, 887–891.

[16] Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec;91(12):4849-53.

[17] Bensing S, Brandt L, Tabaroj F, et al. Increased death risk and altered cancer incidence pattern in patients with isolated or combined autoimmune primary adrenocortical insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):697-704.

[18] Stewart P, Biller B, Marelli C, et al. Defining and exploring the excessive healthcare burden of adrenal insufficiency. *Endocrine Abstracts* (2015) 37 GP01.02

[19] EMA. SPC hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®). 2016. URL; http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002185/WC500117637.pdf.

[20] EMA. EPAR hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®). 2011. URL; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002185/WC500117639.pdf

[21] Filipsson H, Monson JP, Koltowska-Haggstrom M, et al. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3954-61.

[22] Oksnes M, Bensing S, Hulting AL, et al. Quality of life in European patients with Addison's disease: validity of the disease-specific questionnaire AddiQoL. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 568-76.

[23] Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 473-81.

[24] Nilsson AG, Marelli C, Fitts D, et al. Prospective evaluation of long-term safety of dual-release hydrocortisone replacement administered once daily in patients with adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 369-77.

[25] Quinckler M, Miodini Nilsen R, Zopf K, et al. Modified-release hydrocortisone decreases BMI and HbA1c in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2015; 172: 619-26.

[26] Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, et al. Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine* 2016; 51: 360-8.

[27] Van der Valk ES, Smans LC, Hofstetter H, et al. Decreased physical activity, reduced QoL and presence of debilitating fatigue in patients with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 85: 354-60.

[28] EMA. SPC hydrocortison met directe afgifte. 2016. URL; <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h50730.pdf>

[29] Nilsson AG, Bergthorsdottir R, Burman P, 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* (2017) 176, 715–725. DOI: 10.1530/EJE-17-0067.

[30] EMA, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). PRAC PSUR assessment report 04 Nov 2015 to 03 Nov 2016 on hydrocortisone (adrenal insufficiency, modified-release tablets). EMA/PRAC/344089/2017. 9 June 2017.

[31] EMA. Recommendation of the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee on Periodic Safety Update Report for hydrocortisone (adrenal insufficiency, modified-release tablets). Plenadren®. EMA/PRAC/344102/2017. London, 9 June 2017.

[32] Werumeus Buning J, Brummelman P, Koerts J, et al. Hydrocortisone Dose Influences Pain, Depressive Symptoms and Perceived Health in Adrenal Insufficiency: A Randomized Controlled Trial. *Neuroendocrinology* 2016;103:771–778. DOI: 10.1159/000442985

Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Johansson et al. 2012 (DC 06/02) [23]	Gekruiste RCT, open label, multicenter, ITT analyse, 6 maanden (2x 3 maanden)	ITT populatie: 63 (n=64 gerandomiseerd)	Patiënten >6 maanden voor randomisatie de diagnose primaire bijnierschorsinsufficiëntie kregen met een totale dagdosering van hydrocortison 20-40 mg. Exlusiecriteria: overige aandoeningen waarvoor glucocorticoiden nodig kunnen zijn, medicatie die kan interfereren met cortisol metabolisme. dosering hydrocortison met directe afgifte: 20 mg (13%), 25 mg (9,5%), 30 mg (59%), 40 mg (19%). 55% op 2dd schema voor run-in	Run-in periode a 4 weken: Hydrocortison met directe afgifte 3 dd 20-40 mg. Vervolgens: Hydrocortison met gereguleerde afgifte 1 maal daags, 's ochtends 08:00 (zelfde dagdosering als in run-in periode op directe afgifte) versus Hydrocortison met directe afgifte <u>3 maal daags</u> 20 – 40 mg (30 mg, 08:00 15 mg, 12:00 10 mg, 16:00 5 mg) (zelfde dagdosering). In geval van stress/ziekte dosering verdubbelen: hydrocortison met gereguleerde afgifte 8 uur na de ochtend dosering	Primair: Cortisol farmacokinetiek (serum cortisol profiel; AUC 0-4 uur, 4-10 uur, 10-24 uur, Cmax, Tmax) Secundair: Biochemische parameters (lipiden, glucose, HbA1c, insuline, bot markers), Kwaliteit van leven (Fatigue Impact Scale [FIS], Short Form Survey [SF-36], Psychological General Well-Being index [PGWB]). Ongunstige effecten	Primaire uitkomstmaat is niet meegenomen bij de beoordeling. Biochemische parameters: kans op selectie bias (geen vermelding over randomisatie mbv random sequence generation / allocation concealment), carry-over effect mogelijk Kwaliteit van leven: kans op selectie bias, performance bias (subjectieve uitkomstmaat: patiënten en behandelaars waren niet geblindeerd).

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<p>Nilsson et al 2014 (DC06/02 / DC08/01) [24]</p>	<p>Case series: Open-label extensie studie van de Johansson et al 2012 studie (stadium 1)</p> <p>Stadium 2: 6 maanden na stadium 1</p> <p>Stadium 3: 18 maanden na stadium 2.</p>	<p>Stadium 2 (DC 06/02B): 59 van de 64 patiënten uit de DC 06/02A studie</p> <p>Stadium 3: 55 van de 57 patiënten die stadium 2 volbrachten (dus 55 van de 64 patiënten die startten in de DC06/02A studie) + 16 nieuwe patiënten (n=71).</p>	<p>Patiënten met primaire bijnierschorsinsufficiëntie die de gehele stadium 1 in de DC02/02 studie hebben volbracht en door gaan met hydrocortison met geregleerde afgifte.</p> <p>De totale studieduur bedraagt 5 jaren</p> <p>Inclusiecriteria stadium 2 gelijk aan stadium 1, in stadium 3 mogelijk om medicatie te gebruiken die kan interfereren met cortisol</p>	<p>Stadium 2: Hydrocortison met geregleerde afgifte 1 maal daags, 's ochtends 08:00 in gelijke dosering als in stadium 1.</p> <p>Stadium 3: Hydrocortison met geregleerde afgifte 1 maal daags, 's ochtends 08:00 waarbij de dosering mocht worden aangepast naar inzicht van de behandelaar.</p>	<p>Primair: ongunstige effecten: periode van ziekte waarvoor extra hydrocortison nodig was, ernstige ongunstige effecten (resultierend in ziekenhuisopname, overlijden, een levensbedreigend event)</p> <p>Secundair: biochemische parameters, kwaliteit van leven middels SF-36, FIS, PGWB</p>	<p>Open-label zonder controle groep en achtergrondbehandeling met bloeddruk/glucose verlagende middelen niet vermeld; hoog risico op bias voor de secundaire eindpunten.</p>

Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Quinckler et al 2015 [25]	Hoog risico op bias, en met name op selectiebias: patiënten mochten kiezen om over te stappen op hydrocortison met gereguleerde afgifte of op behandeling met hydrocortison met directe afgifte te blijven. Verschil in effect op AddiQoL tussen de behandelgroepen op basis van een verschil in follow-up ((mediaan, IQR hydrocort. gereg. afgifte: 128, 68-429 dagen; hydrocort. met directe afgifte: 338, 98-498 dagen).
Giordano et al. 2016 [26]	Hoog risico op bias, en met name op selectiebias: patiënten mochten kiezen om over te stappen op hydrocortison met gereguleerde afgifte of op behandeling met hydrocortison met directe afgifte te blijven. Kleine studiepopulatie (n=19).

<p>Quinckler et al 2015 [25]</p>	<p>Single-center Prospectieve cohort studie</p>	<p>50 patiënten</p>	<p>Patiënten met primaire of secundaire bijnierschorsinsufficiëntie die minstens 6 maanden op een stabiele glucocorticoid dosering zitten (hydrocortison of prednisolon) en minstens 2 jaar de diagnose hebben</p>	<p>Overstappen op hydrocortison met geregleerde afgifte in dezelfde dagdosering prednisolon equivalenten als daarvoor bij behandeling met hydrocortison met directe afgifte (2 of 3 maal daags; dagdosis mediaan 20 mg; min 15 mg, max 30mg) of prednisolon 5 mg (dagdosis mediaan 5 mg; min-max: 4-5 mg). Dit gebeurde op vrijwillige basis (keuzemoment patiënt), n=30.</p> <p>Versus</p> <p>Verder behandelen met hydrocortison met directe afgifte (2 of 3 maal daags; dagdosis mediaan 20 mg; min 10 mg, max 70mg), n=20</p>	<p>Biochemische parameters (lipiden, (totaal, HDL, LDL) cholesterol, triclycerides, glucose, HbA1c)</p> <p>Kwaliteit van leven (AddiQoL-30, subscale fatigue)</p>	<p>Hoog risico op bias: Kwaliteit van leven: keuze van de patiënt om over te stappen; (mogelijk selectie bias), niet geblindeerd, wel gecorrigeerd voor confounders</p> <p>Biochemische parameters: hoog risico op bias; meetmomenten op baseline en op 1 moment follow-up, wat tevens verschilde tussen behandelarmen (mediaan, IQR hydrocort. gereg. afgifte: 128, 68-429 dagen; hydrocort. met directe afgifte: 338, 98-498 dagen). De achtergrond behandeling met bloeddruk/glucose verlagende middelen is onbekend.</p>
---	---	---------------------	--	---	---	--

<p>Giordano et al. 2016 [26]</p>	<p>Pre-post observationele studie</p>	<p>19 patiënten</p>	<p>Patiënten met autoimmuune bijnierschorsinsufficiëntie die minstens 6 maanden werden behandeld met hydrocortison (20 mg/dag verdeeld over 3 doses) en met fludrocortison (0,025-0,1 mg/dag 1x/daags), gemiddelde ziekte duur 13 jaar (min:2 jaar, max: 42 jaar)</p>	<p>Overstappen op hydrocortison met gereguleerde afgifte (1x/daags 20 mg/dag).</p> <p>Een belangrijk inclusie criterium was de wil om te switchen naar hydrocortison met gereguleerde afgifte</p>	<p>Biochemische parameters (lipiden, (totaal, HDL, LDL) cholesterol, BMI, triclycerides, HbA1c) na 1, 3, 6, en 12 maanden.</p> <p>Kwaliteit van leven (AddiQoL-30, totaal, subscale fatigue, subscale emotions, subscale symptoms, subscale miscellaneous) na 3 en 12 maanden.</p>	<p>Hoog risico op bias: Kwaliteit van leven: keuze van de patiënt om over te stappen; (mogelijk selectie bias), niet geblindeerd, geen controlegroep, klein patiënten aantal</p> <p>Biochemische parameters: hoog risico op bias; Geen controle groep; achtergrond behandeling met bloeddruk/glucose verlagende middelen onbekend, mogelijk selectie bias, klein patiënten aantal</p>
---	---------------------------------------	---------------------	---	---	--	---

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG [19]	2016	Samenvatting van de productkenmerken hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®)
EMA / CBG [20]	2011	European Public Assessment Report (EPAR) hydrocortison met gereguleerde afgifte (Plenadren®)
Bornstein et al. [14]	2016	Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an endocrine society clinical practice guideline.