

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Hydrocortison (Alkindi®)*

Diurnal Ltd

**Modul 4 A**

*Nebennierenrindeninsuffizienz*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	50
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	52

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	54
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	55
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT .....	55
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	58
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	58
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	58
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	58
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	59
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	59
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	60
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	60
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	62
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	66
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	67
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	68
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	68
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	68
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	70
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	74
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	77
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	77
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	86
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	87
4.3.2.3.3.1	Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene – weitere Untersuchungen .....	87

4.3.2.3.3.2	Pharmakokinetische Parameter – weitere Untersuchungen.....	99
4.3.2.3.3.3	Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	111
4.3.2.3.3.5	Wachstumsgeschwindigkeit – weitere Untersuchungen .....	119
4.3.2.3.3.6	Tanner Entwicklungsstadien – weitere Untersuchungen.....	122
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	124
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	125
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	127
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	127
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	128
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	130
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	131
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	131
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	131
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	132
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	133
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	134
4.7	Referenzliste.....	134
<b>Anhang A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>142</b>
Anhang 4-A1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Anhang 4-A2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	149
Anhang 4-A3:	Suche nach nicht randomisierte vergleichende Studien .....	150
Anhang 4-A4:	Suche nach weiteren Untersuchungen.....	156
<b>Anhang B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .....</b>		<b>164</b>
Anhang 4-B1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	164
Anhang 4-B2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	166
Anhang 4-B3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	167
Anhang 4-B4:	Suche nach weiteren Untersuchungen .....	169
<b>Anhang C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit     Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>173</b>
Anhang 4-C1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Anhang 4-C2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	173
Anhang 4-C3:	Suche nach nicht randomisierte vergleichende Studien .....	173
Anhang 4-C4:	Suche nach weiteren Untersuchungen .....	173
<b>Anhang D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern).....</b>		<b>175</b>
Anhang 4-D1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	175
Anhang 4-D2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	175
Anhang 4-D3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	175
Anhang 4-D4:	Suche nach weiteren Untersuchungen.....	175
<b>Anhang E : Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen .....</b>		<b>177</b>

**Anhang F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 194**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison.....	14
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: Wirkstoff Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®).....	14
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: Alkindi® (aktiver Wirkstoff Hydrocortison) .....	23
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien: Wirkstoff Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®).....	23
Tabelle 4-5: Übersicht der erhobenen Endpunkte für Kinder mit Nebennierenrindeninsuffizienz in den Studien Infacort 003 und 004 .....	32
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	50
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	60
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	60
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	61
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	61
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	66
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	67
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	70
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	75
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Hydrocortison (ohne Alkindi®).....	75
Tabelle 4-30: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	77
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	79
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	81
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	81
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen in Studie Infacort 003 nach Alterskohorten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen in Studie Infacort 004 nach Alterskohorten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-36: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 003– Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-37: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 004– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-38: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 004 nach Körperoberfläche und Gewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-40: Operationalisierung der Cortisolkonzentration und der Konzentration adrenaler Androgene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-42: Cortisolkonzentration [nmol/L] in Studie Infacort 003 im Zeitverlauf; Studie Infacort 003 (PK Population).....	89
Tabelle 4-43: Anteil (%) der Patienten mit Cortisolkonzentrationen, die über dem Ausgangswert liegen, und Ergebnis des Vorzeichentests zum Vergleich mit dem Ausgangswert; Studie Infacort 003 (PK Population).....	90
Tabelle 4-44: Anteil (%) der Patienten mit Cortisolkonzentrationen, die nach 60 bzw. 240 Minuten über dem Baseline-Wert liegen, und Ergebnis des t-Tests für verbundene Stichproben zum Vergleich mit dem Ausgangswert; Studie Infacort 003 (PK Population)....	93
Tabelle 4-45: Kategorische Daten für die; Studie Infacort 003 (PK Population) .....	93
Tabelle 4-46: Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene im Zeitverlauf; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation).....	95
Tabelle 4-47: Cortisolkonzentration (nmol/L) im Zeitverlauf nach Kohorte; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation).....	96
Tabelle 4-48: Operationalisierung pharmakokinetischer Parameter – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials pharmakokinetischer Parameter - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-50: Operationalisierung der Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-52: Befragungsergebnisse der Eltern/Betreuer zur Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates; Studie Infacort 003.....	109
Tabelle 4-53: Befragungsergebnisse der Kinder zur Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates; Studie Infacort 003.....	110
Tabelle 4-54: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	112
Tabelle 4-56: Anzahl der Patienten mit wenigstens einem unerwünschten Ereignis; Studie Infacort 003 .....	113
Tabelle 4-57: Patienten mit unerwünschtem Ereignis, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung; Studie Infacort 003 .....	114
Tabelle 4-58: Anzahl der Patienten mit wenigstens einem unerwünschten Ereignis; Studie Infacort 004 .....	115
Tabelle 4-59: Patienten mit unerwünschtem Ereignis (bei mindestens 2 Patienten in der Gesamtpopulation beobachtet), aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung; Studie Infacort 004 .....	116

Tabelle 4-60: Patienten mit Krankheitstagen; Studie Infacort 004; Sicherheitspopulation ...	117
Tabelle 4-61: Operationalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Wachstumsgeschwindigkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-63: Wachstumsgeschwindigkeit SD-Score; Studie Infacort 004 .....	121
Tabelle 4-64: Körpergröße und Gewicht, SD-Scores (z-Scores) über die Zeit; Studie Infacort 004 .....	122
Tabelle 4-65: Operationalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Wachstumsgeschwindigkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	131
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Infacort 003 (NCT02720952) - nach TREND .....	177
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Infacort 004 (NCT02733367) - nach TREND .....	186
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Infacort 003: .....	195
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Infacort 004: .....	201

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	48
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®).....	49
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierten vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi® .....	64
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®).....	65
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®.....	72
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®).....	73
Abbildung 7: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), Kohorte 1 (2 Jahre bis <6 Jahre); Studie Infacort 003 .....	91
Abbildung 8: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), Kohorte 2 (28 Tage bis <2 Jahre); Studie Infacort 003 .....	91
Abbildung 9: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), Kohorte 3 (<28 Tage); Studie Infacort 003 .....	92
Abbildung 10: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), über alle Patienten; Studie Infacort 003 .....	92
Abbildung 11: Absolute (links) und dosis-normalisierte (rechts) Cortisol-Konzentrations-Zeitprofile nach einmaliger oraler Verabreichung von Alkindi® an pädiatrische Patienten - Infacort 003 .....	102
Abbildung 12: Externe Modellevaluierung des semimechanistischen Erwachsenen-PK-Modells - Infacort 003 .....	103
Abbildung 13: Schematische Darstellung des reduzierten PK-Modells für pädiatrische Patienten - Infacort 003 .....	104
Abbildung 14: Visuelle prädiktive Kontrolle (N=1000) für das reduzierte pädiatrische PK-Modell- Infacort 003 .....	104
Abbildung 15: Patientenfluss in Studie Infacort 003 .....	185
Abbildung 16: Patientenfluss in Studie Infacort 004 .....	193

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-β THF	5β-Tetrahydrofolate
11β-HSD	11β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase
17-OHP	17α-Hydroxyprogesteron
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AI	Adrenale Insuffizienz
AUC	Cortisolexposition
BMI	Body Mass Index
CAH	Kongenitale adrenale Hyperplasie (congenital adrenal hyperplasia)
CBG	Kortikosteroidbindendes Globulin / cortisolbindendes Globulin
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common Technical Document
CV	Variationskoeffizient
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
gMW	Geometrischer Mittelwert
ITT	Intention to treat
k <sub>A</sub>	Absorptionsrate erster Ordnung
KNH	Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
PK	Pharmakokinetik, pharmakokinetisch
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUMA	Paediatric use marketing authorization
RCT	Randomized Controlled Trial
SA	Standardabweichung

SD	Standard Deviation
SDS	Standard Deviation Score
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
THE	Tetrahydrocortison
THF	Tetrahydrofuran
$t_{\max}$	Zeitpunkt der maximalen Konzentration
$t_{\min}$	Zeitpunkt der minimalen Konzentration
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
$V_c$	Zentrales Verteilungsvolumen
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf Alkindi® mit dem Wirkstoff Hydrocortison als Ersatztherapie bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab Geburt bis unter 18 Jahre). Ziel des Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Alkindi® (Hydrocortison) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Hydrocortison zu bestimmen. Bei Alkindi® handelt es sich um ein Arzneimittel, welches eine spezielle pädiatrische Zulassung (Paediatric Use Marketing Authorization; PUMA) durch die Europäische Kommission erhalten hat. Der aktive Wirkstoff Hydrocortison ist eine Altsubstanz die bereits vor dem 01. Januar 2011 in Deutschland verfügbar war und ohne Alterseinschränkung als Ersatztherapie für Patienten mit adrenaler Insuffizienz zugelassen war.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2017-B-295 für das vorliegende Anwendungsgebiet den Wirkstoff Hydrocortison als ZVT bestimmt. Das zu bewertende Arzneimittel Alkindi® und Hydrocortison als ZVT haben identische aktive Wirkstoffe.

### Datenquellen

Zur Identifizierung von allen verfügbaren Studien zum zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® (Hydrocortison) und Hydrocortison dienten die gemäß Dossiervorlage durchzuführenden Recherchen. Es wurden sowohl systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment, National Health Service [NHS] Economic Evaluation Database) durchgeführt als auch Suchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund and World Health Organization (WHO)-International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).

Durchgeführte Literatur- und Studienregisterrecherchen berücksichtigten sowohl Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison als auch Hydrocortison, welches gleichzeitig der ZVT entspricht.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die zur Identifizierung geeigneter Studien eingesetzten Einschlusskriterien und deren Begründung finden sich in Tabelle 4-1 für Alkindi® und Tabelle 4-2 für Hydrocortison. Der Ausschluss einer Studie erfolgte demnach, wenn mindestens eines der Einschlusskriterien verletzt wurde (=Ausschlusskriterium).

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien: Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		
Population	E1	Pädiatrische Patienten <18 Jahre mit adrenaler Insuffizienz (AI) oder kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH)	A1	Gesunde Freiwillige Alter $\geq$ 18 Jahre
Intervention	E2	Hydrocortison <u>und</u> Alkindi®/Infacort®	A2	Alle Interventionen außer Alkindi®/Infacort®
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung <sup>1</sup>	A3	Keine Einschränkung <sup>1</sup>
Endpunkte	E4	Serum Cortisol Konzentration Wachstumsgeschwindigkeit Mortalität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse Studien-/Behandlungsabbruch	A4	Nicht-klinische Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) Vergleichende Studie, Nicht-RCT Weitere Untersuchungen	A5	Präklinische Studien Kommentare, Letter, Editorials Fallstudien, Fallserien Pharmakokinetische und ökonomische Studien

1: Um alle relevanten Hydrocortison (Alkindi®) Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, des Studientyps und der Studiendauer

Quelle: [2,3]; Tabelle 1-1, 1-2

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien: Wirkstoff Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®)

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		
Population	E1	Pädiatrische Patienten <18 Jahre mit adrenaler Insuffizienz (AI) oder kongenitaler adrenaler Hyperplasie (CAH)	A1	Gesunde Studienteilnehmer Alter $\geq$ 18 Jahre
Intervention	E2	Hydrocortison <u>aber nicht</u> Alkindi®/Infacort®	A2	Alle Interventionen <u>aber nicht</u> Hydrocortison, Alkindi®/Infacort®
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung <sup>1</sup>	A3	Keine Einschränkung
Endpunkte	E4	Serum Cortisol Konzentration Wachstumsgeschwindigkeit Mortalität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse Studien-/Behandlungsabbruch	A4	Nicht-klinische Endpunkte

Studientyp	E5	RCT Vergleichende Studie, Nicht-RCT Weitere Untersuchungen	A5	Präklinische Studien Kommentare, Letter, Editorials Fallstudien, Fallserien Pharmakokinetische und ökonomische Studien
------------	----	--	----	--

1: Um alle relevanten Hydrocortison (Alkindi®) Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, des Studientyps und der Studiendauer

Quelle: [2,3]; Tabelle 1-1, 1-2

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung der eingeschlossenen Studien im Rahmen des vorliegenden Dossiers erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten und aus Publikationen.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials erfolgte anhand der Vorgaben der Dossievorlage. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Alkindi® wurden dabei Verzerrungsaspekte der Ergebnisse sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet.

Das Verzerrungspotenzial der Einzelstudien wurde in tabellarischer Zusammenfassung gemäß Verfahrensordnung als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Da die im Dossier berücksichtigte Studien mit Alkindi® einarmige, monozentrische nicht-vergleichende Studien waren, resultierte zunächst auf Studienebene und daraus abgeleitet auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für alle Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurde in der Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens berücksichtigt.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgte für Studien mit Hydrocortison (Alkindi®) in der Kategorie „Sonstige Untersuchungen“, da weder randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled trials [RCTs]) noch nicht-randomisierte vergleichende Studien identifiziert werden konnten.

Die Bewertung des Zusatznutzens für Nebennierenrindeninsuffizienz erfolgte gemäß der Empfehlung des G-BA gegenüber der ZVT Hydrocortison. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird auf Basis der beiden klinischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 sowie den in den Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des Common Technical Documents (CTDs) an die Zulassungsbehörden übermittelten Daten erhoben. Die betrachteten Nutzendimensionen sind Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Im Dossier werden nur Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt wurden, betrachtet.

Abweichend von den Empfehlungen des G-BA berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer (pU) auch den hohen medizinischen Bedarf für geeignete pädiatrische Formulierungen zur Verabreichung von Hydrocortison bei Neugeborenen und Kindern als weiteres wichtiges Kriterium bei der Ableitung eines Zusatznutzens für Alkindi®. In dieser Einschätzung folgt der pU den Zulassungsbehörden, welche für Alkindi® eine besondere pädiatrische Zulassung erteilt haben.

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Alkindi®**

### Morbidität

#### *Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene*

In Studie Infacort 003 führte die einmalige Gabe von Alkindi® zu einem signifikanten Anstieg der Serumcortisolkonzentration. In der Studie Infacort 004 führte die fortgesetzte tägliche Gabe von Alkindi® zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels, ohne Anstieg der Konzentration adrenaler Androgene.

#### *Auftreten adrenaler Krisen und Anzeichen für eine Über- und Unterdosierung*

Für Patienten, die in die Folgestudie Infacort 004 eingeschlossen wurden, wurden während der ersten 12 Monate bis zum Zeitpunkt der vorliegenden Interimanalyse keine adrenalen Krisen berichtet und keine Anzeichen für eine Unter- oder Überbehandlung mit Hydrocortison dokumentiert.

#### *Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates*

In Studie Infacort 003 bewerteten die Eltern die Schmackhaftigkeit von Alkindi®, beruhend auf der Einmalgabe an ihr Kind, insgesamt als positiv. Sechs von 12 Patienten in Kohorte 1 bewerteten Alkindi neutral bis positiv bezüglich des Parameters Schmackhaftigkeit. Sechs der 12 pädiatrischen Patienten in der höchsten Alterskohorte beurteilten die Schmackhaftigkeit von Alkindi® mittels des Fragebogens für Kinder neutral bis positiv.

#### *Wachstumsgeschwindigkeit*

In Studie Infacort 004 wurde unter fortdauernder täglicher Gabe von Alkindi® keine Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt. Körpergröße und Gewicht der Patienten lagen innerhalb einer Standardabweichung um den Populationsmittelwert des jeweiligen Parameters für Kinder in Deutschland.

#### *Tanner-Entwicklungsstadium*

In Studie Infacort 004 wurde unter fortdauernder täglicher Gabe von Alkindi® keine Zunahme der Tanner-Stadien-Bewertung festgestellt, also keine vorzeitige Entwicklung externer primärer oder sekundärer Geschlechtsmerkmale.

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse*

In Studie Infacort 003 wurden nach Einmalgabe von Alkindi® unerwünschte Ereignisse in 8 von 24 Patienten festgestellt. Keines der Ereignisse war therapieassoziiert, schwer, schwerwiegend, oder führte zum Therapieabbruch. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Durchfall (13%), gefolgt von Erbrechen (8%).

In Studie Infacort 004 wurden, bei kontinuierlicher täglicher Gabe von Alkindi®, unerwünschte Ereignisse in 12 von 18 Patienten festgestellt. Keines der Ereignisse war therapieassoziiert, schwer, oder führte zum Therapieabbruch. Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag höher als in der Infacort 003 Studie, wahrscheinlich aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Fieber (39% der Patienten), gefolgt von Virusinfektion der oberen Atemwege (28%) und Erbrechen (22%). Ein Patient hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Quallenstich, nicht therapieassoziiert).

### *Pharmakokinetische (PK) Parameter aus der populationsbasierten PK-Auswertung*

Anhand der PK Daten aus den Studien Infacort 003 und 004 wurde ein Populations-PK Modell (1-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Absorption erster Ordnung) entwickelt, das geeignet ist, die zentrale Tendenz der beobachteten Cortisolkonzentrationen in pädiatrischen Probanden vorherzusagen. Mit dem ermittelte PopPK Modell betrug das zentrale Verteilungsvolumen ( $V_c$ ) 16,3 L (mit einer interindividuellen Variabilität von 59,0%CV), die Absorptionsrate erster Ordnung ( $k_a$ ) betrug  $2,12 \text{ h}^{-1}$ , entsprechend einer Halbwertszeit von ca. 20 min, die geschätzten Werte (Median, Min-Max) für die individuelle ungebundenen Clearance variierten von 121 L/h in der höchsten Alterskohorte (2 bis <6 Jahre) bis zu 26,9 L/h in der niedrigsten Alterskohorte (<28 Tage).

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen**

### **Zusatznutzen**

Zusammenfassend resultiert aus den verfügbaren Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Lebensqualität von Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und der Notwendigkeit einer sicheren und adäquaten Verordnung von Hydrocortison ein nicht-quantifizierender Zusatznutzen.

Der pU leitet aus der verfügbaren Evidenz zur Morbidität, Sicherheit und Lebensqualität von Alkindi® im Vergleich zur ZVT Hydrocortison keinen Zusatznutzen ab. Der G-BA hat für die Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Alkindi® das altbekannte wirkstoffgleiche Hydrocortison als ZVT bestimmt. Auf Basis des daraus resultierenden Vergleichs von zwei Präparaten mit identischen Wirkstoffen sowie identischen Formulierungen und annähernd gleichen Dosierungen besteht grundsätzlich keine technische Möglichkeit einen (patientenrelevanten) Unterschied zugunsten des einen oder anderen Präparates nachzuweisen. Erwartungen einen solchen Nachweis im Rahmen einer vergleichenden klinischen Studie

(Alkindi® vs Hydrocortison) zu führen, stehen im Gegensatz zur EU-Kinderverordnung Nr. 1901/2006, welche anstrebt, Kinder vor unnötigen Studien zu schützen und wenn möglich vorhandene Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Dieser Empfehlung ist die European Medicines Agency (EMA) gefolgt und hat Alkindi® eine spezielle pädiatrische Zulassung erteilt (PUMA). Nach erfolgter Zulassung vom Alkindi® ist nicht zu erwarten, dass die vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit von Alkindi® vs. Hydrocortison in zukünftigen klinischen Studien untersucht werden wird.

Der pU leitet einen Zusatznutzen für Alkindi® aus der erstmaligen Verfügbarkeit einer zugelassenen, speziellen pädiatrischen Formulierung ab, welche es ermöglicht, nicht-zweckmäßige und nicht-kindgerechte orale Hydrocortison Formulierungen zu ersetzen. In Übereinstimmung mit Forderungen von Zulassungsbehörden wie der EMA und der Food and Drug Administration (FDA) erlaubt Alkindi® eine sichere und wirkungsvolle Behandlung von pädiatrischen Patienten ab Geburt und ersetzt derzeitige Behandlungsstandards.

Der pU beansprucht den Zusatznutzen für pädiatrische Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ab Geburt bis 8 Jahre. Ein zwingender Bedarf für pädiatrische Fertigarzneimittel besteht besonders für Neugeborene, Kleinkinder und Kinder welche geringe Tagesdosen Hydrocortison benötigen, die zudem in mehreren Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden sollten und somit in besonderer Weise von möglichen Dosierungs- und Verordnungsfehlern betroffen sind. Berücksichtigt sind auch Patienten, die schlecht Tabletten schlucken können und deshalb spezielle pädiatrische Formulierungen benötigen. Für ältere Patienten in der Zulassungspopulation ( $\geq 8$  -  $< 18$  Jahre) wird kein Zusatznutzen beansprucht. Es wird angenommen, dass die meisten dieser Patienten bereits sicher mit verfügbaren Hydrocortison Fertigarzneimitteln (Tablette mit der Wirkstärke 10 mg) behandelt werden und kein Bedarf für spezielle pädiatrische Formulierungen besteht.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie

- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel des Dossiers ist eine Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Hydrocortison (Alkindi®) als Ersatztherapie bei Nebennierenrindenschwäche bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (ab der Geburt bis unter 18 Jahre).

Die Bewertung erfolgt anhand von patienten-relevanten Endpunkten aus den Nutzendimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis von weiteren Untersuchungen. Für das zu bewertende Arzneimittel liegen keine randomisierten, kontrollierten Studien und keine nicht randomisierten, vergleichenden Studien vor. Die einzelnen Komponenten dieser Fragestellungen (Patientenpopulationen, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte und Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens hat der G-BA im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2017-B-295 für das vorliegende Anwendungsgebiet den identischen aktiven Wirkstoff Hydrocortison als ZVT bestimmt [1].

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

#### **Vorbetrachtung: Berücksichtigung von Studien mit Alkindi® und Hydrocortison**

Der G-BA hat in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26. Februar [1] bestimmt: “dass grundsätzlich alle Daten zum zu bewertenden Arzneimittel, die bei der EMA eingereicht

wurden, sinnvoll in der Nutzenbewertung aufbereitet werden sollen.“ Dieser Vorgabe kommt der pU nach, indem in Abschnitt 4.3.2 die Ergebnisse der klinischen Studien mit Alkindi® umfassend dargestellt werden. Darüber hinaus werden die Inhalte der Abschnitte 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des CTD dargestellt sofern diese nicht bereits in Zusammenhang mit den klinischen Studien mit Alkindi® berichtet werden.

Der G-BA hat in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Hydrocortison als ZVT für Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison, bestimmt [1]. Der G-BA weist darauf hin, daß: “die Daten des Referenzarzneimittels Hydrocortison entsprechend der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auch auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt werden sollten.“ Und führt weiter aus: “Sofern für den Nachweis eines Zusatznutzens auch Daten aus Studien mit Hydrocortison berücksichtigt werden (beispielsweise bei Vergleichen von fixen gegenüber individuell zubereiteten Formulierungen), erscheine auch eine Darstellung dieser Daten auf Seiten von Alkindi® sinnvoll.“

Aus dieser Festlegung folgt, dass auf beiden Seiten der Betrachtung nicht nur identische Wirkstoffe, sondern auch identische Daten zur klinischen Wirksamkeit, Lebensqualität und Sicherheit zur Anwendung kommen. Hieraus folgt, dass der Nachweis eines Zusatznutzens von Alkindi® gegenüber der ZVT grundsätzlich nicht möglich ist. Unabhängig davon erlaubt die verfügbare Studien- und Evidenzlage weder einen adjustierten indirekten Vergleich noch einen methodisch adäquaten historischen Vergleich, der für eine vergleichende Betrachtung von Alkindi® gegenüber der ZVT Hydrocortison erforderlich wäre um den Anforderungen aus der Arzneimittel-Nutzen Verordnung (AM-NutzenV) zu genügen.

Auf dieser Grundlage und den genannten Rahmenbedingungen berücksichtigt der pU keine Ergebnisse einer vergleichenden Betrachtung von Alkindi® gegenüber der ZVT (Hydrocortison) bei der Herleitung eines Zusatznutzens für Alkindi®.

Da der aktive Wirkstoff Hydrocortison sowohl dem zu bewertenden Arzneimittel als auch der ZVT zugeordnet werden kann, und Hydrocortison bereits seit langem in Deutschland zugelassen und verfügbar ist, wurde eine umfangreiche bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern zu dem aktiven Wirkstoff

- Hydrocortison

durchgeführt. Diese Recherchen berücksichtigten sowohl Hydrocortison in Verbindung mit Alkindi® als auch alle sonstigen Studien mit Hydrocortison. Die Ergebnisse für beide Recherchen sind in zwei umfangreichen Berichten enthalten, die zwischen Alkindi® und sonstigem Hydrocortison unterscheiden [2; 3]. Die Suchstrategien für beide Recherchen sind in den Anhängen 4A und 4B aufgeführt. Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Studien für Berücksichtigung in den Anhängen 4C und 4D sind in zwei Ergebnisberichten tabellarisch aufgeführt [2; 3]. Die gewählte Vorgehensweise und Durchführung von beiden Recherchen für den aktiven Wirkstoff Hydrocortison gewährleistet die Identifikation von allen Studien mit Hydrocortison in der Zulassungspopulation von Alkindi®.

Da für Alkindi® kein Zusatznutzen aus einem Vergleich gegenüber der ZVT Hydrocortison abgeleitet wird, wurde auf eine Darstellung von Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison (aber nicht Alkindi®) in Modul 4 verzichtet. Die Ergebnisse der Gesamtheit von identifizierten Studien von Hydrocortison (ohne Alkindi) wurden tabellarisch zusammengefasst in den Referenzen [2] und [3] dargestellt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Alkindi® herangezogen werden, orientieren sich an den Kriterien: Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und Studiendauer.

Das zu bewertende Arzneimittel Alkindi® und die ZVT enthalten mit Hydrocortison den gleichen, altbekannten aktiven Wirkstoff. Aus dieser Besonderheit heraus wäre Alkindi® von der Dossierpflicht auszuschließen, da Hydrocortison bereits vor dem 01. 01. 2011 verfügbar war. Der G-BA hat jedoch Alkindi® in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da Alkindi® im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens der Status eines PUMA Arzneimittels erteilt wurde.

Um alle relevanten Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison zu identifizieren und dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT zuzuordnen, wurde die bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern zunächst für Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und zusätzlich für Hydrocortison unter Ausschluss von Alkindi® durchgeführt.

## **Population**

Für das Nutzendossier wird die Patientenpopulation gemäß Zulassung berücksichtigt, welche Neugeborene, Kinder und Jugendliche mit Nebenniereninsuffizienz (ab der Geburt bis unter 18 Jahre) umfasst [4]. Der pU beansprucht einen Zusatznutzen für Alkindi® für Neugeborene und Kinder bis unter 8 Jahre, da Patienten in dieser Altersgruppe nicht adäquat und nicht sicher mit derzeit verfügbaren oralen Hydrocortisonformulierungen (Tabletten, Rezepturen) behandelt werden können.

## **Intervention**

Bei der untersuchten Intervention handelt es sich um Alkindi®, eine Kapsel zum Öffnen zur oralen Anwendung mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison. Hydrocortison war bereits vor dem 01. Januar 2011 in Deutschland verfügbar und als Ersatztherapie für Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ohne Alterseinschränkung zugelassen [5; 6]. Da der Gemeinsame Bundesausschuss Hydrocortison als ZVT bestimmt hat [1], enthalten sowohl das zu bewertende Medikament als auch die ZVT den gleichen aktiven Wirkstoff.

Alkindi® wird drei bis viermal täglich oral eingenommen. Die empfohlene zulassungskonforme Dosierung wird patientenindividuell bestimmt unter Berücksichtigung der Körperoberfläche der pädiatrischen Patienten. Die empfohlene Tagesdosis für Patienten mit adrenaler Insuffizienz beträgt 8-10 mg/m<sup>2</sup> und für Patienten mit kongenitaler adrenaler Hyperplasie 10-15 mg/m<sup>2</sup>.

## Vergleichstherapie

Im Rahmen der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2017-B-295 hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet folgende ZVT bestimmt [1]:

- Hydrocortison

Die empfohlene Dosierung für Patienten mit Nebenniereninsuffizienz beträgt einheitlich 10-15 mg/m<sup>2</sup> für Patienten mit adrenaler Insuffizienz und kongenitaler adrenaler Hyperplasie und sollte auf zwei Gaben je Tag verteilt werden [5; 6].

## Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in der beschriebenen Indikation wurden Studien berücksichtigt, die mindestens einen Endpunkt für den Therapieerfolg in der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz berichten.

Die Auswahl geeigneter Erhebungsinstrumente und ihre Begründung, weshalb die verwendeten Erhebungsinstrumente im betrachteten Kontext Aussagen zu den patientenrelevanten Nutzendimensionen zulassen, finden sich in Abschnitt 4.2.5.2.

## Studientyp

Aufgrund der unübersichtlichen Evidenzlage zu Hydrocortison als Ersatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz erfolgte keine Einschränkung auf einzelne Studientypen.

## Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen berücksichtigt, die dem TREND Standard genügen [7]. Berücksichtigt werden verfügbare einarmige Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi<sup>®</sup> da keine RCTs mit Alkindi<sup>®</sup> verfügbar sind.

## Studiendauer

Bezüglich der Studien erfolgen keine Einschränkungen der Studiendauer.

Eine Übersicht über die Einschluss- und Ausschlusskriterien findet sich in den Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4. Der Ausschluss einer Studie erfolgte, wenn eines der Einschlusskriterien verletzt wurde (=Ausschlusskriterium).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien: Alkindi® (aktiver Wirkstoff Hydrocortison)

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		
Population	E1	Pädiatrische Patienten <18 Jahre mit adrenaler Insuffizienz (AI) oder kongenitaler adrener Hyperplasie (CAH)	A1	Gesunde Freiwillige Alter ≥ 18 Jahre
Intervention	E2	Hydrocortison <u>und</u> Alkindi®/Infacort®	A2	Alle Interventionen außer Alkindi®/Infacort®
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung <sup>1</sup>	A3	Keine Einschränkung <sup>1</sup>
Endpunkte	E4	Serum Cortisol Konzentration Wachstumsgeschwindigkeit Mortalität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse Studien-/Behandlungsabbruch	A4	Nicht-klinische Endpunkte
Studientyp	E5	RCT Vergleichende Studie, Nicht-RCT Weitere Untersuchungen	A5	Präklinische Studien Kommentare, Letter, Editorials Fallstudien, Fallserien Pharmakokinetische und ökonomische Studien

1: Um alle relevanten Hydrocortison (Alkindi®) Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, des Studientyps und der Studiendauer

Quelle: [2,3]; Tabelle 1-1, 1-2

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien: Wirkstoff Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®)

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium		
Population	E1	Pädiatrische Patienten <18 Jahre mit adrenaler Insuffizienz (AI) oder congenitaler adrener Hyperplasie (CAH)	A1	Gesunde Studienteilnehmer Alter ≥ 18 Jahre
Intervention	E2	Hydrocortison <u>aber nicht</u> Alkindi®/Infacort®	A2	Alle Interventionen <u>aber nicht</u> Hydrocortison, Alkindi®/Infacort®
Vergleichstherapie	E3	Keine Einschränkung <sup>1</sup>	A3	Keine Einschränkung
Endpunkte	E4	Serum Cortisol Konzentration Wachstumsgeschwindigkeit Mortalität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse Studien-/Behandlungsabbruch	A4	Nicht-klinische Endpunkte

Studientyp	E5	RCT	A5	Präklinische Studien
		Vergleichende Studie, Nicht-RCT		Kommentare, Letter, Editorials
		Weitere Untersuchungen		Fallstudien, Fallserien
				Pharmakokinetische und ökonomische Studien

1: Um alle relevanten Hydrocortison (Alkindi®) Studien für die Nutzenbewertung zu identifizieren, erfolgte für die Studiensuche keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie, des Studientyps und der Studiendauer

Quelle: [2,3]; Tabelle 1-1, 1-2

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials

(Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und für die ZVT Hydrocortison wurde am 10. Februar 2018 durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt, die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4A dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche berücksichtigte die folgenden Datenbanken:

- MEDLINE und Embase (<https://www.embase.com>)
- MEDLINE-In Process (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- The Cochrane library (<http://onlinelibrary.wiley.com>) unter Berücksichtigung von:
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews
  - Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
  - Health Technology Assessment Database.

The folgenden Konferenzberichtsbande wurden für die beiden zurückliegenden zwei Jahre durchsucht:

- European Society of Paediatric Endocrinology (2016–2017)
- European Society of Endocrinology/European Congress of Endocrinology (2016–2017)
- The Endocrine Society (2016–2017)

Weiterhin wurden folgende internationale Health Technology Assessment (HTA)/regulatorische Websites und Datenbanken berücksichtigt:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<http://www.nice.org.uk/>)

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Common Drug Review (CDR) (<http://cadth.ca/en/products>)
- Scottish Medicine Consortium (SMC) (<http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>)
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) (<http://www.awmsg.org>)
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) (<https://www.tlv.se>)
- Zorginstituut Nederland (<https://www.zorginstituutnederland.nl/>)
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (<http://www.pbs.gov.au/pbs/home>)

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte getrennt für die in Modul 4 geforderten Studientypen:

- Randomisiert kontrollierte Studien
- Vergleichende, nicht-randomisierte Studien
- Weitere Untersuchungen

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert und in separaten Ergebnisberichten für Alkindi® [2] und Hydrocortisone [3] zusammengefasst. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional

kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern erfolgte am 10. Februar 2018 in folgenden Datenbanken:

- ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- European Union (EU) Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Klinische Prüfungen PharmNetBund (<http://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>)
- World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP) (<http://apps.who.int/trialsearch/>)

unter Berücksichtigung von

- Abgeschlossenen
- Abgebrochenen und
- Laufenden Studien

und separat für

- Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison
- Hydrocortison (ohne Alkindi®/Infacort®).

Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Die einzelnen Suchstrategien für jede Studienregisterabfrage sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben und in zwei Ergebnisberichten für Alkindi® [2] und Hydrocortisone [3] zusammengefasst.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Auswahl der Treffer erfolgte entsprechend den Vorgaben zur Durchführung von bibliografischen Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern. Zunächst wurden aus den identifizierten Treffern Duplikate ausgeschlossen. Die verbliebenen Treffer wurden anhand elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der in Abschnitt 4.2.2 präspezifizierten Einschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig untersucht. Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten, wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft oder bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion aufgelöst.

In der umfassenden bibliografischen Literaturrecherche nach Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden insgesamt 4.979 Studien identifiziert, von denen 4.400 auf Basis von Titel und Abstract ausgeschlossen wurden. Die verbliebenen 579 Studien wurden als Volltext gesichtet und die Ergebnisse für relevante Publikationen wurden entweder Alkindi® oder Hydrocortison zugeordnet. Die Ergebnisse von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® werden in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Die Ergebnisse von Studien mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®) werden nicht in Abschnitt 4.3.2 dargestellt, da sie sich nicht unmittelbar auf Alkindi® beziehen, kein adjustierter indirekter Vergleich von Alkindi® versus die ZVT Hydrocortison zur Herleitung eines Zusatznutzens berücksichtigt wird und die verfügbare Evidenz keinen methodisch adäquaten indirekten oder historischen Vergleich erlauben. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern sind in separaten Ergebnisberichten für Alkindi® [2] und Hydrocortisone [3] dargestellt.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet, von der oben angegebenen Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials wird nicht abgewichen. Zunächst wird auf Studienebene das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch

oder niedrig eingestuft. Im Anschluss erfolgt eine Bewertung für jeden einzelnen Endpunkt. Die Ergebnisse der Bewertung der Aussagekraft der sind in Anhang 4-F dokumentiert.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die zur Ableitung des Zusatznutzens dargestellten pädiatrischen Studien des pU mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet und zwar anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten, Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen und Publikationen [8-20].

Bei den beiden berücksichtigten Studien Infacort 003 und Infacort 004 handelt es sich um nicht-vergleichende, monozentrische offene Studien, so dass die Darstellung dieser Studien in Anhang 4-E anhand des TREND-Statements (Items 2 bis 13) erfolgt [7]. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wird umfassend im Abschnitt 4.3.2.3.2 und den zugehörigen Anhängen dokumentiert.

Bei der Beurteilung des Verzerrungspotentials werden sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte betrachtet. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt und gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet und unter Anhang 4-E entsprechend der Vorgaben in Modul 4 bewertet und dokumentiert.

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Ergänzend werden in Modul 4 auch die in den Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des CTD den Zulassungsbehörden übermittelten Ergebnisse zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und weiteren relevanten Daten zu Hydrocortison, dargestellt, soweit diese von den Angaben in den Studienberichten verschieden sind [21-24]. Für die genannten Abschnitte des CTDs werden in Anhang 4E und 4F keine TREND-Statements und keine Aussagen zu den Verzerrungspotentialen angefügt da diese für Unterlagen die an Zulassungsbehörden übermittelt wurden nicht sinnvoll erstellt werden können.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **Patientencharakteristika**

Im Rahmen der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen pädiatrischen Studien Infacort 003 und 004 wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten umfassend zu beschreiben.

Die pädiatrischen Studien Infacort 003 und 004 schlossen Patienten im Alter von bis zu 6 Jahren mit Nebennierenrindeninsuffizienz ein, die diagnostisch durch niedrige Cortisolwerte bestätigt worden war. Es gab keine Einschränkungen bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit oder des Geschlechts der Patienten.

#### **Patientenrelevante Endpunkte für den Vergleich gegenüber Hydrocortison und den beanspruchten Evidenztransfer**

Für die Bewertung von Alkindi® werden Endpunkte bezüglich der Morbidität und Sicherheit untersucht (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Übersicht der erhobenen Endpunkte für Kinder mit Nebennierenrindeninsuffizienz in den Studien Infacort 003 und 004

Endpunktkategorie	Bezeichnung des Endpunktes
<b>Infacort 003</b>	
Morbidität	Maximale Cortisol-Konzentration bis 240 Minuten nach Gabe des Prüfpräparates Cortisol-Konzentration bis 6 Stunden nach Gabe des Prüfpräparates Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates Pharmakokinetische (PK) Parameter aus der populationsbasierten PK-Auswertung
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse
<b>Infacort 004</b>	
Morbidität	Wachstumsgeschwindigkeit Tanner-Entwicklungsstadium Cortisol-Konzentration Konzentration adrenaler Androgene (17-OHP, Androstendion, Testosteron) in Patienten mit kongenitaler Nebennierenhyperplasie (KNH)
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse

Im Folgenden wird die Relevanz der einzelnen Endpunkte beschrieben und die Validität der verwendeten Messinstrumente diskutiert.

### **Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene**

Bei Patienten mit kongenitaler Hyperplasie (KNH) ist sowohl die Cortisol- als auch die Aldosteronproduktion beeinträchtigt, während die Produktion von Nebennierenandrogenen übermäßig hoch ist [25]. Die Serumcortisolkonzentration wird gemessen, um die Nebenniereninsuffizienz zu diagnostizieren und um den Effekt der Behandlung bei Patienten mit KNH zu beurteilen. Die Cortisolkonzentration ist ein üblicher und praxisrelevanter Endpunkt, der benutzt wird, um sicherzustellen, dass Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eine ausreichende Cortisolersatztherapie mit exogenem Hydrocortison erhalten [26].

17-OHP ist ein endogenes Progesteron-Steroidhormon, das mit Progesteron verwandt ist. Die Messung des 17-OHP-Spiegels ist bei der Beurteilung von Patienten mit KNH nützlich, da die typischerweise defizitären Enzyme (21-Hydroxylase, 11 $\beta$ -Hydroxylase) zu einer Akkumulation von 17-OHP führen, welches anschließend dem intakten Androgensyntheseweg zugeführt wird, wo es in Androstendion und weiter in Androgene umgewandelt wird und damit zum Androgenüberschuß führt. Damit erlaubt die 17-OHP Konzentration einen Rückschluss über den Erfolg der Cortisol-Ersatztherapie [27; 28; 29].

Eine Erhöhung der Androstendion-Konzentration ist ein Indikator für die erhöhte Produktion von Nebennierenandrogenen.

In Studie Infacort 003 wurde die maximale Cortisol-Konzentration in Serum anhand von Blutproben bestimmt, die 0, 60, und 240 Minuten nach Prüfpräparatgabe genommen und von

einem Zentrallabor analysiert wurden. Die Analyse erfolgte durch ein validiertes Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie Verfahren. Der ermittelte Wert wurde mittels Vorzeichentest mit dem Ausgangswert vor Gabe des Prüfpräparats verglichen. Weiterhin wurden die Cortisolwerte zu den Zeitpunkten 60 und 240 Minuten nach Prüfpräparatgabe per t-Test für verbundene Stichproben mit dem Wert vor Gabe des Prüfpräparats verglichen.

In Studie Infacort 004 wurden Trockenblutproben bei der ersten Visite, in monatlichen Abständen während der ersten 2 Monate und anschließend in 6-monatigen Abständen genommen. Eine weitere Probe war bei der letzten Visite zu nehmen in Patienten, die die Studie beendeten. Die Cortisolkonzentration sowie die Konzentration adrenaler Androgene (17-OHP, Androstendion, Testosteron) wurde mittels Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie gemessen. Jedoch wurde im Unterschied zur Studie Infacort 003 eine nichtvalidierte Methode eingesetzt. Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik für jede Visite tabuliert. Cortisol wurde in allen Patienten bestimmt; adrenale Androgene wurden nur für Patienten mit KNH untersucht.

### **Pharmakokinetische Parameter aus der populationsbasierten PK-Auswertung**

PK Parameter wurden geschätzt, basierend auf den in Studie Infacort 003 ermittelten Serumcortisolkonzentrationen und unter Zuhilfenahme populationspharmakokinetischer Modelle.

Die Cortisolkonzentration in Serum wurde bestimmt anhand von Blutproben, die 0, 60, und 240 Minuten nach Prüfpräparatgabe genommen und von einem Zentrallabor mittels validiertem Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie Verfahren analysiert wurden. Zusätzlich zu diesen Proben wurden in Kohorte 1 weitere PK Proben entnommen, wobei Patienten dazu in eines von 4 möglichen Probennahmeschemata randomisiert wurden, mit den folgenden zusätzliche Probennahmezeitpunkte:

1. 30 und 90 Minuten, Zeitpunkt der Minimumkonzentration (300 - 480 Minuten,  $t_{\min}$ )
2. 45 und 120 Minuten,  $t_{\min}$
3. 90 und 150 Minuten,  $t_{\min}$
4. 120 und 180 Minuten,  $t_{\min}$

Zusätzlich zur Serumcortisolkonzentration wurde in den Proben zum Zeitpunkt 0 Minuten auch Albumin und kortikosteroidbindendes Globulin (cortisolbindendes Globulin, CBG) analysiert.

Die PK von Alkindi® wurde mit dem in der Software NONMEM implementierten nichtlinearen Modellierungsansatz für gemischte Effekte charakterisiert. Im Detail umfasste die Populations-PK-Analyse die folgenden Schritte:

1. Analyse mittels Kompartiment-Modell, wobei Modelle mit unterschiedlichen Kompartimenten und Kinetiken untersucht wurden (und PK-Parameter geschätzt wurden)
2. Pharmakostatistische Modellierung zur Charakterisierung interindividueller und intraindividuelle Variabilität
3. Modellauswahl auf der Basis von Modellkonvergenz, Reduktion des Zielfunktionswertes und grafischer Analyse von Goodness of Fit Plots
4. Simulationsbasierte Techniken zur Beurteilung der Modellqualität und -leistung
5. Charakterisierung von Kovariablen, die möglicherweise die interindividuelle Variabilität erklären. Die untersuchten Kovariablen basierten auf den im Erwachsenenmodell identifizierten Kovariablen.

Dabei wurden PK-Daten aus 2 Phase I Studien in erwachsenen gesunden Freiwilligen (Studien Infacort 001 und Infacort 002) verwendet, um ein semimechanistisches PK-Modell zu etablieren, das die sättigbare Plasmaproteinbindung an CBG berücksichtigt [30]. Dieses diente dann als Ausgangspunkt für die Entwicklung des pädiatrischen PK Modells.

Die Studie Infacort 003 war eine monozentrische Studie, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, durchgeführt wurde. Zwar konnten Patienten außerhalb dieses Zentrums rekrutiert werden, doch wurde ihre Behandlung anschließend und für die Dauer der jeweiligen Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fortgeführt. Insofern kann die Patientenpopulation in dieser Studie als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet werden.

Die bioanalytischen Analysen der Konzentration von Cortisol, CBG und Albumin wurden durch die Firma Simbec Research Ltd (Merthyr Tydfil, England) durchgeführt unter Verwendung eines validierten Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie-Verfahrens.

Die Populationspharmakokinetik ist ein Standardverfahren. Die Analysen wurden ausgeführt durch den Fachbereich für klinische Pharmazie und Biochemie, Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Deutschland, und berichtet zusammen mit dem Fachbereich für Onkologie und Stoffwechsel der Medizinischen Fakultät der Universität Sheffield England, sowie dem Sponsor Diurnal.

Die Entwicklung eines pädiatrischen PK-Modells wird als patientenrelevant erachtet, da das Modell verwendet werden kann, um die Cortisol-Exposition nach verschiedenen Alkindi®-Dosierungsschemata zu untersuchen mit dem Ziel, die Dosismenge und das Dosierungsschema von Alkindi® weiter zu optimieren.

## Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates

Laut der EMA sollen Arzneimittel in altersgemäßen Formulierungen zur Verfügung gestellt werden, um die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln für Kinder zu verbessern. Obgleich Probleme der Therapietreue multivariate und komplexe Ursachen haben, ist ein akzeptabler Geschmack kritisch, vor allem bei pädiatrischen Patienten. Der Geschmackssinn von Kindern unterscheidet sich von dem von Erwachsenen. Insofern ist es notwendig, Geschmackstests bei Kindern durchzuführen, anstatt von Erwachsenen zu extrapolieren [31]. Dies wird auch im "Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population" [32] bestätigt, in dem empfohlen wird, die Schmackhaftigkeit und Akzeptanz pädiatrischer Formulierungen an Kindern zu testen. Die dabei verwendeten Methoden müssen an das Entwicklungsstadium des Kindes angepasst werden, wobei praktische und ethische Überlegungen und Einschränkungen zu berücksichtigen sind.

In Studie Infacort 003 wurde die Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates von Eltern/Betreuer und Kind (wenn möglich) anhand eines hierfür vorgesehenen Fragebogens bestimmt. In der Studie Infacort 004 wurden keine Erhebungen zur Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates durchgeführt.

Die Fragebögen basierten jeweils auf einer visuellen 5-Punkt Analogskala, wie sie in der klinischen Forschung häufig verwendet wird. Der Fragebogen für Eltern/Betreuer enthielt die folgenden Fragen:

- Frage 1: Meinem Kind fiel das Schlucken leicht.
- Frage 2: Mein Kind reagierte positiv auf die Einnahme von Alkindi.
- Frage 3: Ich würde meinem Kind Alkindi gerne in Zukunft geben.
- Frage 4: Ich würde für mein Kind die Gabe von Alkindi über die Gabe der bisherigen Hydrocortison-Medikation bevorzugen.

Der Fragebogen für Kinder enthielt die folgenden Fragen und benutzte eine Gesichterskala zur Illustration. Gesichterskalen können bereits bei Kindern ab 3 Jahren verwendet werden, während visuelle Analogskalen eher bei Kindern eingesetzt werden, die 6 Jahren oder älter sind [31].

- Frage 1: Wie hat das Medikament gerochen?
- Frage 2: Wie war es, das Medikament zu schlucken?
- Frage 3: Wie hat das Medikament geschmeckt?
- Frage 4: Wie hat sich das Medikament in Deinem Mund angefühlt?
- Frage 5: Würdest Du dieses Medikament wieder nehmen?

Die verwendeten Fragebögen wurden von Diurnal entwickelt; sie waren jedoch nicht validiert. Validierte Fragebögen zur Beurteilung der Schamhaftigkeit von Prüfpräparaten in Kindern unter 5 Jahren existieren nicht, und die Beurteilung der Patientenwahrnehmung bei Vorschulkindern ist schwierig [31]. Diurnal bezog bei der Entwicklung der Fragebögen die Englischen CAH Patient Self Help Group (Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie - Patientenselbsthilfegruppe) mit ein, zu der auch Mütter von Kindern gehören, die unter KNH im entsprechenden Altersbereich leiden. Die Selbsthilfegruppe war an der Prüfung der Fragebögen beteiligt, um sicherzustellen, dass sie für den jeweiligen Zweck geeignet sind. Anschließend wurden die Fragebögen unter der Aufsicht der Charité ins Deutsche übersetzt.

Der Endpunkt wird als patientenrelevant betrachtet, da er direkten Einfluss auf die Therapietreue der Patienten hat. Geringe Schamhaftigkeit des Prüfpräparates vor allem in den jüngsten pädiatrischen Patienten würde ein Ablehnen bzw. Ausspucken des Medikaments zur Folge haben, wodurch eine Einnahme der erforderlichen Dosis nicht sichergestellt werden könnte.

### **Wachstumsgeschwindigkeit**

Bei Patienten mit KNH sind sowohl die Cortisol- als auch die Aldosteronproduktion beeinträchtigt, während die Produktion von Nebennierenandrogenen übermäßig hoch ist. Die übermäßige Androgenproduktion führt zu einer Virilisierung mit genitalen Ambiguitäten bei Frauen sowie zu verschiedenen endokrinologischen, gynäkologischen und reproduktiven Komplikationen [25]. In pädiatrischen Patienten verursachen die Androgene eine vorzeitige Pubertät mit übermäßigem Wachstum und Virilisierung. Unbehandelt durchläuft das betroffene Kind eine sehr frühe Pubertät, die zu einer kleinen Statur im Erwachsenenalter führt. Männliche Patienten mit KNH können ebenfalls fortpflanzungsbezogene bzw. endokrine Probleme haben [25].

Aufgrund des Krankheitsbildes ist es zweckmäßig, die Wachstumsgeschwindigkeit der Patienten zu verfolgen, um festzustellen, ob die Ersatztherapie ausreichend ist, oder ob eine Wachstumsverlangsamung eine mögliche Unterversorgung der Patienten mit Cortison anzeigt.

In der Studie Infacort 004 wurde für jede Visite die lineare Wachstumsgeschwindigkeit bestimmt. Hierfür wurde der Standard Deviation Score (SD-Score) (auch z-Score) der Wachstumsgeschwindigkeit nach der Lambda-Mu-Sigma Methode zu jeder Visite bestimmt [33]. Zusätzlich wurden die SD-Scores / z-Scores für Körpergröße und Gewicht bestimmt. Der SD-Score (oder Z-Score) ist ein Maß dafür, wie viele Standardabweichungen unter- oder oberhalb eines Populationsmittelwertes sich ein Rohwert einordnen lässt. Bei einem Z-Score von 0 stimmt der Rohwert mit dem Populationsmittelwert überein; bei einem Z-Score von 1 bzw. -1 liegt der Rohwert entsprechend eine Standardabweichung über bzw. unter dem Populationsmittelwert. Als Referenzwerte für Körpergröße und Gewicht wurden Werte für Kinder und Jugendliche in Deutschland nach [34] verwendet.

Eine Erfassung der Wachstumsgeschwindigkeit erfolgte nur in Studie Infacort 004. Eine Erfassung in Studie Infacort 003 wäre aufgrund des Studiendesigns (Einmalgabe der Studienmedikation) und der Kürze der Beobachtungsperiode nicht sinnvoll gewesen.

### **Tanner-Stadium**

Wie bereits unter dem vorhergehenden Punkt erwähnt, führt die übermäßige Androgenproduktion in Patienten mit KNH zu einer Virilisierung mit genitalen Ambiguitäten bei Frauen sowie zu verschiedenen endokrinologischen, gynäkologischen und reproduktiven Komplikationen [25]. In pädiatrischen Patienten kommt es zur vorzeitigen Pubertät mit übermäßigem Wachstum und Virilisierung. Männliche Patienten mit KNH können ebenfalls fortpflanzungsbezogene Probleme bzw. endokrine Probleme haben [25].

Entsprechend ist es zweckmäßig, die physische Entwicklung der Patienten zu verfolgen, um etwaige Abweichungen von der physiologischen Entwicklung festzustellen.

In der Studie Infacort 004 dokumentierte der Prüfarzt bei jeder Visite das Tanner-Entwicklungsstadium der Patienten. Die Tanner-Stadien [35; 36] dienen der Einteilung der physischen Entwicklung des Menschen während der Pubertät in unterschiedliche Entwicklungsstufen, gemessen an den externen primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen. Das sind insbesondere die weibliche Brust, die Geschlechtsorgane und die Entwicklung des Schamhaarwuchses. Die folgenden Kriterien wurden zu Grunde gelegt:

#### Schamhaar

1. Kein Schamhaar
2. Vereinzelte pigmentierte Haare hauptsächlich an den Schamlippen/ am Penisansatz
3. Gröberes und dunkleres Haar, das über den Schamhügel verteilt ist.
4. Erwachsenentypisches Haar, das sich aber nicht auf die mediale Oberfläche der Oberschenkel ausbreitet
5. Erwachsenentypisches Haar und Haarverteilung
6. Erwachsenentypisches Haar und Haarverteilung, entlang der Linea Alba

#### Brust

1. Brustwarzenerhebung
2. Tastbare Brustknospen; Warzenhofvergrößerung
3. Warzenhof- und Brustvergrößerung; keine Projektion des Warzenhofs
4. Projektion von Warzenhof und Brustwarze, Bildung eines Sekundärhügels

## 5. Reife Brust, Projektion der Brustwarze

### Genitalien

1. Penisgröße präpubertär, Hodenvolumen <4 mL, Längsachse <2,5 cm
2. Frühes Wachstum von Penis und Hodensack, Hodenvolumen 4-8 mL, Länge 2,5 bis 3,3 cm
3. Zunahme der Penislänge und -breite, Hodenvolumen 10-15 mL, Länge 3,4 bis 4,0 cm
4. Zunahme der Penislänge und -breite, Hodenpigmentierung, Hodenvolumen 15-20 mL, Länge 4,1 bis 4,5 cm
5. Erwachsenengröße und -form des Penis, Hodenvolumen >20 mL, Länge >4,5 cm

Eine Erfassung der Tanner-Stadien erfolgte nur in Studie Infacort 004. Eine Erfassung in Studie Infacort 003 wäre aufgrund des Studiendesigns (Einmalgabe der Studienmedikation) und der Kürze der Beobachtungsperiode nicht sinnvoll gewesen.

### **Unerwünschte Ereignisse**

Bei der Bewertung einer medikamentösen Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie ist die Erfassung unerwünschter Ereignisse für die Sicherheitsbewertung des Arzneimittels von großer Bedeutung.

In beiden Studien Infacort 003 und Infacort 004 wurden unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum Good Clinical Practice (GCP)-konform dokumentiert. Die Definition unerwünschter Ereignisse (als unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie unabhängig von Studienmedikationsgabe und kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation) sowie die Analysestrategien (Kodierung nach MedDRA; separate Analysen aller unerwünschter Ereignisse und von unerwünschten Ereignissen, die therapie-assoziiert sind / zum Studienabbruch führen / schwerwiegend sind / nach Schweregrad) entsprachen dem etablierten Standard in klinischen Prüfungen. Zusätzlich erhielten die Eltern/Betreuer der pädiatrischen Patienten Tagebücher, um das Auftreten unerwünschter Ereignisse zwischen den Visiten zu erfassen. Diese wurden dann während der nächsten Visite vom Prüfarzt in den Prüfbogen übertragen. Durch diese Maßnahmen konnte die Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation in möglichst lückenloser Form über den Einnahmezeitraum dokumentiert werden.

#### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für die Bewertung von Alkindi<sup>®</sup> liegen 2 Studien vor, wobei die Studie Infacort 004 eine Nachfolgestudie von Infacort 003 war, die Patienten nach der vorherigen Teilnahme an Infacort 003 einschloss. Das bedeutet, dass die Patientenpopulationen der Studie 004 einer Teilpopulation aus der Studie Infacort 004 entspricht.

In der Studie Infacort 003 erhielten Patienten eine Einmalgabe Alkindi<sup>®</sup>, während Patienten in Studie Infacort 004 fortlaufend mit der individuell angepassten Dosierung von Alkindi<sup>®</sup>

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

behandelt wurden, bis zum Auftreten von Ereignissen bzw. Gründen, die einen Abbruch der Behandlung erforderten.

Aufgrund der überlappenden Studienpopulationen, der sequentiellen Abfolge und unterschiedlichen Studiendesigns der beiden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® lässt sich eine Meta-Analyse mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht sinnvoll durchführen.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung von Alkindi® beruht auf 2 einarmigen, offenen Studien. Inferentielle statistische Analysen wurden weder geplant noch durchgeführt; und die Ergebnisdarstellung beruht auf zusammenfassenden deskriptiven Analysen für die gesamte Studienpopulation bzw. nach Alterskohorte. Die Anzahl Patienten insgesamt und pro Kohorte war in den beiden Studien gering (Infacort 003: n=24; Infacort 004: n=18).

Aus den genannten Gründen waren Sensitivitätsanalysen zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse weder geplant, noch wurden sie durchgeführt.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu

bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Beide Studien in pädiatrischen Patienten (Infacort 003, Infacort 004) schlossen Patienten im Alter von bis zu <6 Jahren ein. In Studie Infacort 003, die zuerst durchgeführt wurde, wurden 3 Patientenkohorten gebildet: Kohorte 1 schloss 12 Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren ein. Nachdem in dieser Kohorte alle Patienten mit Prüfpräparat behandelt waren und keine Sicherheitsbedenken auftraten, wurde Kohorte 2 rekrutiert, die 6 Patienten im Alter von 28 Tagen bis <2 Jahre einschloss. Nachdem auch in dieser Kohorte keine Sicherheitsbedenken nach Gabe des Studienmedikaments auftraten, wurde die jüngste Kohorte (Kohorte 3) rekrutiert, die 6 Neugeborene im Alter von <28 Tagen einschloss. Studie Infacort 004 wurde im Anschluss an Studie Infacort 003 durchgeführt. Die Patienten aus Infacort 003 wurden zur Teilnahme an der Nachfolgestudie eingeladen, so dass hier prinzipiell die gleichen Alterskohorten vertreten waren.

Aufgrund dieses Studiendesigns wurden in beiden Studien alle Ergebnisse mit Hilfe deskriptiver Statistik sowohl für die gesamte Patientenpopulation als auch per Alterskohorte dargestellt.

Abgesehen von der Darstellung der Studienergebnisse nach Alterskohorte im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung der pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen, denn die Studien wurde nach den Vorgaben der EMA im Einklang mit der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 geplant mit dem Ziel, so wenige Kinder wie möglich einer klinischen Prüfung auszusetzen [37]. Im vorliegenden Dossier wurden keine zusätzlichen Subgruppenauswertungen durchgeführt.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte werden für die vorliegende Nutzenbewertung im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Alkindi® nicht nur methodisch, sondern auch inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Alkindi® geschlechtsspezifisch ist.
- Alle Patienten (mit einer Ausnahme) waren KNH Patienten (Infacort 003: 23 Patienten; Infacort 004: 17 Patienten); während ein Patient in jeder Studie an Hypophyseninsuffizienz litt. Diese Patientenzahlen erlauben nicht, eine sinnvolle Subgruppenanalyse nach Typ der Nebennierenrindeninsuffizienz durchzuführen.
- Bei beiden pädiatrischen Studien handelt es sich um eine monozentrische Studie, so dass keine Subgruppenanalyse nach Zentrums- oder Ländereffekten durchgeführt werden kann.

Aus diesen Gründen wurden für die Bewertung von Alkindi® mit Ausnahme der Analyse nach Alterskohorte keine weiteren Subgruppenanalysen herangezogen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Für die Bewertung von Alkindi® liegen 2 Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel vor, beide Studien sind einarmige, monozentrische, offene, nicht-vergleichende klinische Studien.

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, auf eine Darstellung der Methodik indirekter Vergleiche wurde daher verzichtet.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
-	-	-	-	-	-
Quelle: Diurnal Ltd					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Entfällt. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Alkindi® (Hydrocortison) im angestrebten Anwendungsgebiet vor. Die Informationen in Tabelle 4-6 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den Studienstatus vom 10. Februar 2018 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-
Quelle: Diurnal Ltd.	

Entfällt. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Alkindi® (Hydrocortison) im angestrebten Anwendungsgebiet vor. Die Informationen in Tabelle 4-7 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den Studienstatus vom 10. Februar 2018 ab.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*

*relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die bibliografische Literaturrecherche zu Alkindi<sup>®</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und zu Hydrocortison wurde am 10. Februar 2018 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als drei Monate zurück. Flussdiagramme für beide Recherchen sind in Abbildung 1 (für Alkindi<sup>®</sup>) und Abbildung 2 (für Hydrocortison aber nicht Alkindi<sup>®</sup>/Infacort<sup>®</sup>) dargestellt. Die Ergebnisse der beiden Recherchen sind in zwei Ergebnisberichten zusammengefasst [2; 3].

Für Studien mit Alkindi<sup>®</sup> wird das Kriterium Relevanz unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 verwandt. Für Studien mit Hydrocortison wurde zunächst eine breitere Definition berücksichtigt um sicherzugehen, dass alle möglicherweise relevanten Studien mit Hydrocortison berücksichtigt werden. Als relevant wurden zunächst alle Studien mit Hydrocortison in pädiatrischen Patienten bis 18 Jahre eingestuft. Anschließend wurden alle sonstigen Ein- und Ausschlusskriterien wie in Tabelle 4-4 definiert auf die identifizierten Studien angewandt. Eine detaillierte Tabelle von allen 579 als Volltext gesichteten Studien mit Hydrocortison mit zutreffenden Ausschlusskriterien ist in Referenz 3 enthalten [3].

## Studien aus “Randomisiert kontrollierte Studie“ zu Alkindi®

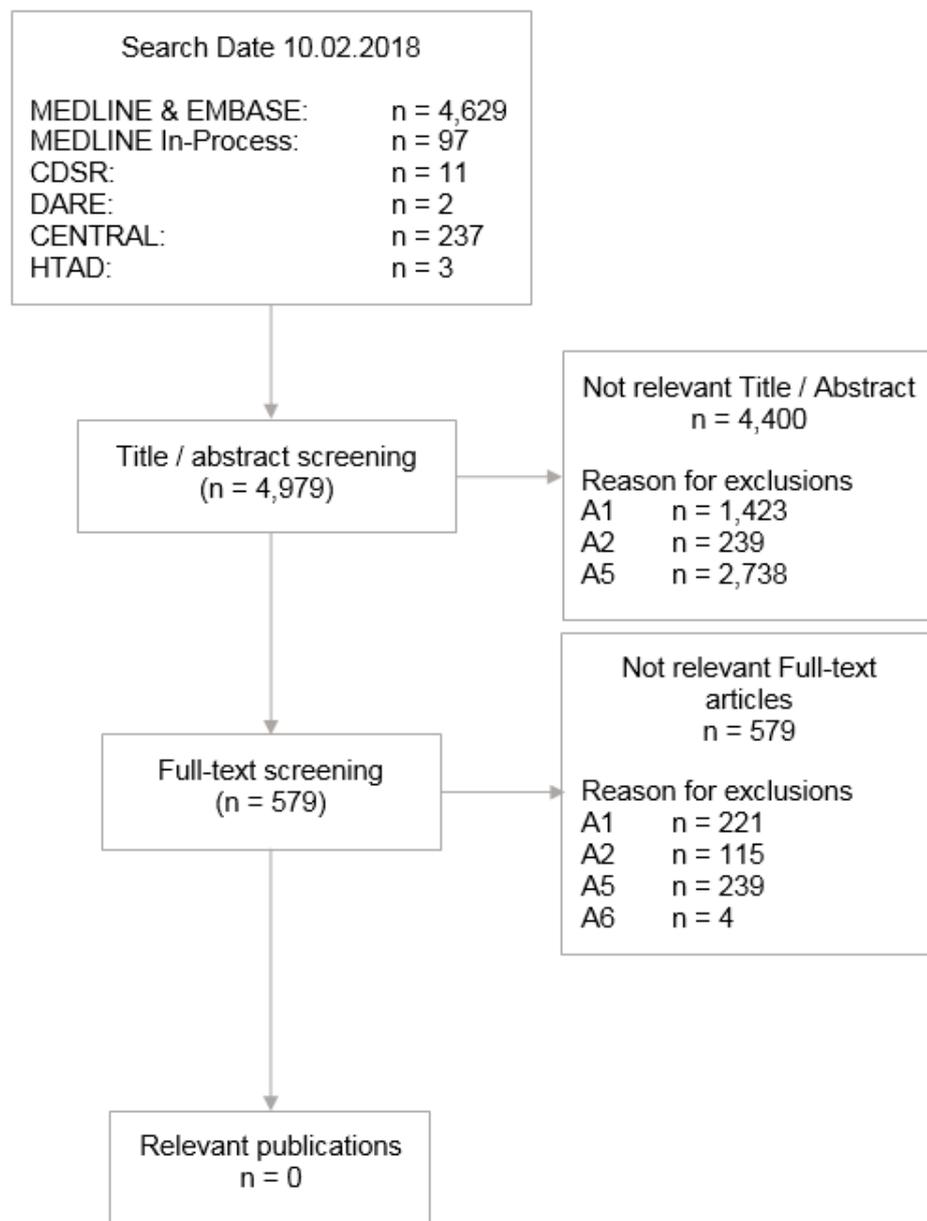


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Unter den 579 im Volltext gesichteten Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden keine relevanten Studien aus “Randomisierte kontrollierte Studien“ identifiziert.

## Studien aus “Randomisiert kontrolliert Studie“ zu Hydrocortison

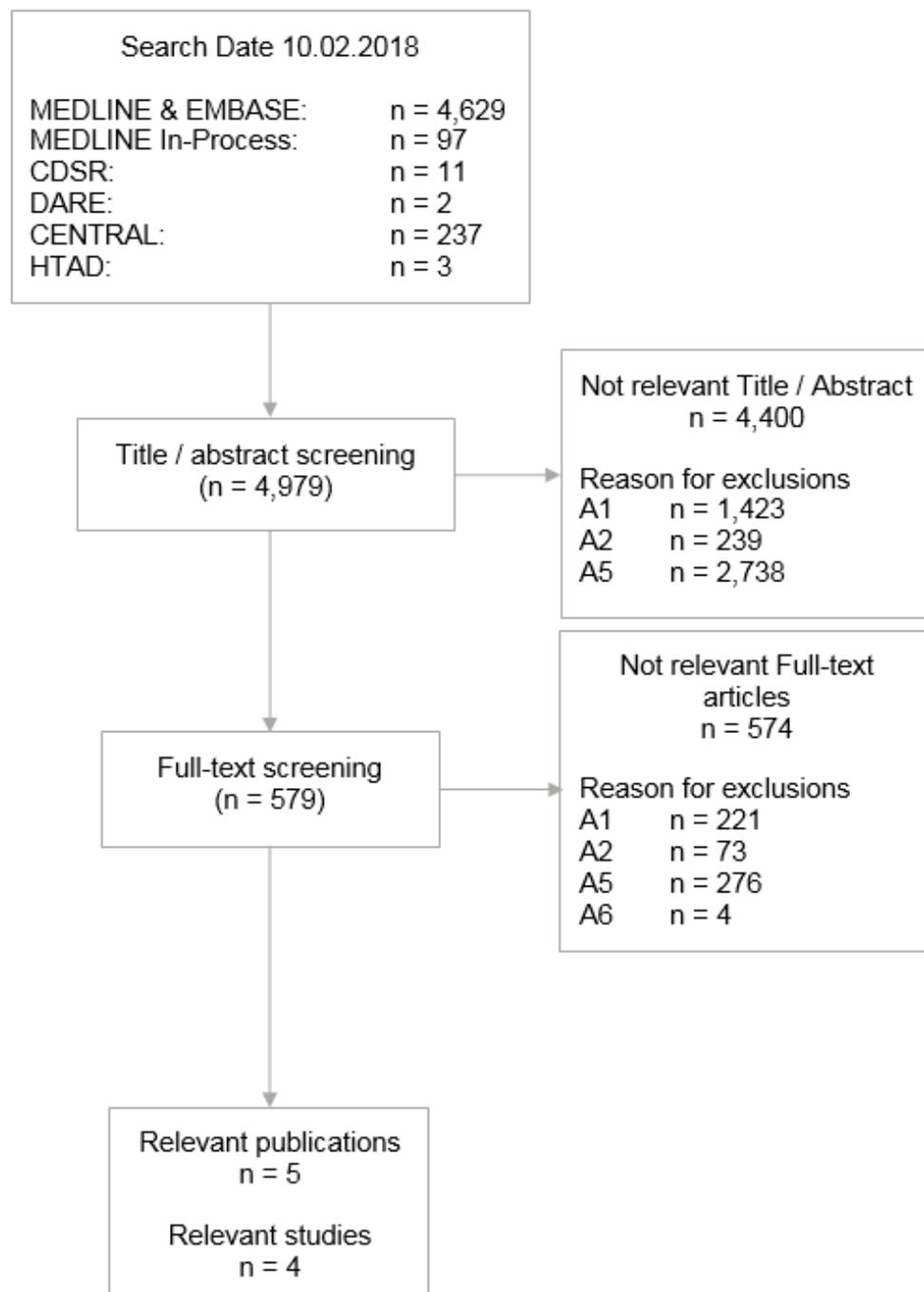


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®)

Unter den 579 identifizierten und im Volltext gesichteten Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zum aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden vier Studien mit fünf Publikationen aus “Randomisierte kontrollierte Studien“ identifiziert und als relevant

eingestuft. Die Einstufung erfolgt da Hydrocortison in der für Alkindi® zugelassenen Population untersucht wurde und die Studien somit grundsätzlich für eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz geeignet erscheinen. Die vier Studien sind in Tabelle 1-3 von Referenz 3 charakterisiert [3]. Die vier Studien sind auszuschließen, da Hydrocortison in Kombination mit anderen Behandlungen verabreicht wurde (n=4), das Behandlungsschema sich von Alkindi® unterscheidet (n=1) und eine nicht zugelassene Dosierung verabreicht wurde (n=1).

Da keine Studien aus “Randomisierte vergleichende Studien“ mit Alkindi® identifiziert wurden, die einen adjustierten indirekten Vergleich oder einen historischen Vergleich ermöglichen und der pU den Zusatznutzen für Alkindi® nicht aus einem Vergleich von Alkindi® versus die ZVT ableitet, werden die identifizierten und als relevant betrachteten Studien mit Hydrocortison in Abschnitt 4.3.1 “Randomisierte kontrollierte Studien“ nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Quelle: [2; 3]				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in Studienregistern zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurde am 10. Februar 2018 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als drei Monate zurück. Die Informationen in Tabelle 4-8 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den aktuellen Studienstatus ab.

Unter den Treffern der Suche in Studienregistern zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff ist kein RCT in dem betrachteten pädiatrischen Anwendungsgebiet vorhanden.

#### **4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Quellen: Diurnal Ltd; [2; 3]</p>						

Entfällt. Es liegen keine randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Alkindi<sup>®</sup> im angestrebten Anwendungsgebiet vor. Die Informationen in Tabelle 4-9 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den Studienstatus vom 10. Februar 2018 ab. Ebenso liegen keine randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen mit Alkindi<sup>®</sup> vor.

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der <b>randomisierten</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Alkindi<sup>®</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison im angestrebten Anwendungsgebiet vor. Die Informationen in Tabelle 4-10 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den Studienstatus vom 16. März 2018 ab.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
-	-	-	-

Entfällt. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison im angestrebten Anwendungsgebiet vor. Die Informationen in Tabelle 4-11 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den Studienstatus vom 16. März 2018 ab.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
-	-	-	-	-

Entfällt. Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison im angestrebten Anwendungsgebiet vor. Die Informationen in Tabelle 4-12 zu Studien des pharmazeutischen Unternehmens bilden den Studienstatus vom 16. März 2018 ab.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor.

Im Rahmen der Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz im Indikationsgebiet gegenüber der ZVT Hydrocortison bestimmt werden. Eine umfassende Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern keine weiteren RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel als die beiden vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführten klinischen Studien (Infacort 003, Infacort 004). Beide Studien des pU sind einarmige, monozentrische, offene klinische Studien.

Indirekte Vergleiche sind komplizierte vergleichende Analysen mit hohen Anforderungen an die berücksichtigten Studien (vergleichbare Studienbedingungen, Ähnlichkeit der Studienpopulationen, vergleichbare Endpunkte, Heterogenität im Fall von Metaanalysen, Konsistenz und berücksichtigte Vergleichssubstanz als Brücken-Comparator). Da alle verfügbaren klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel einarmige klinische Studien sind, die untersuchte Patientenzahl gering ist und kein Brücken-Comparator verfügbar ist wird auf einen indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Alkindi® (Hydrocortison) gegenüber der ZVT verzichtet.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
-	-	-	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)					
-	-	-	-	-	-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine randomisierten und kontrollierten Studien mit Alkindi® vor, die einen adjustierten indirekten Vergleich erlauben.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Die bibliografische Literaturrecherche zu Alkindi<sup>®</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und zu Hydrocortison wurde am 10. Februar 2018 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als drei Monate zurück. Flussdiagramme für beiden Recherchen zu nicht-randomisierte vergleichende Studien sind in Abbildung 3 (zu Alkindi<sup>®</sup>) und Abbildung 4 (zu Hydrocortison aber nicht Alkindi<sup>®</sup>/Infacort<sup>®</sup>) dargestellt.

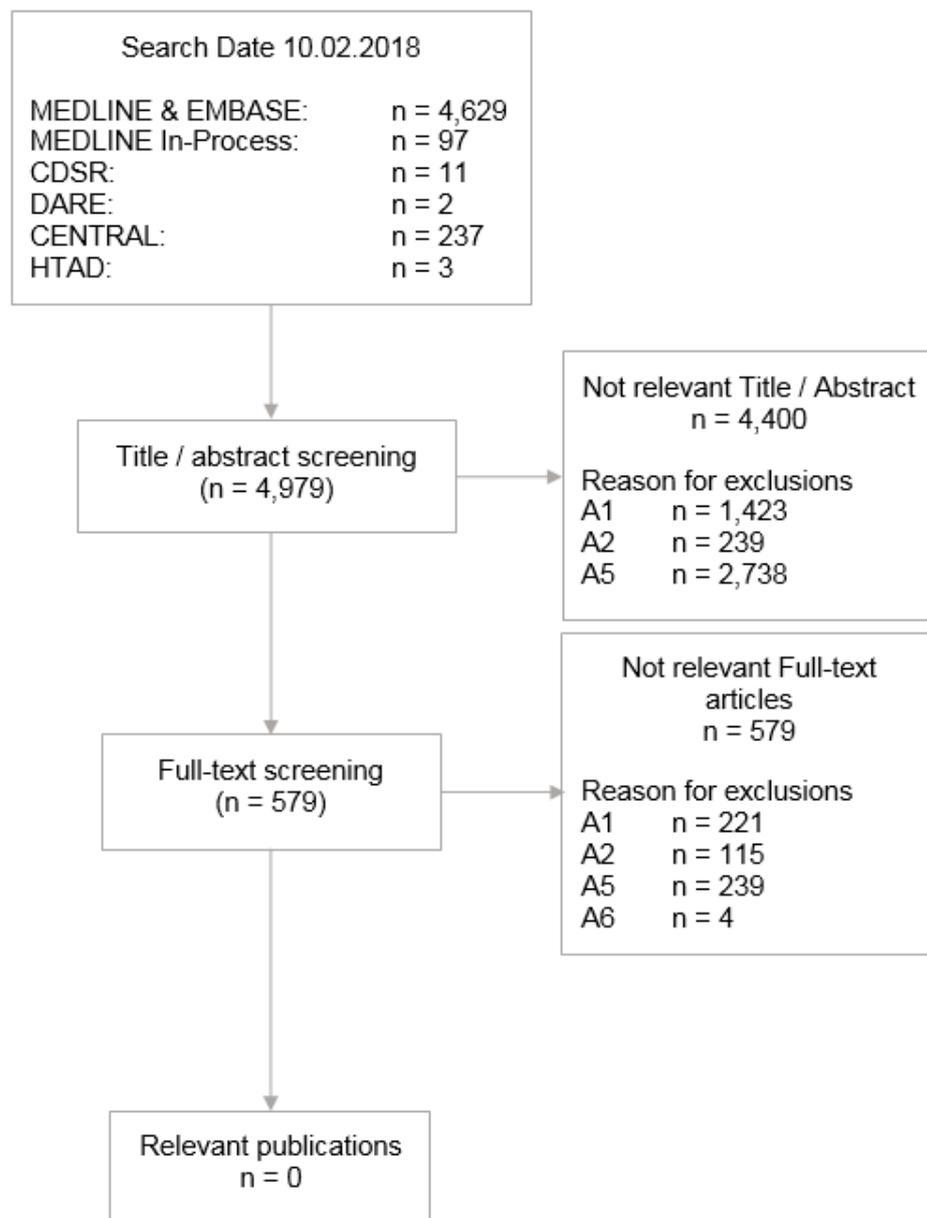
**Studien aus nicht-randomisierte vergleichende Studien zu Alkindi®**

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierten vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Unter den 579 identifizierten und im Volltext gesichteten Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden keine relevanten Studien aus “Nicht randomisierte vergleichende Studien“ identifiziert.

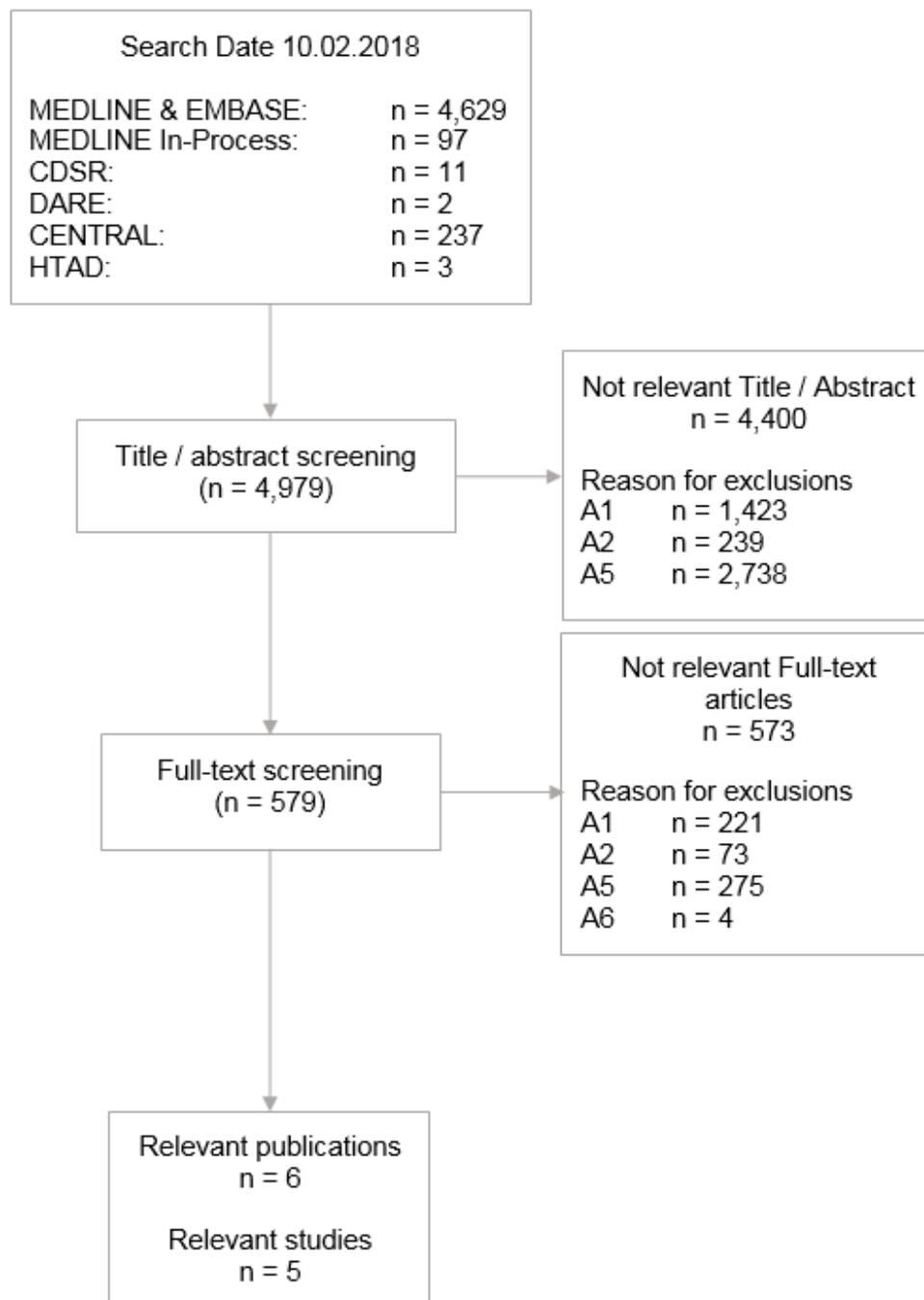
**Studien aus nicht-randomisierte vergleichende Studien zu Hydrocortison**

Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®)

Unter den 579 identifizierten und im Volltext gesichteten Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zum aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden fünf Studien

mit sechs Publikationen aus “Nicht randomisierte vergleichende Studien“ identifiziert und als relevant eingestuft. Die Einstufung erfolgt da Hydrocortison in der für Alkindi® zugelassenen Population untersucht und die Studien somit grundsätzlich für eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz geeignet erscheinen. Die fünf Studien sind in Tabelle 1-4 von Referenz [3] charakterisiert.

Da keine Studien aus “Nicht randomisierte vergleichende Studien“ mit Alkindi® identifiziert wurden, die einen adjustierten indirekten Vergleich oder einen historischen Vergleich ermöglichen und der pU den Zusatznutzen für Alkindi® nicht aus einem Vergleich von Alkindi® versus der ZVT ableitet, werden die identifizierten und als relevant betrachteten Studien mit Hydrocortison in Abschnitt 4.3.2.2 “Nicht randomisierte vergleichende Studien“ nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
-	-	-	-	-	-	-

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine nicht randomisierte vergleichende klinische Studien mit Alkindi® vor.

### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine nicht-randomisierte vergleichende klinische Studien mit Alkindi® vor.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine nicht-randomisierte vergleichende klinische Studien mit Alkindi® vor.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine nicht-randomisierte vergleichende klinische Studien mit Alkindi® vor.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entfällt. Im angestrebten Anwendungsgebiet liegen keine nicht-randomisierte vergleichende klinische Studien mit Alkindi® vor.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### **4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

In Übereinstimmung mit den zuvor benannten Vorgaben für Modul 4 werden in Abschnitt 4.3.2.3.1.1 alle Studien mit Hydrocortison (Alkindi®) im angestrebten Anwendungsgebiet benannt, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden, sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt war oder ist. Die Darstellung beschränkt sich auf Studien mit Hydrocortison (Alkindi®), die ganz oder teilweise innerhalb des angestrebten Anwendungsgebiets (Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis <18 Jahre) durchgeführt wurden.

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Infacort 001	nein	Ja	abgeschlossen	19.07.2013 – 09.09.2013	Hydrocortison (Infacort®)
Infacort 002	nein	Ja	abgeschlossen	Juni 2013 – Aug 2013	Hydrocortison (Infacort®)
Infacort 003	ja	Ja	abgeschlossen	März 2015 – Mai 2016	Hydrocortison (Alkindi®)
Infacort 004	ja	Ja	laufend	März 2016 – März 2017	Hydrocortison (Alkindi®)
Infacort 006	nein	Ja	abgeschlossen	22.05.2017 – 26.07.2017	Hydrocortison (Infacort®)

<sup>1</sup> Einzeldosis, mit Nachbeobachtung der Patienten über insgesamt 10 Tage

<sup>2</sup> Die Behandlung der Patienten ist zeitlich nicht begrenzt und wird fortgesetzt, bis ein Grund zum Abbruch der Behandlung vorliegt. Mögliche Gründe umfassen den Widerruf der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung durch Eltern oder Pflegeperson; das Auftreten neuer Beschwerden, die bei Weiternahme des Medikaments die Sicherheit des Patienten gefährden oder beeinträchtigen; oder die Entscheidung des Arztes, die Behandlung abzubrechen.

Quellen: [10; 11; 38-40]

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-26 bilden den Studienstatus zum 10. Februar 2018 ab.

Studie Infacort 003 ist abgeschlossen. Die letzte Visite des letzten Patienten in der Studie erfolgte am 20 Mai 2016.

Studie Infacort 004 ist eine fortlaufende Studie. Die Behandlung der Patienten in dieser Studie ist zeitlich nicht begrenzt und wird fortgesetzt, bis ein Grund zum Abbruch der Behandlung vorliegt (siehe Tabelle 4-28). Der in Modul 4 dargestellte Datenschnitt erfolgte am 17. März 2017 und entspricht dem Datenschnitt, der im Rahmen des Zulassungsantrags an die EMA berücksichtigt wurde.

Die pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 werden für die Bewertung des Zusatznutzens von Alkindi® berücksichtigt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Infacort 001	Die Studie wurde in einer nicht relevanten Population durchgeführt, d.h. in erwachsenen, männlichen gesunden Freiwilligen.
Infacort 002	Die Studie wurde in einer nicht relevanten Population durchgeführt, d.h. in erwachsenen, männlichen gesunden Freiwilligen.
Infacort 006	Die Studie wurde in einer nicht relevanten Population durchgeführt, d.h. in erwachsenen, männlichen gesunden Freiwilligen.

Die in Tabelle 4-27 genannten Studien Infacort 001, 002, und 006 werden nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Alkindi® (Hydrocortison) in der Zulassungspopulation herangezogen, da die behandelten Patientenpopulationen nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen und das untersuchte Medikament Infacort® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist.

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht*

*relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

### **Vorbetrachtung**

Die bibliografische Literaturrecherche zu Studien in “Weitere Untersuchungen“ erfolgte getrennt für

- Alkindi<sup>®</sup> mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison
- Hydrocortison (ohne Alkindi<sup>®</sup>)

Die Ergebnisse der beiden Literaturrecherchen werden getrennt dargestellt.

Der aktive Wirkstoff Hydrocortison des zu bewertenden Arzneimittels Alkindi<sup>®</sup> und der ZVT sind identisch. Hydrocortison ist zugelassen als Substitutionstherapie bei Patienten mit primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz und als Hemmtherapie bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (AGS), jeweils ohne Alterseinschränkung. In diesem Sinne ist Hydrocortison (Alkindi<sup>®</sup>) als Altsubstanz einzustufen.

Da die Erstzulassung des aktiven Wirkstoffs Hydrocortison im für das vorliegende Dossier relevanten Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung länger als 12 Monate zurückliegt, wurde eine Literaturrecherche zum Wirkstoff Hydrocortison nach den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt. Durch die Besonderheit der Wirkstoffgleichheit des zu bewertenden Arzneimittels (Alkindi<sup>®</sup>) und der ZVT erfolgte die bibliografische Literaturrecherche für Alkindi<sup>®</sup> und Hydrocortison (ohne Alkindi<sup>®</sup>).

Nachfolgend ist das Flussdiagramm für die Recherche nach weiteren Untersuchungen zu Alkindi<sup>®</sup> und zu Hydrocortison (ohne Alkindi<sup>®</sup>) dargestellt, jedoch ohne Berücksichtigung der klinischen Studien mit Alkindi<sup>®</sup> (Infacort 003 und Infacort 004) die bereits in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens dargestellt sind.

Die Angaben zur Durchführung der Recherche, inklusive der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen, finden sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison und zu Hydrocortison wurde am 10. Februar 2018 durchgeführt und liegt somit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht länger als drei Monate zurück. Flussdiagramme für beiden Recherchen zu weitere Untersuchungen sind in Abbildung 5 (zu Alkindi®) und Abbildung 6 (zu Hydrocortison aber nicht Alkindi®/Infacort®) dargestellt.

### Studien aus “Weitere Untersuchungen“ zu Alkindi®

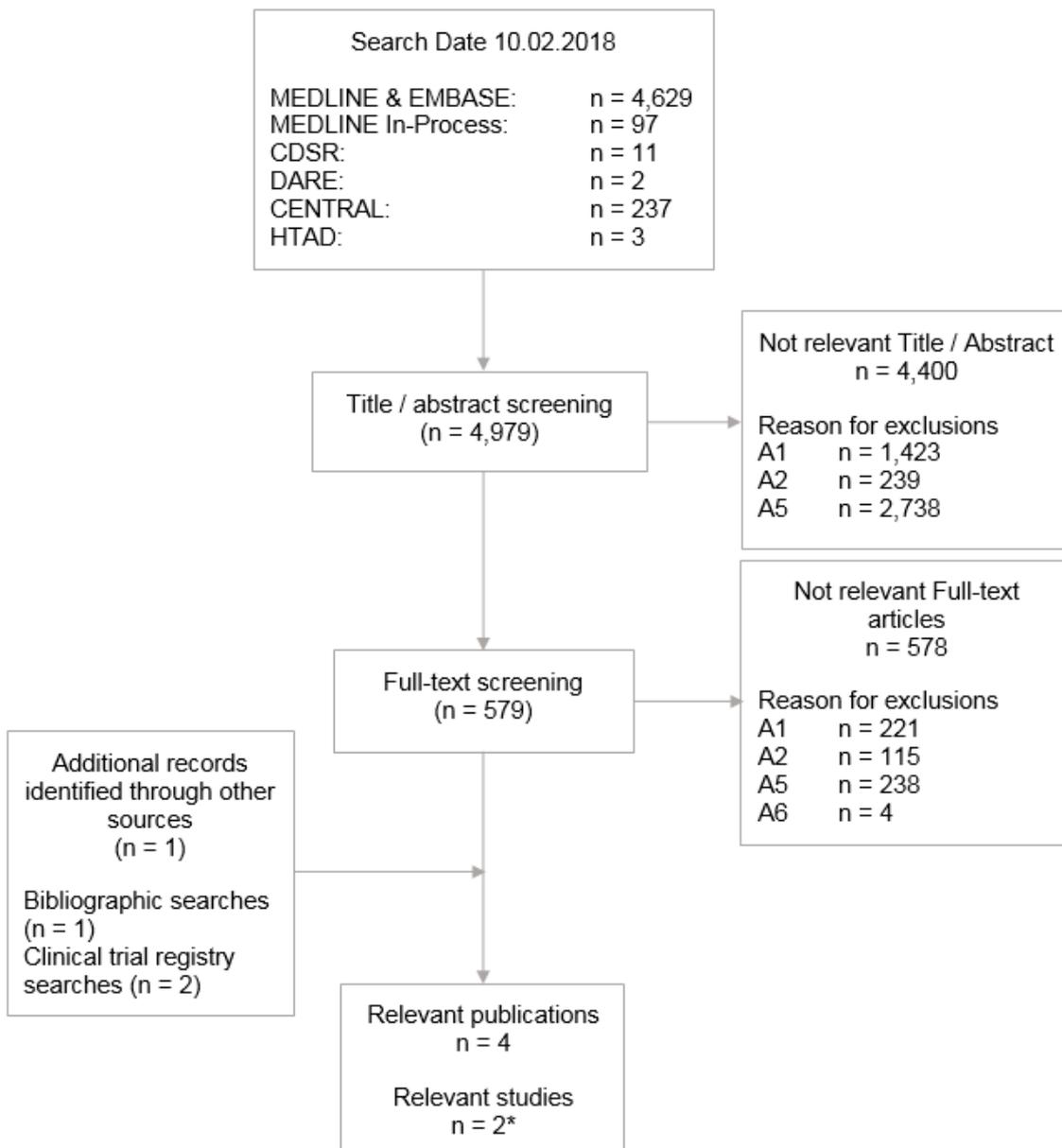


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Unter den 579 identifizierten und im Volltext gesichteten Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zu Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden vier relevante Publikationen aus zwei Studien mit Alkindi® im betrachteten Anwendungsgebiet identifiziert. Die identifizierten Studien sind identisch mit den beiden vom pU durchgeführten Studien Infacort 003 und Infacort 004.

### Studien aus “Weitere Untersuchungen“ zu Hydrocortison

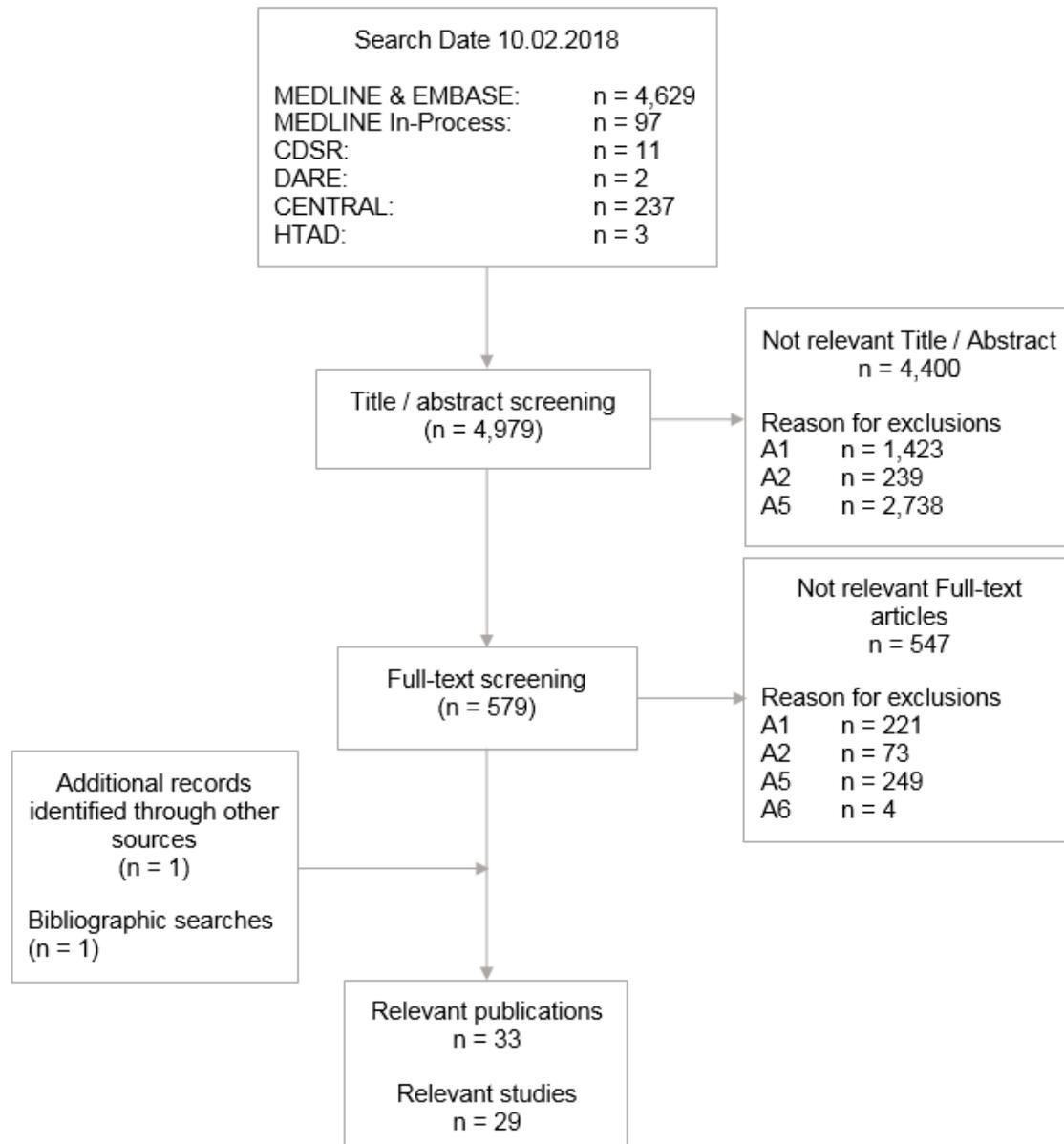


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weitere Untersuchungen mit Hydrocortison (aber nicht Alkindi®/Infacort®)

Unter den 579 identifizierten und im Volltext gesichteten Treffern der systematischen bibliografischen Literaturrecherche zum aktiven Wirkstoff Hydrocortison wurden 29 Studien mit 33 Publikationen aus “Weitere Untersuchungen“ identifiziert und als relevant eingestuft. Die Einstufung erfolgt da Hydrocortison in der für Alkindi® zugelassenen Population untersucht wurde und die Studien somit grundsätzlich für eine Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Hydrocortison als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz geeignet erscheinen. Die 29 Studien sind in Tabelle 1-5 von Referenz [3] charakterisiert.

Da keine Studien aus “Weitere Untersuchungen“ mit Alkindi® identifiziert wurden, die einen adjustierten indirekten Vergleich oder einen historischen Vergleich ermöglichen und der pU den Zusatznutzen für Alkindi® nicht aus einem Vergleich von Alkindi® versus die ZVT ableitet, werden die identifizierten und als relevant betrachteten Studien mit Hydrocortison in Abschnitt 4.3.2.3 “Weitere Untersuchungen“ nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### **4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*

Die Suche in Studienregistern zu “Weitere Untersuchungen“ erfolgte getrennt für

- Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison
- Hydrocortison (ohne Alkindi®)

Für die Durchführung der Suche in Studienregistern und Berichterung der Ergebnisse gelten die zuvor für die bibliografische Literaturrecherche getroffenen Vormerkmale in entsprechender Weise.

Die Angaben zur Durchführung der Recherche, inklusive der verwendeten Suchstrategien und der primären Trefferzahlen, finden sich in Anhang 4-C.

Nachfolgendes Flussdiagramm illustriert den Verlauf der Recherche.

**Studien zu Alkindi®**

Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studie 1	Clinicaltrials.gov NCT02720952 EU clinical trial registry EudraCT2014-002265-30 PharmNet.Bund EudraCT2014- 002265-30 WHO ICTRP NCT02720952 EudraCT2014-002265-30	ja	ja	abgeschlossen
Studie 2	Clinicaltrials.gov NCT02733367 EU clinical trial registry EudraCT2015-000458-40 PharmNet.Bund EudraCT2015- 000458-40 WHO ICTRP NCT02733367 EudraCT2015-000458-40	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
Quelle: [2]

Die Suche in Studienregistern zu weiteren Untersuchungen mit Alkindi® (Hydrocortison) in der betrachteten Zielpopulation identifizierte eine abgeschlossene (entspricht Infacort 003) und eine laufende Studie (entspricht Infacort 004).

**Studien zu Hydrocortison (ohne Alkindi®)**

Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Hydrocortison (ohne Alkindi®)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
---	---	---	---	---

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
Quelle: [3], Tabelle 2-3

Die Suche in Studienregistern zu weiteren Untersuchungen mit Hydrocortison (ohne Alkindi®) in der betrachteten Zielpopulation identifizierte keine abgeschlossenen, abgebrochenen oder laufenden Studien.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-28 bilden den Studienstatus zum 10. Feb. 2018 ab.

#### **4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

In der nachfolgenden Tabelle ist der aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierende Pool pädiatrischer Studien für das zu bewertende Arzneimittel Alkindi® dargestellt. Darüber hinaus ist genannt, ob Alkindi® in diesen Studien im direkten Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie steht.

Tabelle 4-30: Studienpool - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>nicht kontrolliert, einarmig</b>						
Infacort 003	ja	ja	nein	ja [10]	ja [NCT02720952] [8]	nein [18,19]
Infacort 004	ja	ja	nein	ja [11]	ja [NCT02733367] [9]	nein [20]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregister-einträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Quelle: [8-11; 18-20]</p>						

Die Informationen in Tabelle 4-30 bilden den Studienstatus zum 10. Feb. 2018 ab.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

##### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen.*

*Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung >	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Infacort 003	Einarmig, offen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder &lt;6 Jahre</li> <li>• Nebennierenrindeninsuffizienz, die diagnostisch durch niedrige Cortisolwerte (und gegebenenfalls weitere unterstützende Tests) bestätigt worden ist</li> <li>• Patienten mit angemessener Ersatztherapie (Hydrocortison mit oder ohne Fludrocortison)</li> </ul>	n=24	Einzeldosis <sup>1</sup>	Deutschland 3/2015 – 5/2016	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Maximale Cortisol-Konzentration bis 240 Minuten nach Gabe des Prüfpräparates</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Cortisol-Konzentration bis 6 Stunden nach Gabe des Prüfpräparates; Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates; PK Parameter aus der populationsbasierten PK-Auswertung</p>
Infacort 004	Einarmig, offen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten nach vorheriger Teilnahme an Studie Infacort 003</li> </ul>	n=18	Unbegrenzt <sup>2</sup>	Deutschland 3/2016 - 3/2017 <sup>3</sup>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Wachstumsgeschwindigkeit (Standard Deviation Score [SDS]) Tanner-Entwicklungsstadium Cortisol-Konzentration in alle Patienten; Konzentration adrenaler Androgene (17-OHP, Androstendion, Testosteron) in</p>

	Patienten mit kongenitaler Nebennierenhyperplasie (KNH)
<p><sup>1</sup> Einzeldosis, mit Nachbeobachtung der Patienten über insgesamt 10 Tage</p> <p><sup>2</sup> Die Behandlung der Patienten ist zeitlich nicht begrenzt und wird fortgesetzt, bis ein Grund zum Abbruch der Behandlung vorliegt. Mögliche Gründe umfassen den Widerruf der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der klinischen Prüfung durch Eltern oder Pflegeperson; das Auftreten neuer Beschwerden, die bei Weiternahme des Medikaments die Sicherheit des Patienten gefährden oder beeinträchtigen; oder die Entscheidung des Arztes, die Behandlung abzubrechen.</p> <p><sup>3</sup> Zeitpunkt des Datenschnitts für die Auswertung der Studie Infacort 004 im Rahmen des Zulassungsantrags.</p> <p>Quelle: [10; 11]</p>	

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studie	Alkindi	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Infacort 003	Alkindi Kapsel; orale Gabe Einzeldosis (individuell angepasst, d.h. körperoberflächenbasiert), äquivalent zur Hydrocortison-Morgendosis des Patienten vom Vortag. <sup>1</sup>	Standardmedikation im Rahmen der Ersatztherapie für die Nebennierenrindeninsuffizienz, mit Ausnahme der Hydrocortison-Morgendosis am Testtag, die durch Alkindi ersetzt wurde. <sup>2</sup> Vitamin D, Fluorid, Thyroxin, und Wachstumshormon nach Bedarf und entsprechend der ärztlich verschriebenen Ersatztherapie.
Infacort 004	Alkindi Kapsel; orale Gabe Fortlaufende Behandlung mit der individuell angepassten, d.h. körperoberflächenbasierten Dosierung, verabreicht nach üblicher klinischer Praxis, normalerweise 3- bis 4-mal täglich. Verabreichung der ersten Dosis bei der ersten Visite durch Eltern/Betreuer in Gegenwart des Prüfarztes oder einer Studienassistentin; alle weiteren Verabreichungen durch Eltern/Betreuer zu Hause. <sup>1</sup>	Standardmedikation nach Bedarf und wie ärztlich verschrieben, mit Ausnahme der Ersatztherapie für die Nebennierenrindeninsuffizienz, welche durch Alkindi ersetzt wird. <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Laut der Fachinformation zugelassener Hydrocortison-Tabletten empfohlene Tagesdosis für pädiatrische Patienten: 10-15 mg Hydrocortison pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche <sup>2</sup> Die Bioäquivalenz von Alkindi mit zugelassenem Hydrocortison wurde in 2 pharmakokinetischen Studien in Erwachsenen (Infacort 001, Infacort 002) nachgewiesen. Quelle [10; 11]		

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demographie – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Alkindi®

Studie Gruppe	N	Alter (Tage) MW (SA) [Min-Max]	Geschlecht w/m (%)	Körperober- fläche (m <sup>2</sup> ) MW (SA) [Min-Max]	Ursache der Nebennierenrinden- insuffizienz (%)
Infacort 003	24	718 (578) [16-1708]	11/13 (45.8%/54.2%)	0,49 (0,19) [0,19-0,78]	KHN: 95.8% Hypophysenunterfunktion: 4.2%
Infacort 004	18	1022 (651) [36-2084]	8/10 (44.4%/55.6%)	0,58 (0,18) [0,20-0,84]	KHN: 94.4% Hypophysenunterfunktion: 5.6%
KHN=kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie; MW=Mittelwert; SA=Standardabweichung Referenz: CSR Infacort 003, Tabellen 14.1.2.1 und Table 14.1.2.2; CSR Infacort 004, Tabellen 14.1.2.1 und Table 14.1.2.2 Quelle: [10; 11]					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Charakterisierung der Studienpopulation in den beiden Studien nach Alterskohorten ist in den Tabelle 4-34 und Tabelle 4-35 dargestellt. Da alle Patienten in den beiden Studien ‚Weiß‘ waren, ist die ethnische Zuordnung nicht tabellarisch dargestellt.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen in Studie Infacort 003 nach Alterskohorten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>Kohorte 3</b>	<b>Gesamt</b>
Patientenanzahl, n	12	6	6	24
Alter (Tage)				
MW (SA)	1201,7 (344,6)	447,0 (215,6)	22,2 (3,4)	718,1 (578,3)
Median (Min, Max)	1197 (744; 1708)	496,5 (124, 664)	23,0 (16; 26)	704,0 (16; 1708)
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	5 (41,7)	2 (33,3)	4 (66,7)	11 (45,8)
Männlich	7 (58,3)	4 (66,7)	2 (33,3)	13 (54,2)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
MW (SA)	17,4 (1, 7)	17,7 (1,5)	12,7 (1,8)	16,3 (2,6)
Median (Min, Max)	17,4 (14,6; 20,6)	17,3 (16,4; 20,5)	12,3 (11,0; 15,1)	16,6 (11,0; 20,6)
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )				
MW (SA)	0,64 (0,08)	0,44 (0,08)	0,22 (0,03)	0,49 (0,19)
Median (Min, Max)	0,64 (0,52; 0,78)	0,49 (0,32; 0,51)	0,22 (0,19; 0,26)	0,51 (0,19; 0,78)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 02: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
Referenz: CSR Infacort 003, Tabellen 14.1.2.1 und Table 14.1.2.2				
Quelle: [7; 8]				

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen in Studie Infacort 004 nach Alterskohorten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patientenanzahl, n	12	6	6	24
Alter (Tage)				
MW (SA)	1546,4 (388,3)	707,2 (214,7)	75,7 (60,3)	1021,6 (650,8)
Median (Min, Max)	1316,0 (1077; 2084)	747,5 (394, 923)	46,0 (36; 145)	1000,0 (36; 2084)
Geschlecht, n (%)				
Weiblich	4 (44,4)	2 (33,3)	2 (66,7)	8 (44,4)
Männlich	5 (55,6)	4 (66,7)	1 (33,3)	10 (55,6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
MW (SA)	17,0 (2,4)	17,9 (1,4)	15,4 (1,9)	17,0 (2,1)
Median (Min, Max)	16,4 (13,7; 22,1)	17,5 (16,4; 20,1)	16,0 (13,2; 16,8)	16,8 (13,2; 22,1)
Körperoberfläche (m <sup>2</sup> )				
MW (SA)	0,72 (0,08)	0,54 (0,07)	0,27 (0,06)	0,58 (0,18)
Median (Min, Max)	0,71 (0,58; 0,84)	0,56 (0,44; 0,60)	0,27 (0,20; 0,33)	0,59 (0,20; 0,84)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 02: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
Referenz: CSR Infacort 004, Tabellen 14.1.2.1 und Table 14.1.2.2				
Quelle: [7; 8]				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Studie Infacort 003 war eine einarmige, offene Phase III Studie in Kindern unter 6 Jahren, die an Nebennierenrindeninsuffizienz bedingt durch primäres Nebennierenversagen oder Hypophyseninsuffizienz leiden. Es wurden 3 Patientenkohorten gebildet: Kohorte 1 schloss 12 Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren ein. Nachdem in dieser Kohorte keine Sicherheitsbedenken auftraten, wurde Kohorte 2 rekrutiert, die 6 Patienten im Alter von 28 Tagen bis <2 Jahre einschloss. Nachdem auch in dieser Kohorte keine Sicherheitsbedenken auftraten, wurde die jüngste Kohorte rekrutiert, also Kohorte 3, die 6 Neugeborene bis zu einem Alter von <28 Tagen einschloss. Kohorten 2 und 3 wurden initiiert basierend auf der Empfehlung eines unabhängigen Datenkontrollkomitees.

Die Studie umfasste 4 Visiten, inklusive der Screeningvisite (Visite 1), Visite 2, bei der die Studienmedikation im Krankenhaus verabreicht wurde, und 2 Nachfolgevisiten (Visite 3 im Krankenhaus, 1 bis 3 Tage nach Alkindi<sup>®</sup> Gabe; Visite 4 per Telefonanruf, 7 bis 10 Tage nach Alkindi<sup>®</sup> Gabe). Bei Visite 2 wurde allen Patienten eine Einzeldosis Alkindi<sup>®</sup> verabreicht entsprechend der Hydrocortisondosis, die der jeweilige Patient normalerweise erhalten hätte. Die Dosis wurde nüchtern verabreicht. Tabelle 4-36 präsentiert die Dosierung von Alkindi<sup>®</sup> in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

der Studie Infacort 003 pro Kohorte und gesamt. Die patientenindividuellen Werte sind verfügbar in CSR Infacort 003, Listing 16.2.5.1.

Tabelle 4-36: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 003– Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patientenanzahl, n	12	6	6	24
Alkindi® Dosis (mg)				
MW (SA)	2,54 (0,54)	2,17 (0,26)	1,83 (0,41)	2,27 (0,53)
Median (Min, Max)	2,50 (2,0; 4,0)	2,00 (2,0; 2,5)	2,00 (1,0; 2,0)	2,00 (1,0; 4,0)
Letzte Hydrocortison-dosis (mg)				
MW (SA)	2,79 (1,20)	1,83 (0,41)	1,67 (0,52)	2,27 (1,03)
Median (Min, Max)	2,50 (1,0; 5,0)	2,00 (1,0; 2,0)	2,00 (1,0; 2,0)	2,00 (1,0; 5,0)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 02: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
Referenz: CSR Infacort 003, Tabelle 14.1.6.1				
Quelle: [7]				

Abgesehen von der einen Hydrocortisondosis, die durch Alkindi® ersetzt wurde, erhielten alle Patienten in Studie Infacort 003 ihre Standardmedikation, inklusive Fludrocortison. Zusätzliches Hydrocortison konnte nach ärztlichem Ermessen gegeben werden; dies war auch der Fall, wenn ein Patient 60 Minuten nach Alkindi® Gabe einen Cortisolwert von <100 nmol/L aufwies. In diesem Fall war eine zusätzliche Blutprobe zur Bestätigung des Laborwerts zu nehmen. Eine Cortisolkonzentration von <100 nmol/L entspricht dem Zwei- bis Dreifachen des unteren, altersspezifischen Grenzwertes nach [Ballerini \(2010 \[41\]\)](#), d.h. >30 nmol/L in Neugeborenen und >50 nmol/L in Patienten zwischen 28 Tagen und <6 Jahren.

Die Studie Infacort 004 ist ebenfalls eine einarmige, offene Phase III Studie. Alle 24 Patienten aus Studie Infacort 003 wurden zur Teilnahme an dieser Studie eingeladen. Dementsprechend sind die Einschlusskriterien der Studie Infacort 004 identisch mit denen von Infacort 003.

Im Gegensatz zu Studie Infacort 003 wird Alkindi® in der Studie Infacort 004 fortlaufend verabreicht. Da die Bioäquivalenz von Alkindi® mit Hydrocortison in männlichen erwachsenen Freiwilligen nachgewiesen wurde (Infacort 001, Infacort 002), erhielten Patienten Ersatztherapie mit Alkindi® anstelle von Hydrocortison in der üblichen Dosierung. Die Behandlung wird fortgesetzt, solange keines der Abbruchkriterien zutrifft. Die Studie dauert momentan an.

Die Studie sieht eine Eingangsvisite vor, gefolgt von monatlichen Visiten (während der ersten 2 Monate) und später 3-monatliche Visiten.

Die geplante tägliche Dosis von Alkindi® (bestimmt vom Prüfarzt anhand des Körpergewichts des Patienten) verglichen mit der tatsächlichen täglichen Dosis pro Kohorte und insgesamt ist in Tabelle 4-37 dargestellt. Die mittlere tatsächliche Dosierung in jeder der Kohorten zeigte

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

eine gute Übereinstimmung mit der jeweils geplanten Dosis. Die patientenindividuellen Werte sind verfügbar in CSR Infacort 004, Listing 16.2.5.1.

Tabelle 4-37: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 004– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mittelwert (Standardabweichung)			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patientenanzahl, n	9	6	3	18
Geplante Alkindi® Tagesdosis (mg)				
Visite 2 - Monat 1	7,89 (2,288)	5,50 (1,118)	4,33 (1,528)	6,56 (2,344)
Visite 3 - Monat 2	8,88 (2,869)	5,50 (1,118)	4,00 (1,000)	6,25 (2,650)
Visite 4 - Monat 5	8,88 (2,869)	5,70 (0,837)	3,67 (0,577)	6,25 (2,650)
Visite 5 - Monat 8	10,17 (2,309)	5,70 (0,837)	4,33 (0,577)	6,55 (2,678)
Visite 6 - Monat 11	10,17 (2,309)	5,50 (1,000)	5,00 (-)	7,00 (2,739)
Tatsächliche Alkindi® Dosis (mg)				
Visite 2 - Monat 1	7,21 (4,300)	5,71 (3,165)	3,01 (1,910)	6,01 (3,803)
Visite 3 - Monat 2	10,30 (4,225)	5,32 (0,969)	4,35 (1,324)	6,74 (3,549)
Visite 4 - Monat 5	9,04 (3,058)	5,88 (1,221)	4,29 (0,969)	6,54 (2,667)
Visite 5 - Monat 8	10,73 (2,270)	5,35 (1,758)	4,46 (0,339)	6,58 (3,091)
Visite 6 - Monat 11	10,81 (1,887)	6,18 (1,638)	3,06 (-)	7,38 (3,144)
Differenz zwischen geplanter Alkindi® Tagesdosis und tatsächlicher Dosis (mg)				
Visite 2 - Monat 1	0,68 (2,966)	-1,32 (1,309)	1,32 (3,145)	0,20 (2,673)
Visite 3 - Monat 2	-1,42 (2,090)	0,18 (0,342)	-0,35 (0,329)	-0,49 (1,334)
Visite 4 - Monat 5	-0,16 (0,358)	-0,18 (0,622)	-0,62 (0,632)	-0,29 (0,539)
Visite 5 - Monat 8	-0,56 (0,581)	0,35 (1,234)	-0,13 (0,284)	-0,03 (0,923)
Visite 6 - Monat 11	-0,65 (0,439)	-0,68 (0,653)	1,94 (-)	-0,38 (1,008)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 02: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
Für Gruppen mit nur einem Messwert konnte keine Standardabweichung berechnet werden (angegeben als (-)).				
Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.1.6.1				
Quelle: [8]				

In einer Post-hoc-Analyse wurde die mittlere tägliche Dosis von Alkindi® nach Körperoberfläche und Gewicht untersucht. Die Ergebnisse in Tabelle 4-38 zeigen eine konsistente Dosierung über den Studienverlauf hinweg.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-38: Dosierung von Alkindi® in Studie Infacort 004 nach Körperoberfläche und Gewicht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Patientenanzahl, n	18	18	12	12	11	9
Alkindi® Dosis nach Körperoberfläche (mg/Tag/m <sup>2</sup> )	12,01 (5,05)	11,53 (3,59)	11,25 (2,32)	11,49 (1,91)	10,86 (1,97)	10,78 (2,10)
Alkindi® Dosis nach Gewicht (mg/Tag/kg)	0,53 (0,35)	0,49 (0,21)	0,48 (0,12)	0,49 (0,10)	0,46 (0,08)	0,44 (0,08)
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11						
Referenz: Post-hoc Analyse des Antragstellers						

#### 4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Infacort 003	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch
Infacort 004	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch
<sup>1</sup> Die Studien waren offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 handelt es sich um einarmige Studien. Weder die Patienten noch die behandelnden Personen oder das für Erfassung und Analyse der Endpunkte zuständige Personal waren verblindet. Keine der Studien verfügt über eine Vergleichsgruppe. Die statistischen Analysen wurden wie geplant durchgeführt; alle Ergebnisse wurden vollständig im klinischen Studienbericht dargestellt. Insgesamt ergibt sich aufgrund des einarmigen Studiendesigns ein Hinweis auf ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide eingeschlossenen Studien.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-40: Operationalisierung der Cortisolkonzentration und der Konzentration adrenaler Androgene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Infacort 003	<p>Die maximale Cortisol-Konzentration in Serum wurde bestimmt anhand von Blutproben, die 0, 60, und 240 Minuten nach Prüfpräparatgabe genommen und von einem Zentrallabor analysiert wurden. Die Analyse erfolgte durch ein validiertes Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie Verfahren.</p> <p>Der ermittelte Wert wurde mittels Vorzeichentest mit dem Ausgangswert vor Gabe des Prüfpräparats verglichen.</p> <p>Weiterhin wurden die Cortisolwerte zu den Zeitpunkten 60 und 240 Minuten nach Prüfpräparatgabe per t-Test für verbundene Stichproben mit dem Wert vor Gabe des Prüfpräparats verglichen.</p>
Infacort 004	<p>Trockenblutproben wurden bei der ersten Visite, in monatlichen Abständen während der ersten 2 Monate, anschließend in 6-monatigen Abständen, sowie bei der letzten Visite genommen.</p> <p>Die Cortisolkonzentration sowie die Konzentration adrenaler Androgene (17-OHP, Androstendion, Testosteron) wurde mittels Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie gemessen unter Verwendung einer nichtvalidierten Methode. Die Ergebnisse wurden mittels deskriptiver Statistik für jede Visite tabuliert.</p> <p>Cortisol wurde in allen Patienten bestimmt; adrenale Androgene wurden nur für Patienten mit KNH untersucht.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei den pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 handelt es sich jeweils um einarmige, offene, unkontrollierte Studien. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene‘ auch als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Infacort 003	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch
Infacort 004	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch

<sup>1</sup> Die Studie war offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Studien Infacort 003 und Infacort 004 waren beide monozentrische Studien, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, durchgeführt wurden. Zwar konnten Patienten außerhalb dieses Zentrums rekrutiert werden, doch wurde ihre Behandlung anschließend und für die Dauer der jeweiligen Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fortgeführt. Insofern kann die Patientenpopulation in diesen Studien als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet werden.

Die Messung der Cortisolkonzentration und der Konzentration adrenaler Androgene ist ein Standardverfahren, um das Vorhandensein physiologischer Serumcortisolwerte sowie die Reduktion adrenaler Androgene nach Nebenniereninsuffizienzersatztherapie zu messen. Für die Studie Infacort 003 wurden Messungen durch die Firma Simbec Research Ltd (Merthyr Tydfil, England) mittels validiertem Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie-Verfahren durchgeführt.

Die Messungen von Trockenblutproben in der Studie Infacort 004 durch Labor Berlin, Charité Vivantes GmbH, Berlin, Deutschland, mittels Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie-Verfahren beruhten auf nichtvalidierten Methoden. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben betrachtet.

### **Infacort 003**

Die Cortisolkonzentration in Studie Infacort 003 im Zeitverlauf ist in Tabelle 4-42 dargestellt. Die maximale Serumkonzentration wurde in allen Kohorten und insgesamt nach 60 Minuten gemessen (siehe CSR Infacort 003, Abbildung 14.2.7.1; wobei dies möglicherweise eher den Zeitpunkt der Probennahme als den wahren Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration darstellt).

Tabelle 4-42: Cortisolkonzentration [nmol/L] in Studie Infacort 003 im Zeitverlauf; Studie Infacort 003 (PK Population)

Kohorte	Zeitpunkt	N <sup>1</sup>	MW	gMW	SA	CV	Min	Median	Max
<b>Kohorte 1</b> n=12	Baseline	12	28,968	25,964	13,4251	46,3	14,10	26,195	47,61
	60 Min	12	552,858	547,128	82,9032	15,0	424,05	547,955	697,84
	240 Min	12	64,543	58,722	30,5829	47,4	30,99	60,650	136,51
	Cmax	12	552,858	547,128	82,9032	15,0	424,05	547,955	697,84
<b>Kohorte 2</b> n=6	Baseline	6	42,057	27,996	41,8439	99,5	14,10	16,545	104,47
	60 Min	6	456,827	450,087	88,9298	19,5	361,04	432,865	608,28
	240 Min	5	64,082	70,740	55,2751	86,3	0,00	57,960	150,09
	Cmax	6	456,827	450,087	88,9298	19,5	361,04	432,865	608,28
<b>Kohorte 3</b> n=6	Baseline	6	14,100	14,100	0,0000	0,0	14,10	14,100	14,10
	60 Min	6	939,485	815,709	473,8815	50,4	346,24	1037,500	1445,08
	240 Min	6	109,793	55,640	194,9908	177,6	0,00	37,495	504,64
	Cmax	6	939,485	815,709	473,8815	50,4	346,24	1037,500	1445,08
<b>Gesamt</b> n=24	Baseline	24	28,523	22,713	23,8533	83,6	14,10	14,100	104,47
	60 Min	24	625,507	575,774	299,5293	47,9	346,24	535,245	1445,08
	240 Min	23	76,247	60,066	100,3976	131,7	0,00	57,960	504,64
	Cmax	24	625,507	575,774	299,5293	47,9	346,24	535,245	1445,08

Abkürzung: CV = Variationskoeffizient; gMW = geometrischer Mittelwert  
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage  
<sup>1</sup> Anzahl Patienten mit Messwert  
Referenz: CSR Infacort 003, Tabelle 14.2.7.1

In der Studie Infacort 003 nahm die maximale Serumkonzentration von Cortisol für alle Kohorten kombiniert, verglichen mit dem Ausgangswert, in statistisch signifikanter Weise zu ( $p < 0,0001$ ) (siehe Tabelle 4-43). Damit war der primäre Endpunkt der Studie erfüllt. Ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Ausgangswert wurde auch in Kohorte 1 ( $p = 0,0005$ ) gefunden, während die zahlenmäßige Zunahme des Cortisolspiegels in den Kohorten 2 und 3 auf dem vordefinierten 1%-Niveau keine statistische Signifikanz erreichte. Es wird angenommen, dass dies durch die geringe Anzahl Patienten in den Kohorten 2 und 3 bedingt war.

Verglichen mit der Ausgangskonzentration nahmen auch die Cortisolkonzentrationen nach 60 bzw. 240 Minuten für alle Kohorten kombiniert in statistisch signifikanter Weise zu ( $p < 0,0001$  nach 60 Minuten;  $p = 0,0026$  nach 240 Minuten). Auch in Kohorte 1 wurden statistisch signifikante Zunahmen der Cortisolkonzentration nach 60 bzw. 240 Minuten festgestellt. In den Kohorten 2 und 3 war die Cortisolkonzentration nach 60 Minuten höher als der Ausgangswert ( $p = 0,0313$  für beide Kohorten). Nach 240 Minuten zeigten jedoch nur 2/5 Probanden (40,0 %) in Kohorte 2 und 5/6 Probanden (83,3 %) in Kohorte 3 eine Zunahme des Cortisolspiegels über den Ausgangswert, und die Zunahme war nicht statistisch signifikant ( $p > 0,01$  in beiden Kohorten).

Tabelle 4-43: Anteil (%) der Patienten mit Cortisolkonzentrationen, die über dem Ausgangswert liegen, und Ergebnis des Vorzeichentests zum Vergleich mit dem Ausgangswert; Studie Infacort 003 (PK Population)

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Kohorte 1</b>	<b>Kohorte 2</b>	<b>Kohorte 3</b>	<b>Gesamt</b>
	n=12	n=6	n=6	n=24
Maximale Konzentration	12 (100,0) p=0,0005	6 (100,0) p=0,0313	6 (100,0) p=0,0313	24 (100,0) p<0,0001
60 Minuten	12 (100,0) p=0,0005	6 (100,0) p=0,0313	6 (100,0) p=0,0313	24 (100,0) p<0,0001
240 Minuten	12 (100,0) p=0,0005	2 (40,0) <sup>1</sup> p=1,0000	5 (83,3) p=0,2188	19 (82,6) <sup>2</sup> p=0,0026
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage <sup>1</sup> n=5; ein Patient hatte keinen Messwert zum Zeitpunkt 240 Minuten. <sup>2</sup> n=23; ein Patient hatte keinen Messwert zum Zeitpunkt 240 Minuten. Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.2.7.2				

Der zeitliche Verlauf der Serumcortisolkonzentration bis zu 240 Minuten nach Gabe der Studienmedikation ist in Abbildung 7 bis Abbildung 10 dargestellt.

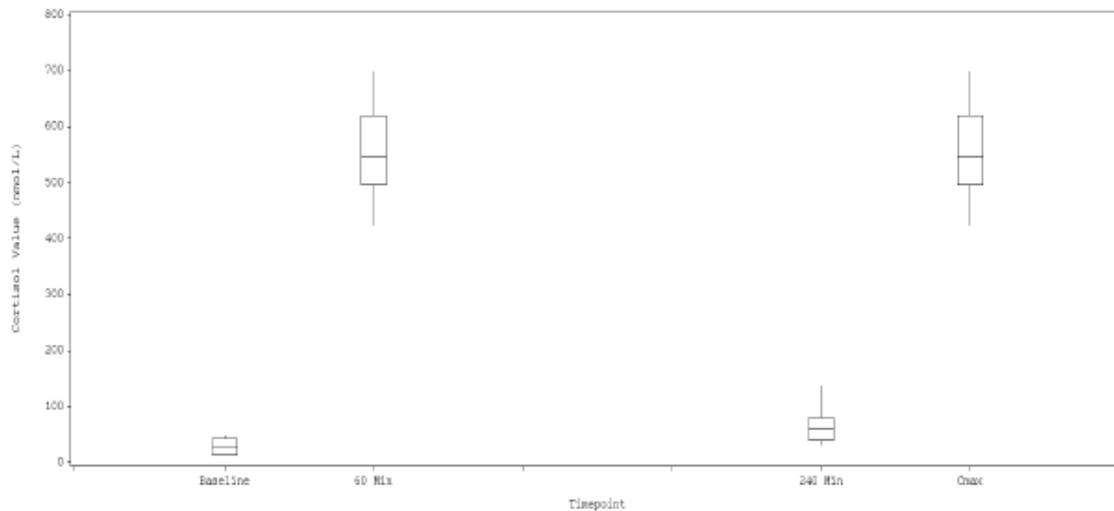


Abbildung 7: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), Kohorte 1 (2 Jahre bis <6 Jahre); Studie Infacort 003

Waagerechte Linien markieren das 25., 50. (Median) und 75. Perzentil; senkrechte Linien markieren den Gesamtwertebereich.

Referenz: CSR Infacort 003, Abbildung 14.2.7.1

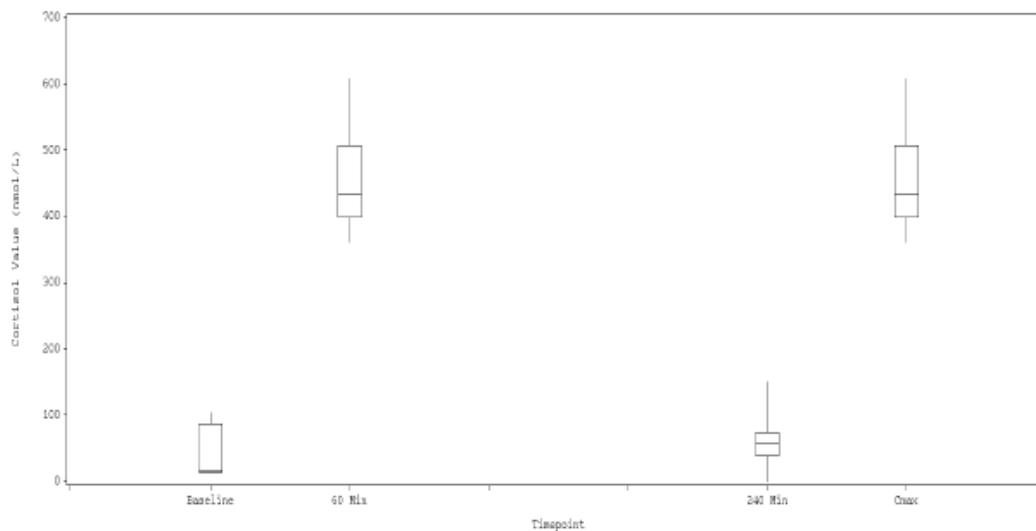


Abbildung 8: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), Kohorte 2 (28 Tage bis <2 Jahre); Studie Infacort 003

Waagerechte Linien markieren das 25., 50. (Median) und 75. Perzentil; senkrechte Linien markieren den Gesamtwertebereich.

Referenz: CSR Infacort 003, Abbildung 14.2.7.1

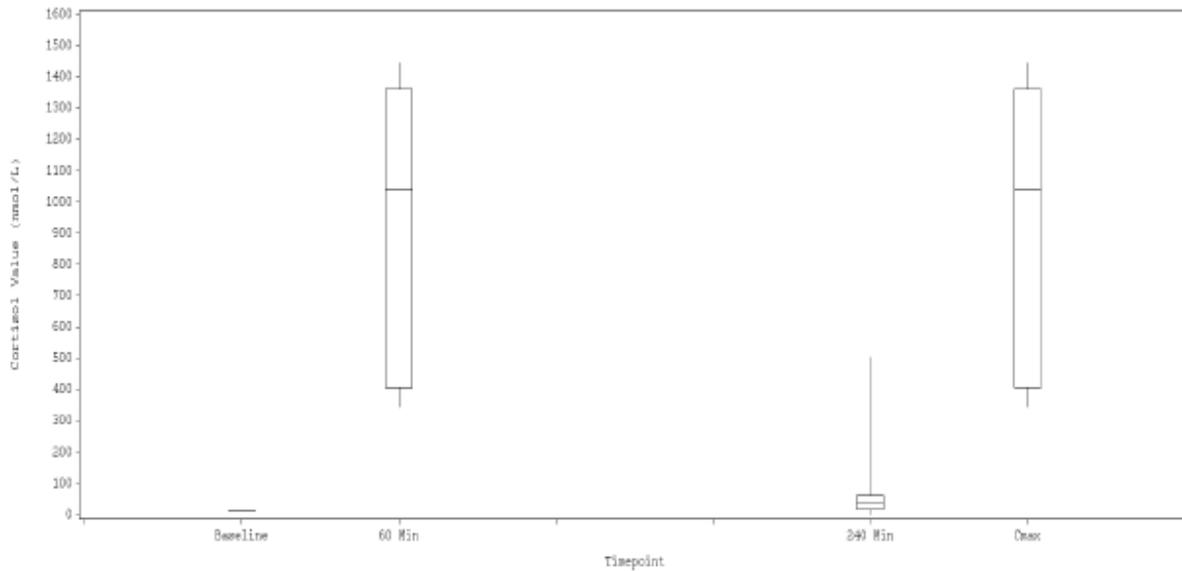


Abbildung 9: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), Kohorte 3 (<28 Tage); Studie Infacort 003

Waagerechte Linien markieren das 25., 50. (Median) und 75. Perzentil; senkrechte Linien markieren den Gesamtwertebereich.

Referenz: CSR Infacort 003, Abbildung 14.2.7.1

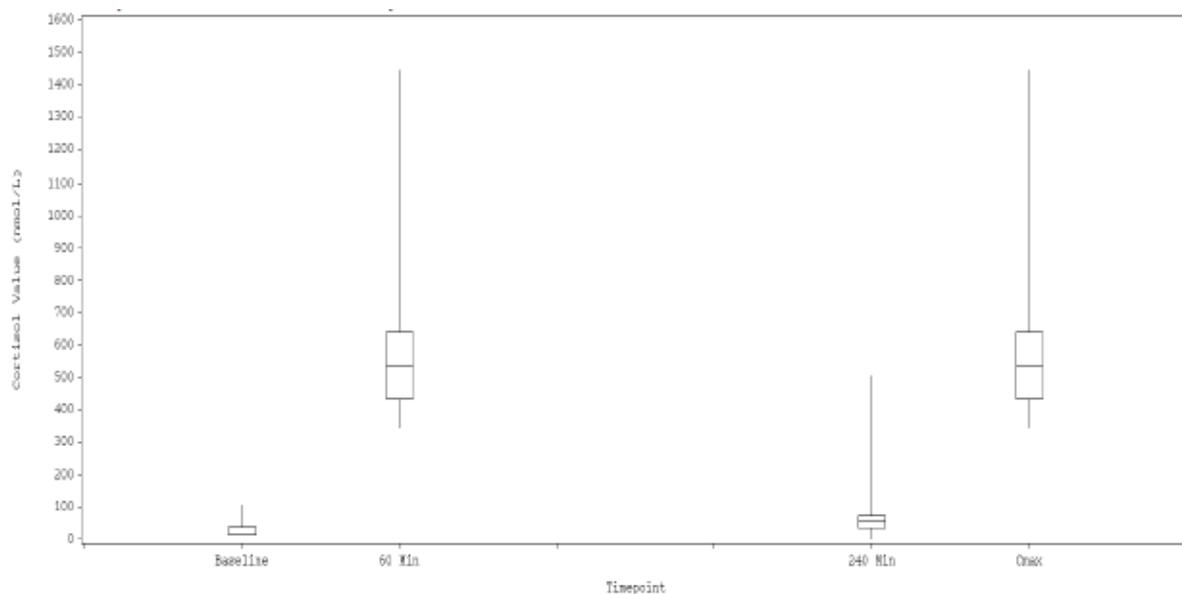


Abbildung 10: Mittlere Cortisolkonzentrationen (nmol/L), über alle Patienten; Studie Infacort 003

Waagerechte Linien markieren das 25., 50. (Median) und 75. Perzentil; senkrechte Linien markieren den Gesamtwertebereich.

Referenz: CSR Infacort 003, Abbildung 14.2.7.1

Die Serumcortisolkonzentration nach 60 und 240 Minuten wurden mit dem Ausgangswert mit Hilfe eines gepaarten t-Tests verglichen (Tabelle 4-44). Das Verhältnis der geometrischen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Mittelwerte nach 60 Minuten und bei Behandlungsbeginn war insgesamt und für jede Kohorte statistisch signifikant. Das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte nach 240 Minuten und bei Behandlungsbeginn war insgesamt ( $p=0,0002$ ) und in Kohorte 1 ( $p<0,0001$ ) statistisch signifikant, jedoch nicht in Kohorte 2 und 3, vermutlich aufgrund der geringen Anzahl Probanden in diesen Kohorten.

Tabelle 4-44: Anteil (%) der Patienten mit Cortisolkonzentrationen, die nach 60 bzw. 240 Minuten über dem Baseline-Wert liegen, und Ergebnis des t-Tests für verbundene Stichproben zum Vergleich mit dem Ausgangswert; Studie Infacort 003 (PK Population)

Zeitpunkt	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
	n=12	n=6	n=6	n=24
60 Min./Baseline				
Patienten mit Werten	12 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	24 (100,0)
Verhältnis (%)	2107,2	1607,7	5785,2	2535,0
95% Konf.intervall	1469,1; 3022,6	609,7; 4239,2	3006,3; 11132,7	1792,4; 3585,3
p-Wert	$p<0,0001$	$p=0,0007$	$p<0,00001$	$p<0,0001$
240 Min./Baseline				
Patienten mit Werten	12 (100,0)	4 (66,7)	5 (83,3)	21 (87,5)
Verhältnis (%)	226,2	179,3	394,6	247,1
95% Konf.intervall	169,3; 302,1	19,3; 1664,7	71,0; 2194,7	161,6; 377,7
p-Wert	$p<0,0001$	$p=0,4654$	$p=0,2188$	$p=0,0026$
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage Die Analysen wurden mit logarithmierten Werten durchgeführt. Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.2.7.3				

Kategorische Veränderungen im Serumcortisol sind in Tabelle 4-45 dargestellt.

Tabelle 4-45: Kategorische Daten für die; Studie Infacort 003 (PK Population)

	Patienten, n (%)		
	Ausgangswert (,Baseline‘), kategorisiert		
	<50 nmol/L	50 bis <100 nmol/L	100 bis <150 nmol/L
<b>Kohorte 1 (n=12), 60 Minuten<sup>1</sup></b>			
<50 nmol/L	0	0	0
50 bis <100 nmol/L	0	0	0
100 bis 150 nmol/L	0	0	0
≥150 nmol/L	12 (100,0)	0	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten, n (%)			
Ausgangswert (,Baseline‘), kategorisiert			
<b>Kohorte 2 (n=6), 60 Minuten<sup>1</sup></b>			
<50 nmol/L	0	0	0
50 bis <100 nmol/L	0	0	0
100 bis 150 nmol/L	0	0	0
≥150 nmol/L	4 (66,7)	1 (16,7)	1 (16,7)
<b>Kohorte 3 (n=6), 60 Minuten<sup>1</sup></b>			
<50 nmol/L	0	0	0
50 bis <100 nmol/L	0	0	0
100 bis 150 nmol/L	0	0	0
≥150 nmol/L	6 (100,0)	0	0
<b>Gesamt (n=24), 60 Minuten<sup>1</sup></b>			
<50 nmol/L	0	0	0
50 bis <100 nmol/L	0	0	0
100 bis 150 nmol/L	0	0	0
≥150 nmol/L	22 (91,7)	1 (4,2)	1 (4,2)
<b>Kohorte 1 (n=12), 240 Minuten</b>			
<50 nmol/L	5 (41,7)	0	0
50 bis <100 nmol/L	6 (50,0)	0	0
100 bis 150 nmol/L	1 (8,3)	0	0
≥150 nmol/L	0	0	0
<b>Kohorte 2 (n=6), 240 Minuten</b>			
<50 nmol/L	1 (20,0)	0	1 (20,0)
50 bis <100 nmol/L	1 (20,0)	1 (20,0)	0
100 bis 150 nmol/L	0	0	0
≥150 nmol/L	1 (20,0)	0	0
<b>Kohorte 3 (n=6), 240 Minuten</b>			
<50 nmol/L	3 (50,0)	0	0
50 bis <100 nmol/L	2 (33,3)	0	0
100 bis 150 nmol/L	0	0	0
≥150 nmol/L	1 (16,7)	0	0
<b>Gesamt (n=24), 240 Minuten</b>			
<50 nmol/L	9 (39,1)	0	1 (4,3)
50 bis <100 nmol/L	9 (39,1)	1 (4,3)	0
100 bis 150 nmol/L	1 (4,3)	0	0
≥150 nmol/L	2 (8,7)	0	0

Patienten, n (%)
<b>Ausgangswert (,Baseline‘), kategorisiert</b>
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage
Prozente berechnet basierend auf der Anzahl nichtfehlender Werte.
<sup>1</sup> Entspricht dem Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration
Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.2.7.4

## Infacort 004

Die deskriptive Statistik der Konzentration von Cortisol und adrenalen Androgenen ist in Tabelle 4-46 gezeigt. Zu beachten ist, dass die maximale Behandlungsdauer der Patienten in Studie Infacort 004 zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur 1 Jahr betrug. Dies gilt insbesondere für die Interpretation der Werte zu späteren Zeitpunkten, für die nur eingeschränkt Daten vorliegen. Zudem beruhen die Messungen auf noch unvalidierten Methoden, so dass die Werte nur als explorativ betrachtet werden können. Nichtsdestotrotz zeigen die Daten, dass die Cortisolwerte im Verlauf der Zeit konsistent über dem Ausgangswert blieben. Der Zeitpunkt der Blutentnahme im Tagesverlauf war nicht festgelegt, so dass die Ergebnisse die natürlichen täglichen Schwankungen des Androgenspiegels widerspiegeln und eine große Variabilität zeigen. Insbesondere die bei Visite 4 genommenen Proben wurden zufällig später am Tag als die anderen Proben genommen, was die vergleichsweise niedrigere mittlere Cortisolkonzentration zu Visite 4 erklären könnte. Ähnliche Schwankungen wurden auch für 17-OHP beobachtet. Jedoch ist auffällig, dass keine übermäßig hohen oder niedrigen 17-OHP beobachtet wurden.

Tabelle 4-46: Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene im Zeitverlauf; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation)

	Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Patientenanzahl, n	15	12	11	8	9	1
Cortisol (nmol/L)	41,880 (46,9007)	66,783 (59,3792)	57,218 (41,9836)	24,088 (32,8367)	81,433 (67,5318)	85,400 (NA)
17-OHP (nmol/L)	22,546 (32,9712)	7,640 (14,4263)	16,018 (24,0822)	95,013 (207,4496)	3,771 (5,0216)	0,400 (NA)
A4 (nmol/L)	1,720 (2,1351)	0,908 (0,5838)	1,191 (0,9843)	1,690 (1,4910)	0,832 (0,4577)	0,400 (NA)
Cortison (nmol/L)	4,520 (4,3699)	17,975 (17,2514)	16,491 (11,8855)	7,344 (8,9978)	22,088 (23,7372)	29,500 (NA)
Cortikosteron (nmol/L)	1,447 (2,0622)	0,708 (0,8501)	1,300 (1,8574)	1,471 (1,2740)	1,461 (1,1063)	0,500 (NA)
11-deoxycortisol (nmol/L)	0,413 (0,8935)	0,225 (0,2094)	0,400 (0,4583)	0,505 (0,4364)	0,352 (0,2888)	0,100 (NA)
21-deoxycortisol (nmol/L)	20,593 (48,3012)	1,217 (1,2127)	2,673 (3,1837)	16,976 (44,8670)	0,883 (0,6748)	0,100 (NA)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
17-Hydroxypregnenolon (nmol/L)	21,367 (14,2351)	20,308 (14,9605)	28,664 (16,6999)	38,819 (14,1521)	14,900 (6,4082)	2,200 (NA)
Aldosteron (nmol/L)	0,593 (0,3081)	1,192 (1,0264)	1,255 (0,9512)	2,343 (1,1111)	1,286 (0,6261)	0,400 (NA)
Dehydroepiandrosteron (nmol/L)	14,140 (9,8544)	13,842 (8,7625)	11,773 (6,8380)	16,906 (9,2233)	13,692 (3,3945)	8,000 (NA)
Deoxycortikosteron (nmol/L)	0,773 (0,8581)	0,567 (0,2995)	0,727 (0,2611)	0,679 (0,3092)	0,356 (0,1952)	0,200 (NA)
Dihydrotestosteron (nmol/L)	0,840 (0,4983)	0,825 (0,8069)	0,682 (0,3601)	1,618 (0,9302)	0,664 (0,1977)	0,300 (NA)
Pregnenolon (nmol/L)	58,767 (46,5386)	83,275 (36,6732)	62,700 (41,8577)	86,344 (49,9324)	58,672 (49,7051)	65,300 (NA)
Progesteron (nmol/L)	2,927 (3,7520)	1,183 (1,3016)	2,127 (3,0381)	17,678 (41,4294)	1,911 (1,0226)	0,400 (NA)
Testosteron (nmol/L)	1,013 (1,7246)	0,455 (0,4547)	0,445 (0,3830)	0,788 (0,6512)	0,551 (0,2970)	0,100 (NA)
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11						
Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.8.2						

Die Cortisolwerte für alle Kohorten sind in Tabelle 4-47 dargestellt; Werte der anderen Parameter für die einzelnen Kohorten sind im CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.8.2 dargestellt.

Tabelle 4-47: Cortisolkonzentration (nmol/L) im Zeitverlauf nach Kohorte; Studie Infacort 004 (Sicherheitspopulation)

Kohorte	Visite	n <sup>1</sup>	MW	SA	Min	Median	Max
<b>Kohorte 1</b> n=9	Visite 1	8	41,838	49,8502	10,30	25,750	162,50
	Visite 2	5	31,020	20,9692	6,60	36,100	59,10
	Visite 3	3	43,333	43,8859	17,20	18,800	94,00
	Visite 4	3	10,567	1,6258	9,30	10,000	12,40
	Visite 5	3	52,817	41,7281	28,65	28,800	101,00
	Visite 6	1	85,400		85,40	85,400	85,40
<b>Kohorte 2</b> n=6	Visite 1	4	55,625	60,7971	9,30	37,850	137,50
	Visite 2	4	95,600	89,6596	9,50	76,950	219,00
	Visite 3	5	78,660	43,7547	13,70	89,200	124,00
	Visite 4	3	31,700	52,0483	1,50	1,800	91,80
	Visite 5	3	133,383	99,7862	65,85	86,300	248,00
<b>Kohorte 3</b> n=3	Visite 1	3	23,667	16,7399	6,30	25,000	39,70
	Visite 2	3	87,967	30,3851	52,90	104,500	106,50

Kohorte	Visite	n <sup>1</sup>	MW	SA	Min	Median	Max
	Visite 3	3	35,367	30,0567	16,10	20,000	70,00
	Visite 4	2	32,950	35,2846	8,00	32,950	57,90
	Visite 5	3	58,100	21,2233	43,20	48,700	82,40
<b>Gesamt</b> n=18	Visite 1	15	41,880	46,9007	6,30	25,000	162,50
	Visite 2	12	66,783	59,3792	6,60	55,050	219,00
	Visite 3	11	57,218	41,9836	13,70	58,400	124,00
	Visite 4	8	24,088	32,8367	1,50	9,650	91,80
	Visite 5	9	81,433	67,5318	28,65	65,850	248,00
	Visite 6	1	85,400		85,40	85,400	85,40
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11 <sup>1</sup> Anzahl Patienten mit Messwert Referenz: CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.8.2							

### Hydrocortison; Literaturdaten

Die mediane Cortisolkonzentration in gesunden Erwachsenen wird als 150 nmol/L (5,2 µg/dL) angegeben [42]. Die durchschnittliche morgendliche Peak-Konzentration von Cortisol in gesunden Kindern beträgt 691 nmol/L [43].

Bei der Gabe von Hydrocortisonersatztherapie in erwachsenen Patienten wird empfohlen, die Dosis so zu wählen, dass 60 min nach Gabe eine maximale Plasmacortisolkonzentration von 400 bis 1000 nmol/L erreicht wird [44]. Als bester Prädiktor für die Cortisolexposition (angegeben als AUC) gilt jedoch die Plasmakonzentration 4 h nach Gabe der Hydrocortisonersatztherapie [44].

Für pädiatrische Patienten wird eine Hydrocortison-Dosis von 10 bis 15 mg/m<sup>2</sup>, verteilt über 3 Tagesdosen, empfohlen [45]. Die Gabe von Hydrocortison in 3 bis 4 Tagesdosen bei Kindern mit Nebennierenrindeninsuffizienz führt innerhalb von 1 bis 2 h nach Gabe zu supraphysiologischen Cortisolkonzentrationen [46].

Die Cortisolexposition (AUC) nach Gabe von oralem Hydrocortison zeigt eine große interindividuelle Variabilität [47]. Kinder, die mit Hydrocortison behandelt werden, erleben in der Regel mehrere Peaks der Cortisolkonzentrationen pro Tag, was jedoch nicht mit akuten schädlichen klinischen Endpunkten wie Hypoglykämie, Lethargie oder Veränderung der kognitiven Funktion verbunden ist [48]. Nahrungsaufnahme kann die Resorption von Hydrocortison verzögern und damit die Wirkung verlängern [49].

Der pharmakodynamische Wirkmechanismus von Hydrocortison ist bekannt und in der Literatur belegt. Er umfasst vielfältige metabolische, entzündungshemmende und immunsuppressive Effekte [50]. So wie andere Glukokortikoide bindet auch Hydrocortison an den zytosolischen Glukokortikoidrezeptor, der durch die Ligandenbindung aktiviert wird. Der

Ligand-Rezeptor-Komplex transloziert in den Zellkern, wo er zur Aktivierung bzw. Hemmung der Expression spezifischer Gene beiträgt. Darüber hinaus haben Glukokortikoide zusätzliche Funktionen, die nicht über die Regulation der Gentranskription vermittelt werden.

Cortisol wird als Reaktion auf Stress freigesetzt und vermittelt die Homöostase einer Reihe von Körpersystemen. Die physiologische Wirkung von Cortisol ist im Folgenden zusammengefasst [51; 52; 53; 54]:

- **Glukose-Stoffwechsel:** Cortisol steuert Insulin gegen. Es führt zur Glukoneogenese in der Leber; hemmt die periphere Glukoseverwertung (Insulinresistenz), indem es die Translokation von Glukosetransportern zur Zellmembran verringert; und erhöht die Glykogensynthese (Glykogenese) in der Leber.
- **Magen- und Nierensekretion:** Cortisol stimuliert die Magensäure-Sekretion. Es beeinflusst die Wasserstoffionenausscheidung der Niere, indem es die Ausscheidung von Ammoniumionen durch Deaktivierung von Nierenglutaminase stimuliert. Die Nettochloridsekretion im Darm wird durch Cortisol vermindert.
- **Natrium:** Cortisol hemmt den Natriumverlust im Dünndarm.
- **Kalium:** Damit Kalium aus der Zelle austritt, bewegt Cortisol eine gleiche Anzahl von Natriumionen in die Zelle.
- **Wasser:** Cortisol ist essentiell für die Wasserausscheidung. Es wirkt harntreibend und steuert die Darmdiurese mit. Präklinische Daten zeigen, dass es auch die Nierendiurese mitkontrolliert.
- **Kupfer:** Cortisol stimuliert eine Anzahl von Kupfer-Enzymen (z.B. Lysyloxidase, Superoxiddismutase), wahrscheinlich, um die Verfügbarkeit von Kupfer für Immuzwecke zu erhöhen.
- **Immunsystem:** Cortisol kann die Aktivität des Immunsystems schwächen. Es unterbindet die Proliferation von T-Zellen und hat einen negativen Rückkopplungseffekt auf Interleukin 1.
- **Knochenstoffwechsel:** Cortisol reduziert die Knochenbildung, was langfristig zur Entstehung von Osteoporose führt, und reduziert die Kalziumaufnahme im Darm.
- **Gedächtnis:** Cortisol interagiert mit Adrenalin in Bezug auf Erinnerungen an kurzfristige emotionale Ereignisse. Eine langfristige Cortisolexposition schädigt jedoch Zellen im Hippocampus, was zu einer Beeinträchtigung des Lernens führt. Cortisol hemmt das Wiederauffinden bereits gespeicherter Informationen im Gedächtnis.
- **Blutdruck:** Cortisol erhöht den Blutdruck, indem es die Empfindlichkeit des Gefäßsystems für Adrenalin und Noradrenalin erhöht. In Abwesenheit von Cortisol kommt es zur Vasodilatation.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Entzündung: Cortisol hat entzündungshemmende Eigenschaften, reduziert die Histaminsekretion und stabilisiert die lysosomalen Membranen, womit es deren Ruptur und damit die Schädigung des umliegenden gesunden Gewebes verhindert.
- Entgiftung: Cortisol stimuliert Entgiftungsprozesse in der Leber durch die Induktion von Tryptophan-Oxygenase.

Die Cortisolkonzentration ist ein üblicher und praxisrelevanter Endpunkt, der benutzt wird, um sicherzustellen, dass Patienten mit Nebenniereninsuffizienz eine ausreichende Cortisolersatztherapie mit exogenem Hydrocortison erhalten [26].

#### 4.3.2.3.2 Pharmakokinetische Parameter – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung pharmakokinetischer Parameter – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Infacort 003	<p>PK-Parameter wurden geschätzt, basierend auf den in Studie Infacort 003 ermittelten Serumcortisolkonzentrationen und unter Zuhilfenahme eines Populations-PK-Modells.</p> <p>Die Serumcortisolkonzentration wurde bestimmt anhand von Blutproben, die 0, 60, und 240 Minuten nach Prüfpräparatgabe genommen und von einem Zentrallabor mittels validiertem Flüssigkeitschromatographie/ Tandem-Massenspektrometrie Verfahren analysiert wurden. Zusätzlich zu diesen Proben wurden in Kohorte 1 weitere PK Proben entnommen, wobei Patienten dazu in eines von 4 möglichen Probennahmeschemata randomisiert wurden, mit den folgenden zusätzlichen Probennahmezeitpunkten:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 30 und 90 Minuten, Zeitpunkt der Minimumkonzentration (300 - 480 Minuten, <math>t_{min}</math>)</li> <li>2. 45 und 120 Minuten, <math>t_{min}</math></li> <li>3. 90 und 150 Minuten, <math>t_{min}</math></li> <li>4. 120 und 180 Minuten, <math>t_{min}</math></li> </ol> <p>Zusätzlich zur Serumcortisolkonzentration wurde in den Proben zum Zeitpunkt 0 Minuten auch Albumin und cortikosteroidbindendes Globulin (cortisolbindendes Globulin, CBG) gemessen.</p> <p>Die PK von Alkindi® wurde mit dem in der Software NONMEM implementierten nichtlinearen Modellierungsansatz für gemischte Effekte charakterisiert. Im Detail umfasste die Populations-PK-Analyse die folgenden Schritte:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Analyse mittels Kompartiment-Modell, wobei Modelle mit unterschiedlichen Kompartimenten und Kinetiken untersucht wurden (und PK-Parameter geschätzt wurden)</li> <li>2) Pharmakostatistische Modellierung zur Charakterisierung interindividueller und intraindividuelle Variabilität</li> <li>3) Modellauswahl auf der Basis von Modellkonvergenz, Reduktion des Zielfunktionswertes und grafischer Analyse von Goodness of Fit Plots</li> <li>4) Simulationsbasierte Techniken zur Beurteilung der Modellqualität und -leistung</li> <li>5) Charakterisierung von Kovariablen, die möglicherweise die interindividuelle Variabilität erklären. Die untersuchten Kovariablen basierten auf den im Erwachsenenmodell identifizierten Kovariablen.</li> </ol> <p>Dabei dienten PK-Daten aus 2 Phase I Studien in erwachsenen gesunden Freiwilligen (Studien Infacort 001 und Infacort 002) dazu, ein semimechanistisches PK-Modell zu</p>

etablieren, das die sättigbare Plasmaproteinbindung an CBG berücksichtigt [30] und als Ausgangspunkt für die Entwicklung des pädiatrischen PK Modells verwendet wurden.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei der pädiatrischen Studie Infacort 003 handelt es sich um eine einarmige, offene, unkontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚pharmakokinetische Parameter‘ ebenfalls als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials pharmakokinetischer Parameter - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Infacort 003	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch
<sup>1</sup> Die Studie war offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.						

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Studie Infacort 003 war eine monozentrische Studie, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, durchgeführt wurde. Zwar konnten Patienten außerhalb dieses Zentrums rekrutiert werden, doch wurde ihre Behandlung anschließend und für die Dauer der jeweiligen Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fortgeführt. Insofern kann die Patientenpopulation in dieser Studie als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet werden.

Die bioanalytischen Analysen der Konzentration von Cortisol, CBG und Albumin wurden durch die Firma Simbec Research Ltd (Merthyr Tydfil, England) durchgeführt unter Verwendung eines validierten Flüssigkeitschromatographie/Tandem-Massenspektrometrie-Verfahrens.

Die Populationspharmakokinetik ist ebenfalls ein Standardverfahren. Die Analysen wurden ausgeführt durch den Fachbereich für klinische Pharmazie und Biochemie, Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Deutschland, und berichtet zusammen mit dem

Fachbereich für Onkologie und Stoffwechsel der Medizinischen Fakultät der Universität Sheffield England, sowie dem Sponsor Diurnal.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben betrachtet.

Als Ausgangspunkt für die Analyse diente das zuvor etablierte semimechanistische PK-Modell in Erwachsenen, ein 2-Kompartiment-Dispositionsmodell mit sättigbarer Absorption und einer konstanten Cortisol-Basislinie [30]. Basierend auf diesem Modell wurde ein reduziertes pädiatrisches PK-Modell etabliert, unter Berücksichtigung der Bindung von Cortisol an CBG. Die Schritte der Modellentwicklung sind im Populations-PK-Report [16] dargestellt. Ein Überblick über die Kovariaten für das pädiatrische Modell (Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Alter, CBG-Konzentration, Albumin-Konzentration, Alkindi<sup>®</sup> Dosis) findet sich ebenfalls in [16].

Insgesamt waren 106 PK-Beobachtungen von pädiatrischen Probanden verfügbar. Von 82 Beobachtungen nach Alkindi<sup>®</sup>-Gabe lagen 6 Konzentrationen (7,3%) unter der Quantifizierungsgrenze. 54% der Konzentrationen vor Alkindi<sup>®</sup>-Gabe lagen ebenfalls unter der Quantifizierungsgrenze. In den Neugeborenen war die Konzentrationen vor Alkindi<sup>®</sup>-Gabe generell nicht quantifizierbar; bei Säuglingen und Kleinkindern lagen 50% bzw. 33,3% der Konzentrationen vor Alkindi<sup>®</sup>-Gabe unter der Quantifizierungsgrenze. Die messbaren Konzentrationen vor Alkindi<sup>®</sup>-Gabe reichten von 19,0 bis 105 nmol/L und von 25,2 bis 47,6 nmol/L bei Säuglingen bzw. Kleinkindern. Insgesamt wurden 87 Beobachtungen für die Modellentwicklung verwendet. Die Zeitprofile der Cortisolkonzentration zeigten einen monophasischen Rückgang (Abbildung 11). Drei hohe maximale Serumkonzentrationen ( $C_{max}$ ) wurden in Kohorte 3 (Neugeborene) beobachtet, was den relativ höheren Dosen pro Körperoberfläche entspricht, die Neugeborene in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis erhalten.

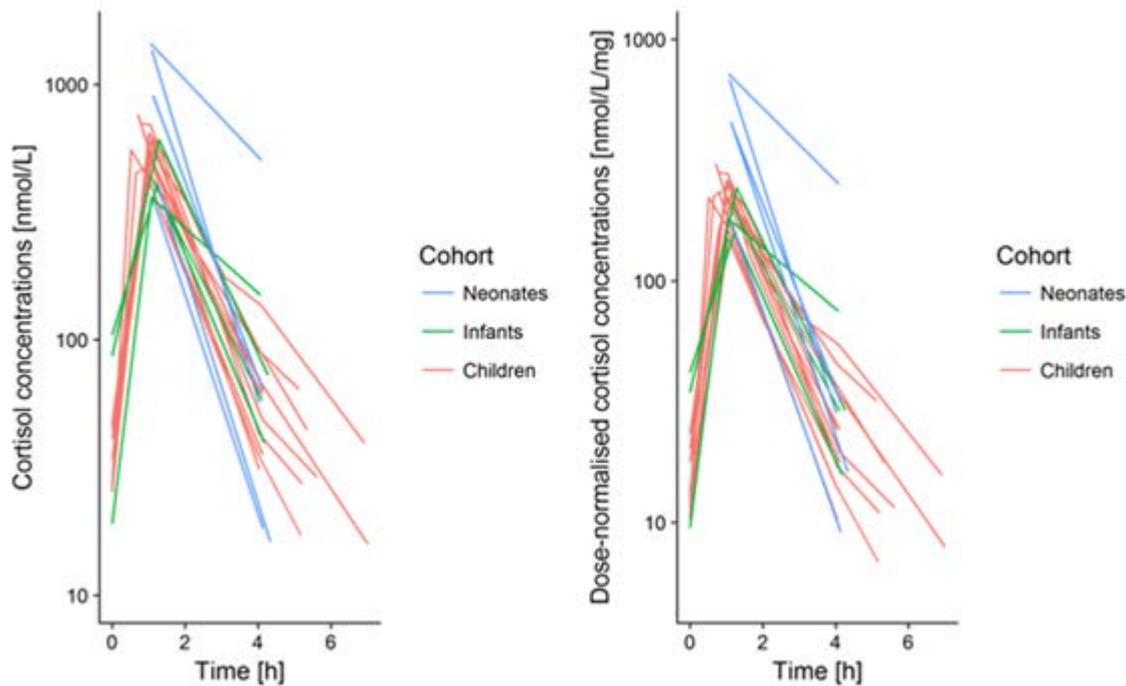


Abbildung 11: Absolute (links) und dosis-normalisierte (rechts) Cortisol-Konzentrations-Zeitprofile nach einmaliger oraler Verabreichung von Alkindi® an pädiatrische Patienten - Infacort 003

Populations-PK-Report [16], Abbildung 2

Eine externe Modellevaluierung der prädiktiven Leistung des semimechanistischen PK-Modells für Erwachsene wurde unter Verwendung der Kovariablen Dosis, Körpergewicht, und CBG-Konzentration der pädiatrischen Probanden durchgeführt. Die Cortisolkonzentration wurde mittels des Modells geschätzt (n=1000 Simulationsdurchläufe) und mit den beobachteten pädiatrischen Cortisolkonzentrationen verglichen. Die Vorhersage der pädiatrischen Daten durch das Modell war insgesamt gut, wie in Abbildung 12 dargestellt.

Weitere Verfeinerungen wurden an dem Modell vorgenommen, wie in [16] dargestellt. Unter anderem erfolgte eine Neubewertung der im Modell enthaltenen Cortisolbasislinie. Weiterhin wurde das Modell reduziert; eine Beschreibung der Reduktionsschritte findet sich ebenfalls in [16].

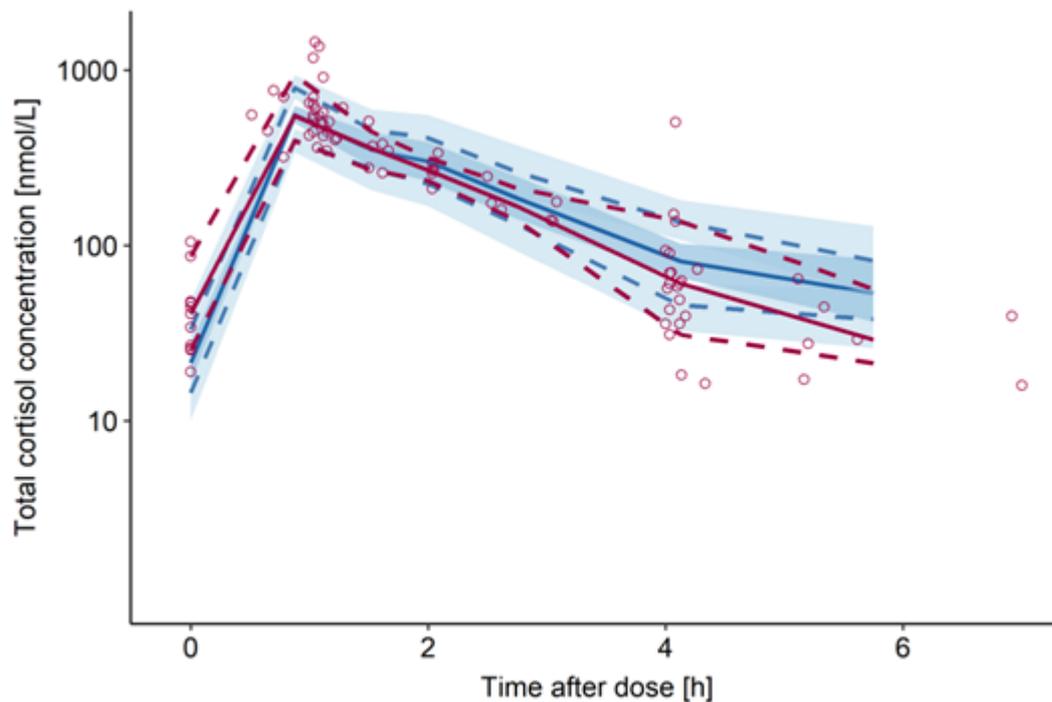


Abbildung 12: Externe Modellevaluierung des semimechanistischen Erwachsenen-PK-Modells - Infacort 003

Die Linien sind die 5., 50. und 95. Perzentile der beobachteten pädiatrischen (rot) und simulierten pädiatrischen (blau) Daten. Entsprechende Bereiche sind das 95% Konfidenzintervall um die simulierten Perzentile. Kreise stellen Einzelbeobachtungen dar.

Quelle: [16] Abbildung 3

Das finale reduzierte PK-Modell für pädiatrische Patienten, bestehend aus einem 1-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Absorption erster Ordnung (Abbildung 13), prognostizierte die beobachteten Daten gut (Abbildung 14). In diesem Modell wurde auch das Plasmaprotein-Bindungsmodell verwendet, das auf der Grundlage umfangreicher Erwachsenenendaten entwickelt worden war.

Für das reduzierte pädiatrische PK-Modell betrug das zentrale Verteilungsvolumen ( $V_c$ ) 16,3 L; die interindividuelle Variabilität für  $V_c$  war hoch (59,0%CV). Die Absorptionsrate erster Ordnung ( $k_a$ ) betrug  $2,12 \text{ h}^{-1}$ , was einer Halbwertszeit von etwa 20 Minuten entspricht. Die Clearance lag für einen Probanden mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 353 L/h (38,2 %CV). Die geschätzten Werte (Median, Min-Max) für die individuelle ungebundenen Clearance waren 121 L/h (77,2-186) für Kohorte 1; 101 L/h (62,7-121) für Kohorte 2; und 26,9 L/h (15,5-59,1) für Kohorte 3.

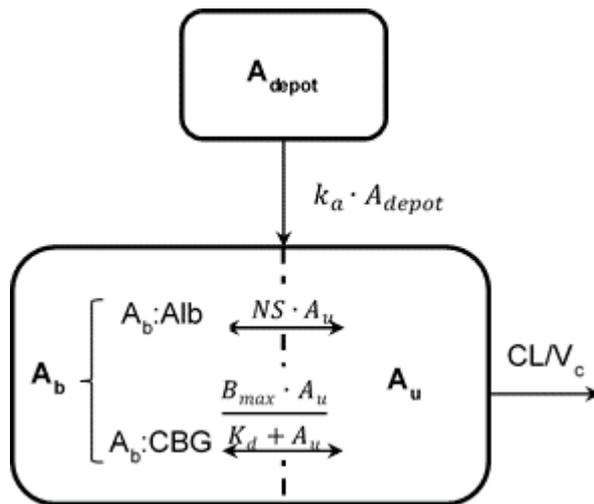


Abbildung 13: Schematische Darstellung des reduzierten PK-Modells für pädiatrische Patienten - Infacort 003

$A_{\text{depot}}$  = Cortisol im Depot-Kompartiment;  $A_b$  = gebundenes Cortisol;  $A_b:\text{Alb}$  = an Albumin gebundenes Cortisol;  $A_u$  = ungebundenes Cortisol;  $A_b:\text{CBG}$  = an CBG gebundenes Cortisol;  $NS$  = linearer unspezifischer Bindungsparameter;  $B_{\text{max}}$  = maximale Bindungskapazität;  $K_d$  = Gleichgewichtsdissoziationskonstante;  $V_c$  = zentrales Verteilungsvolumen;  $CL$  = Clearance. Die gestrichelte Linie teilt das Zentral-Kompartiment in  $A_b$  und  $A_u$  auf.

Quelle [16] Abbildung 5

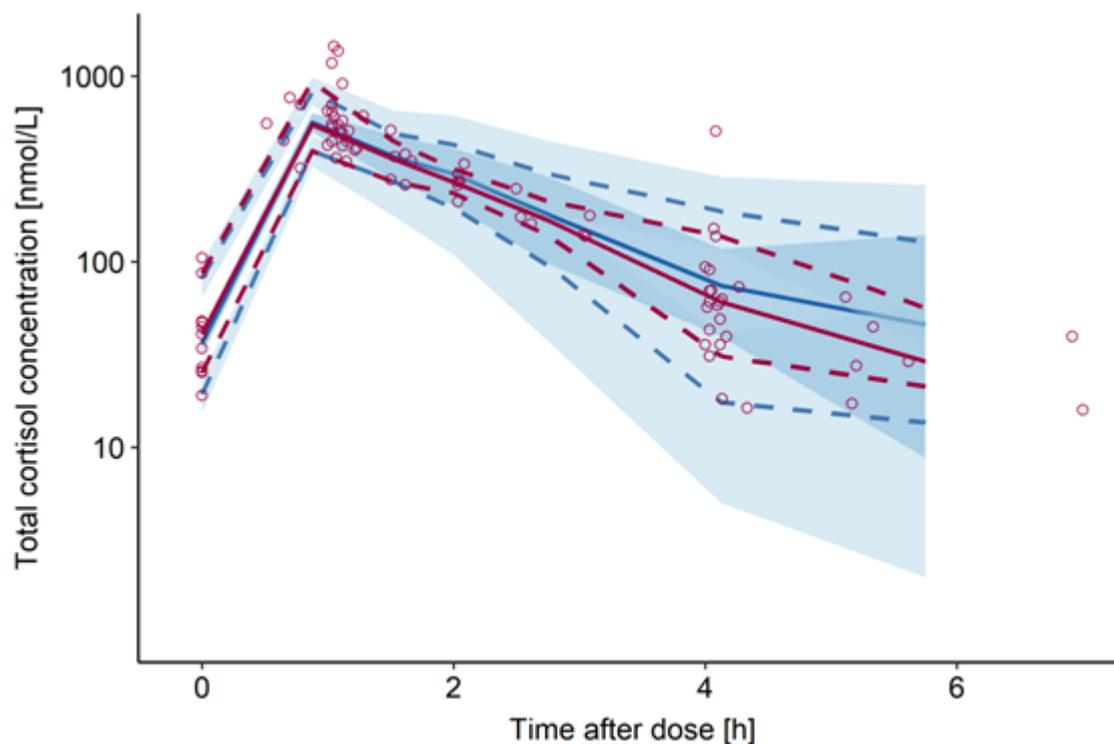


Abbildung 14: Visuelle prädiktive Kontrolle (N=1000) für das reduzierte pädiatrische PK-Modell- Infacort 003

Linien: die 10., 50. und 90. Perzentile der beobachteten (rot) und simulierten (blau) Daten; korrespondierende Bereiche: 95% CI um die simulierten Perzentile; Kreise: Beobachtungen

Quelle [16] Abbildung 6

Die geschätzte ungebundene Cortisol-Fraktion ( $f_u$ ) wurde aus den individuellen CBG-Konzentrationen und den individuell geschätzten Cortisol-Konzentrationen im zentralen Kompartiment abgeleitet. Die geschätzten Werte für ungebundenes Cortisol (Min-Max) waren: 1,31-7,66% für Kohorte 1; 1,77%-6,52% für Kohorte 2, und 1,80%-11,3% für Kohorte 3.

Diese Werte wurden verwendet, um die relative Gesamt-Clearance für eine Person von 70 kg Körpergewicht zu schätzen; die Daten aus den 3 Kohorten ergaben alle ähnliche Schätzwerte (Kohorte 1: 4,72-32,1 L/h; Kohorte 2: 6,18-23,8 L/h; Kohorte 3: 3,94-32,4 L/h). Die Gesamtclearance war von der vorhergesagten Konzentration abhängig, d.h. die Clearance nahm mit zunehmender Konzentration zu.

Das Modell war gut geeignet, um die zentrale Tendenz der beobachteten Cortisolkonzentrationen in pädiatrischen Probanden vorherzusagen (siehe Abbildung 14). Das Modell wurde für deterministische Simulationen als hinreichend angesehen.

#### *Cortisol und Hydrocortison; Literaturdaten*

Endogenes Cortisol wird in Männern mit einer Rate von 15 bis 20 mg/Tag sezerniert; die Sekretion in Frauen ist etwa 10% geringer [55]. Unter stressfreien Bedingungen beträgt die Cortisol-Sekretion etwa 8 bis 25 mg/Tag (22 bis 69  $\mu\text{mol/Tag}$ ) [56; 57]. Fünf bis 10% des zirkulierenden Cortisols liegen ungebunden vor, während etwa 80% an CBG gebunden ist; der Rest ist an Albumin gebunden [58]. CBG hat eine Cortisol-Bindungskapazität von 25  $\mu\text{g/dL}$ . Ein Anstieg der Serumcortisolkonzentration über diesen Wert führt zu einem raschen Anstieg der Konzentration des freien Serumcortisols. Albumin hat eine höhere Bindungskapazität für Cortisol als CBG, aber eine geringere Affinität. Im gesunden Menschen unterliegt die Bindungskapazität des CBGs für Cortisol zirkadianen Schwankungen. Die CBG-Werte von Neugeborenen sind wesentlich niedriger als die von Erwachsenen oder älteren Kindern [59]. Insgesamt wird die Serumcortisolkonzentration durch die Variation von CBG signifikant beeinflusst [60].

Es ist das freie Cortisol, das der Regulierung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysenachse dient.

Der Darm verfügt über eine hohe Permeabilität für Hydrocortison, welches im gesamten Magen-Darm-Trakt schnell und gut aufgenommen wird [61; 62]. Die Bioverfügbarkeit einer oralen 20 mg-Dosis Hydrocortison wurde mit 96% bestimmt [63].

Hydrocortison als Tablette zur sofortigen Freisetzung zeigt eine dosislineare, aber weniger als dosisproportionale PK [64]. Es wird angenommen, dass dieses weniger als dosisproportionale Verhalten auf der nichtlinearen Proteinbindung von Hydrocortison im Blut beruht [20; 4].

Wenn Hydrocortison nicht im Nüchternzustand gegeben wird, ist die maximale Plasmakonzentration ( $C_{\text{max}}$ ) reduziert und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration ( $t_{\text{max}}$ ) verlängert [49]; diese Abweichungen sind jedoch ohne klinische Signifikanz [44].

Maximale Hydrocortison-Plasmakonzentrationen im Bereich von 400 bis 1000 nmol/L, bzw. 100 bis 300 nmol/L etwa 4 h nach Verabreichung liegen im Bereich der Werte, die mit einer optimalen Ersatztherapie erreicht werden [44].

Multipartikuläre Darreichungsformen sind, im Vergleich zu Tablettenformulierungen, weniger anfällig für Magenentleerungseffekte und weisen eine konsistentere PK auf [65; 66].

Cortisol wird durch 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) metabolisiert. Diese besteht aus 2 Enzymen: 11 $\beta$ -HSD1 und 11 $\beta$ -HSD2. 11 $\beta$ -HSD1 wandelt biologisch inaktives Cortison in biologisch aktives Cortisol um, während 11 $\beta$ -HSD2 Cortisol in Cortison umwandelt. Dies bedeutet, dass 11 $\beta$ -HSD1 die lokale Konzentrationen von biologisch aktivem Cortisol erhöht, während 11 $\beta$ -HSD2 sie verringert.

Weiterhin wird Cortisol auch durch 5- $\alpha$ -Reduktase und 5- $\beta$ -Reduktase zu 5- $\alpha$  Tetrahydrofuran (THF) und 5- $\beta$  THF metabolisiert. 5- $\beta$ -Reduktase ist auch der begrenzende Faktor bei der Umwandlung von Cortison in Tetrahydrocortison (THE) [67].

Über 90% des Cortisols und seiner Metaboliten werden in der Leber konjugiert und in metabolisierter Form im Urin ausgeschieden, während <1% Cortisol unverändert im Urin ausgeschieden wird (68; 69).

Zur PK von Hydrocortison in Kindern liegen nur wenige Daten vor. Daten zu einer Hydrocortison-Tablettenformulierung mit sofortiger Freisetzung aus Probanden zwischen 6 und 20 Jahren [46] legen nahe, dass in Kindern die Aufnahme von Hydrocortison aus dem Magen-Darm-Trakt schnell und nahezu vollständig ist. Die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration ( $t_{max}$ ) wurde mit 1,2 Stunden berechnet, und die absolute Bioverfügbarkeit betrug 94% am Morgen und 128% am Abend, wobei der anomale Abendwert als Artefakt der Anwendung von morgendlichen Infusionen als Referenz betrachtet wird [46].

Geschlechts- oder Rassenunterschiede in der PK von Hydrocortison sind nicht bekannt. Es werden auch keine Altersunterschiede in der PK von Hydrocortison erwartet, jedoch gibt es kaum Daten aus Kindern und insbesondere Neugeborenen, um dies zu belegen. In Patienten mit leichter bis mittlerer Niereninsuffizienz ist keine Anpassung der Hydrocortisondosis erforderlich; bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kann dies erforderlich sein. Ebenso ist eine Dosisanpassung bei leichter bis mittlerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich, kann jedoch bei schwerer Leberfunktionsstörung erforderlich sein, da in diesem Fall die Stoffwechsellkapazität für Hydrocortison vermindert ist.

PK-Wechselwirkungen von Hydrocortison mit den folgenden Arzneimitteln sind bekannt [5; 6]:

- Medikamente, die CYP3A4 induzieren und zu einer Verringerung der Cortisonexposition führen können:
  - Antikonvulsiva - Phenytoin, Carbamazepin und Oxcarbazepin
  - Antibiotika - Rifampicin und Rifabutin

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- Barbitursäurepräparate einschließlich Primidon
- Antiretrovirale Medikamente - Efavirenz und Nevirapin
- Ephedrin
- Aminoglutethimid
- Medikamente/Substanzen, die CYP3A4 inhibieren und zu einer Erhöhung der Cortisonexposition führen können:
  - Antimykotika - Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Voriconazol
  - Antibiotika - Erythromycin und Clarithromycin
  - Antiretrovirale Medikamente - Ritonavir
  - Grapefruitsaft
  - Lakritz – Lakritz

#### 4.3.2.3.3 Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung der Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Infacort 003	<p>Die Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates wurde von Eltern/Betreuer und Kind (wenn möglich) anhand eines hierfür vorgesehenen Fragebogens bestimmt.</p> <p>Der Fragebogen für Eltern/Betreuer enthielt die Fragen:            Frage 1: Meinem Kind fiel das Schlucken leicht.            Frage 2: Mein Kind reagierte positive auf die Einnahme von Alkindi.            Frage 3: Ich würde meinem Kind Alkindi gerne in Zukunft geben.            Frage 4: Ich würde für mein Kind die Gabe von Alkindi über die Gabe der bisherigen Hydrocortison-Medikation bevorzugen.</p> <p>Der Fragebogen für Kinder enthielt die folgenden Fragen und benutzte eine Gesichterskala zur Illustration:            Frage 1: Wie hat das Medikament gerochen?            Frage 2: Wie war es, das Medikament zu schlucken?            Frage 3: Wie hat das Medikament geschmeckt?            Frage 4: Wie hat sich das Medikament in Deinem Mund angefühlt?            Frage 5: Würdest Du dieses Medikament wieder nehmen?</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei der pädiatrischen Studie Infacort 003 handelt es sich um einarmige, offene, unkontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates‘ ebenfalls als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Infacort 003	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch
<sup>1</sup> Die Studie war offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.						

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Studie Infacort 003 war eine monozentrische Studie, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, durchgeführt wurde. Patienten, die außerhalb dieses Zentrums rekrutiert wurden, setzten ihre Behandlung für die Dauer der Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fort. Insofern wird die Patientenpopulation als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet.

Die verwendeten Fragebögen wurden von Diurnal entwickelt, da in diesem Bereich derzeit keine validierten Fragebögen existieren. Die Entwicklung erfolgte unter Beteiligung der Englischen CAH Patient Self Help Group (Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie - Patientenselbsthilfegruppe). Anschließend wurden die Fragebögen unter der Aufsicht der Charité ins Deutsche übertragen. Die Fragebögen beruhen jeweils auf einer visuellen Analogskala, wie sie in der klinischen Forschung häufig verwendet wird. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben betrachtet.

Die Eltern/Betreuer beurteilten Alkindi® positiv (Tabelle 4-52). Positive Antworten überwogen in alle Kohorten, auch in Kohorte 3, in der die jüngsten Patienten (<28 Tage) eingeschlossen waren.

Tabelle 4-52: Befragungsergebnisse der Eltern/Betreuer zur Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates; Studie Infacort 003

	Anzahl Antworten	Antworten, n (%)				
		Unein- geschränkte Zustimmung	Zu- stimmung	Weder Zu- stimmung noch Ablehnung	Ablehnung	Unein- geschränkte Ablehnung
Kohorte 1 (n=12)						
Frage 1	12	6 (50,0)	5 (41,7)	0	1 (8,3)	0
Frage 2	12	4 (33,3)	4 (33,3)	3 (25,0)	1 (8,3)	0
Frage 3	12	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	0	0
Frage 4	12	7 (58,3)	4 (33,3)	1 (8,3)	0	0
Kohorte 2 (n=6)						
Frage 1	5	2 (40,0)	3 (60,0)	0	0	0
Frage 2	5	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	0	0
Frage 3	4	2 (50,0)	2 (50,0)	0	0	0
Frage 4	4	2 (50,0)	2 (50,0)	0	0	0
Kohorte 3 (n=6)						
Frage 1	6	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	0
Frage 2	6	2 (33,3)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (16,7)	0
Frage 3	6	4 (66,7)	2 (33,3)	0	0	0
Frage 4	6	5 (83,3)	1 (16,7)	0	0	0
Gesamt (n=24)						
Frage 1	23	9 (39,1)	10 (43,5)	1 (4,3)	3 (13,0)	0
Frage 2	23	7 (30,4)	8 (34,8)	6 (26,1)	2 (8,7)	0
Frage 3	22	13 (59,1)	8 (36,4)	1 (4,5)	0	0
Frage 4	22	14 (63,6)	7 (31,8)	1 (4,5)	0	0
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage						
Frage 1: Meinem Kind fiel das Schlucken leicht.						
Frage 2: Mein Kind reagierte positive auf die Einnahme von Alkindi.						
Frage 3: Ich würde meinem Kind Alkindi gerne in Zukunft geben.						
Frage 4: Ich würde für mein Kind die Gabe von Alkindi über die Gabe der bisherigen Hydrocortison-Medikation bevorzugen.						
Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.2.8.1						

Sechs der 12 Patienten in Kohorte 1 beantworteten den Fragebogen für Kinder. Das Alter dieser Kinder lag zwischen 2,6 und 4,7 Jahren. Die Kinder beantworteten die Fragen nach der Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates neutral bis positiv (Tabelle 4-53).

Tabelle 4-53: Befragungsergebnisse der Kinder zur Schmeckhaftigkeit des Prüfpräparates; Studie Infacort 003

	Anzahl Antworten n	Antworten, n (%)				
		1 Sehr gut	2	3 Weder gut noch schlecht	4	5 Sehr schlecht
Kohorte 1 (n=6)						
Frage 1	6	1 (16,7)	0	4 (66,7)	0	1 (16,7)
Frage 2	6	3 (50,0)	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)
Frage 3	6	3 (50,0)	0	3 (50,0)	0	0
Frage 4	6	3 (50,0)	0	1 (16,7)	2 (33,3)	0
Frage 5	6	4 (66,7)	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre						
Frage 1: Wie hat das Medikament gerochen?						
Frage 2: Wie war es, das Medikament zu schlucken?						
Frage 3: Wie hat das Medikament geschmeckt?						
Frage 4: Wie hat sich das Medikament in Deinem Mund angefühlt?						
Frage 5: Würdest Du dieses Medikament wieder nehmen?						
Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.2.8.2						

Die Schmeckhaftigkeit des Prüfpräparates hat Einfluss auf die Therapietreue der Patienten; andere Faktoren sind Probleme bei der Verabreichung des Medikaments. Die Therapietreue der Patienten in Studie Infacort 004 ist in CSR Infacort 004, Tabelle 14.1.6.4 dargestellt; Probleme bei der Verabreichung des Medikaments sind in CSR Infacort 004, Tabelle 14.1.6.2 aufgeführt.

In Infacort 004 wurden im Verlauf der Studie 5 Probanden aus der Studie genommen aufgrund von Problemen, die man ursprünglich als mangelnde Schmeckhaftigkeit des Medikaments interpretierte. Bei genauerer Untersuchung wurden aber in allen 5 Fällen festgestellt, dass die betroffenen Kinder nachts für ihre letzte Cortison-Tagesdosis geweckt wurden, da die pädiatrischen Endokrinologen ein strenges 8-Stunden-Dosierungs-Schema anwendeten. Dabei erhielten die Kinder die nächtliche Dosis in Form einer frisch zubereiteten, gesüßten Flüssigkeit, per oraler Gabe, meist über eine Spritze. Hierfür mussten die Kinder in der Regel nicht ganz aufgeweckt werden. Als dieses Dosierungsschema dann mit Alkindi® (also einer anderen Formulierung) fortgesetzt wurde, mussten die Kinder jedoch ganz aufgeweckt werden, obwohl sie immer noch schläfrig und daher quengelig und unkooperativ waren und einige Zeit brauchten, um das Prüfpräparat zu schlucken. Zudem erhielten sie dann das Prüfpräparat nicht als süße Zubereitung. Das Problem wurde v.a. bei den älteren Kindern festgestellt, jedoch nicht bei den Jüngere, die sich vermutlich noch nicht an ein bestimmtes Dosierungsschema gewöhnt hatten.

Um dem Problem abzuhelpfen, wurde eine Protokolländerung eingeführt, die es ermöglichte, Alkindi® auf einen Löffel Joghurt oder Fruchtpüree gestreut zu verabreichen, um dadurch die

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Akzeptanz durch die Kinder zu verbessern. Dieser Ansatz wird bei vielen pädiatrischen Produkten angewendet.

In der Zwischenzeit und seit der Protokolländerung sind keine weiteren Studienabbrüche in der Studie Infacort 004 erfolgt. Die Möglichkeit, zwischen der Verabreichung von Alkindi® als trockenes Granulat oder auf weiche (und süße) Lebensmittel gestreut zu wählen, erhöht die Akzeptanz dieses Medikaments in einer an sich schwierigen Altersgruppe.

#### *Hydrocortison, Literaturdaten*

Das Dossier, das bei der EMA eingereicht wurde, enthielt keine Literaturdaten zur Schmachhaftigkeit von Hydrocortison.

#### **4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-54: Operationalisierung unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
Infacort 004	<p>Unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden über den gesamten Studienzeitraum GCP-konform dokumentiert. Als unerwünschtes Ereignis (UE) gilt jedes unerwartet auftretende medizinische Ereignis bei dem Patienten einer klinischen Studie (unabhängig von der Gabe der Studienmedikation und dem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation). Alle unerwünschten Ereignisse wurden von den Studienmitarbeitern während der Studienvisiten im Prüfbogen protokolliert. Zusätzlich erhielten die Eltern/Betreuer der pädiatrischen Patienten Tagebücher, um das Auftreten unerwünschter Ereignisse zwischen den Visiten zu erfassen. Diese wurden dann während der nächsten Visite vom Prüfarzt in den Prüfbogen übertragen.</p> <p>Die Plausibilität für einen kausalen Zusammenhang zwischen einem unerwünschten Ereignis und dem zu bewertenden Arzneimittel wird vom Prüfarzt beurteilt und mit „Ja“ (Kausalzusammenhang möglich) oder „Nein“ (Kausalzusammenhang unwahrscheinlich) dokumentiert.</p> <p>Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse werden unerwünschte Ereignisse gezählt, die mindestens eins der folgenden Merkmale aufweisen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tod führend</li> <li>• lebensbedrohend</li> <li>• zu einer lang anhaltenden Beeinträchtigung/ Unfähigkeit führend</li> <li>• eine Krankenhauseinweisung erfordernd</li> <li>• zu anderen klinisch relevanten Ereignissen zählend</li> </ul> <p>Die Auswertung beruhte auf der Anzahl der Patienten mit unerwünschtem Ereignis (nicht der Anzahl unerwünschter Ereignisse). Die Kodierung unerwünschter Ereignisse erfolgte anhand der MedDRA Hierarchie Version 20.0 nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung. Die Analysen umfassten die Anzahl (%) der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, mit therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen, mit zum Studienabbruch führenden unerwünschten Ereignissen, sowie mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Ebenso wurden unerwünschte Ereignisse nach dem Schweregrad (leicht/ mäßig/ schwer) analysiert.</p>

Unerwünschte Ereignisse wurde nur in der Studie Infacort 004 als sekundäre Endpunkte vorsezifiziert. Eine Analyse unerwünschter Ereignisse wird jedoch für beide Studien Infacort 003 und Infacort 004 in pädiatrischen Patienten präsentiert.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei den pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 handelt es sich um einarmige, offene, unkontrollierte Studien. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für unerwünschte Ereignisse ebenfalls als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials unerwünschter Ereignisse - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Infacort 004	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	ja	ja	hoch

<sup>1</sup> Die Studie war offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Studien Infacort 003 und Infacort 004 waren beide monozentrische Studien, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, durchgeführt wurden. Zwar konnten Patienten außerhalb dieses Zentrums rekrutiert werden, doch wurde ihre Behandlung für die Dauer der jeweiligen Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fortgeführt. Insofern kann die Patientenpopulation in diesen Studien als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet werden. Das Erfassen unerwünschter Ereignisse erfolgte entsprechend der in der klinischen Forschung etablierten Standards. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben betrachtet.

### Studie Infacort 003

Die Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen ist in Tabelle 4-56 dargestellt. Insgesamt wurden unerwünschte Ereignisse in 8 Patienten festgestellt. Keines dieser Ereignisse war therapie-assoziiert, schwer (,severe‘), schwerwiegend (,serious‘), oder führte zum

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Therapieabbruch. Ein Ungleichgewicht unerwünschter Ereignisse zwischen den 3 Alterskohorten war nicht festzustellen.

Tabelle 4-56: Anzahl der Patienten mit wenigstens einem unerwünschten Ereignis; Studie Infacort 003

Kategorie	Anzahl (%) Patienten			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patienten	12 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	24 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse	4 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	8 (33,3)
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse	0	0	0	0
Schwere („severe“) unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup>	0	0	0	0
Schwerwiegende („serious“) unerwünschte Ereignisse <sup>2</sup>	0	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse mit Tod als Ereignis	0	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0	0	0
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
<sup>1</sup> Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit Alkindi®				
Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.3.9.1				

Patienten mit unerwünschten Ereignissen, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung sind in Tabelle 4-57 dargestellt.

Tabelle 4-57: Patienten mit unerwünschtem Ereignis, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung; Studie Infacort 003

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Anzahl (%) Patienten			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patienten	12 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	24 (100,0)
Gastrointestinale Beschwerden	3 (25,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	6 (25,0)
Durchfall	2 (16,7)	1 (16,7)	0	3 (12,5)
Erbrechen	1 (8,3)	0	1 (16,7)	2 (8,3)
Kindliches Erbrechen	0	0	1 (16,7)	1 (4,2)
Erkrankungen der Haut und Unterhautzellgewebes	2 (16,7)	1 (16,7)	0	3 (12,5)
Ausschlag	1 (8,3)	1 (16,7)	0	2 (8,3)
Vermehrte Schweißbildung	1 (8,3)	0	0	1 (4,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (8,3)	0	0	1 (4,2)
Müdigkeit	1 (8,3)	0	0	1 (4,2)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage Referenz: CSR Infacort 003; Tabelle 14.3.9.2				

### Studie Infacort 004

Die Anzahl von Patienten mit unerwünschten Ereignissen ist in Tabelle 4-58 dargestellt. Insgesamt wurden unerwünschte Ereignisse in 12 Patienten festgestellt. Keines dieser Ereignisse war therapie-assoziiert, schwer („severe“), oder führte zum Therapieabbruch. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde in einem Patienten beobachtet; dies ist weiter unten genauer beschrieben.

Der Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag höher als in der Infacort 003 Studie. Ein Zusammenhang mit der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer zwischen Studie Infacort 003 (Einzeldosis) und Infacort 004 (fortdauernde Behandlung) ist anzunehmen.

Die Daten scheinen auf einen höheren Anteil von Patienten mit unerwünschten Ereignissen in den jüngeren Alterskohorten hinzudeuten. Jedoch ist die Anzahl von Patienten insgesamt sowie in jeder der Alterskohorten gering; so dass Schlussfolgerungen zu altersbedingten Effekten mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Tabelle 4-58: Anzahl der Patienten mit wenigstens einem unerwünschten Ereignis; Studie Infacort 004

Kategorie	Anzahl (%) Patienten			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patienten	9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
Unerwünschte Ereignisse	5 (55,6)	4 (66,7)	3 (100,0)	12 (66,7)
Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup>	0	0	0	0
Schwere („severe“) unerwünschte Ereignisse <sup>1</sup>	0	0	0	0
Schwerwiegende („serious“) unerwünschte Ereignisse <sup>2</sup>	0	1 (16,7)	0	1 (5,6)
Unerwünschte Ereignisse mit Tod als Ereignis	0	0	0	0
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0	0	0
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
<sup>1</sup> Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit Alkindi®				
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.10.1				

Patienten mit unerwünschten Ereignissen, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung, sind in Tabelle 4-59 dargestellt.

Tabelle 4-59: Patienten mit unerwünschtem Ereignis (bei mindestens 2 Patienten in der Gesamtpopulation beobachtet), aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse und bevorzugter Bezeichnung; Studie Infacort 004

Systemorganklasse	Anzahl (%) Patienten				
	Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Gesamt
Patienten		9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		4 (44,4)	4 (66,7)	2 (66,7)	10 (55,6)
Bronchitis		0	2 (33,3)	0	2 (11,1)
Gastroenteritis		1 (11,1)	1 (16,7)	0	2 (11,1)
Otitis media, viral		1 (11,1)	1 (16,7)	1 (33,3)	3 (16,7)
Virusinfektion		1 (11,1)	0	1 (33,3)	2 (11,1)
Virusinfektion der oberen Atemwege		1 (11,1)	2 (33,3)	2 (66,7)	5 (27,8)
Gastrointestinale Beschwerden		4 (44,4)	0	1 (33,3)	5 (27,8)
Erbrechen		3 (33,3)	0	1 (33,3)	4 (22,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		2 (22,2)	3 (50,0)	2 (66,7)	7 (38,9)
Fieber		2 (22,2)	3 (50,0)	2 (66,7)	7 (38,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		1 (11,1)	1 (16,7)	0	2 (11,1)
Untersuchungen		1 (11,1)	1 (16,7)	0	2 (11,1)
Körpertemperatur erhöht		1 (11,1)	1 (16,7)	0	2 (11,1)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage					
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.10.2					

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde in einem Patienten festgestellt. Hierbei handelte es sich um einen 2-jährigen, männlichen Patienten in Kohorte 2 mit einem Quallenstich („jellyfish sting“), der aufgrund des Ereignisses hospitalisiert wurde. Der Patient erhielt zusätzliche Medikation mit 10 mg Hydrocortison oral, sowie mit Polyhexanid und intravenös verabreichtem Cefuroxim 300 mg 3-mal täglich über 6 Tage. Anschließend wurde das Kind entlassen, setzte jedoch die Behandlung mit Cefuroxim 250 mg 2-mal täglich fort. Die Behandlung mit Alkindi wurde anfangs unverändert fortgesetzt; jedoch wurde nach 12 Tagen die Dosis erhöht, mit Gabe der erhöhten Dosis für weitere 7 Tage. Anschließend wurde die Alkindi Therapie mit der Ausgangsdosis fortgesetzt. Der Patient erholte sich vollständig von dem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis. Das unerwünschte Ereignis wurde als nicht therapie-assoziiert bewertet.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren das Auftreten einer Nebennierenkrise und von Krankheitstagen („sick day rules“). Letzteres war die Anzahl von Tagen, an denen bestimmte vordefinierte unerwünschte Ereignisse beobachtet wurden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kein Patient erlebte während der Studie eine Nebennierenkrise (CSR Infacort 004, Table 14.2.7.1, Listing 16.2.6.1). Bei jeder Visite wurde für 4 bis 9 Patienten Krankheitstage dokumentiert, mehrheitlich wegen Fieber (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-60: Patienten mit Krankheitstagen; Studie Infacort 004; Sicherheitspopulation

	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
	Anzahl Ereignisse / Patient (% Patienten insgesamt)				
Erbrechen	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	2/1 (5,6)	3/2 (11,1)	1/1 (5,6)
Fieber	7/6 (33,3)	2/2 (11,1)	10/6 (33,3)	11/6 (33,3)	14/5 (27,8)
Durchfall	1/1 (5,6)	0/0 (0,0)	1/1 (5,6)	1/1 (5,6)	1/1 (5,6)
Anderes Ereignis	1/1 (5,6)	3/2 (11,1)	1/1 (5,6)	8/3 (16,7)	6/2 (11,1)
Unbekannt	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)	1/1 (5,6)	0/0 (0,0)	0/0 (0,0)
Gesamt	9/7 (38,9)	5/4 (22,2)	15/7 (38,9)	23/9 (50,0)	22/7 (38,9)
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11					
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.2.7.2					

Ersticken („choking“) ist ein potenzielles Risiko der Einnahme von Alkindi® Granulat. Ersticken („choking“) wurde in der Studie Infacort 004 nicht berichtet (CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.10.2).

#### *Hydrocortison, Literaturdaten*

Hydrocortison-tabletten zur sofortigen Freisetzung sind seit über 50 Jahren weltweit zugelassen. Das Sicherheitsprofil von oralem Hydrocortison ist umfassend belegt [69]. Die SmPC für Hydrocortison 10 mg (Auden Mckenzie, Ltd.) listet die folgenden Nebenwirkungen für Hydrocortison auf [5; 6]:

- Störungen des Blut- und Lymphsystems: Leukozytose
- Störungen des Immunsystems: Überempfindlichkeit
- Endokrine Störungen: Erhöhte oder verminderte Beweglichkeit und Anzahl der Spermien, Menstruationsstörungen, Amenorrhö, Entwicklung des Cushing Syndroms, Wachstumsstörung bei Kindern, verringerte sekundäre adrenokortikale und hypophysäre Ansprechbarkeit (besonders unter Stress, wie bei Trauma, Operation oder Krankheit), verminderte Kohlenhydrattoleranz, Manifestation latenter Diabetes mellitus, Hyperglykämie, erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen hypoglykämischen Medikamenten bei Diabetes, Hirsutismus.
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Natriumretention, Flüssigkeitsretention, Kaliumverlust, hypokaliämische Alkalose, erhöhte Kalziumausscheidung, negativer Stickstoffhaushalt durch Proteinabbau, Gewichtszunahme, erhöhter Appetit.

- Psychiatrische Störungen: psychische Störungen, psychische Abhängigkeit, Schlaflosigkeit. Ein breites Spektrum von psychiatrischen Reaktionen, einschließlich affektiver Störungen (wie reizbare, euphorische, depressive und labile Stimmung und Selbstmordgedanken), psychotischer Reaktionen (einschließlich Manie, Wahnvorstellungen, Halluzinationen und Verschlechterung von Schizophrenie), Verhaltensstörungen, Reizbarkeit, Angstzustände, Schlafstörungen und kognitive Störungen, einschließlich Verwirrung und Amnesie, wurden berichtet. Reaktionen sind häufig und können sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern auftreten. Bei Erwachsenen wird die Häufigkeit schwerer Reaktionen auf 5-6% geschätzt. Psychologische Effekte wurden über den Entzug von Kortikosteroiden berichtet; die Häufigkeit ist unbekannt.
- Störungen des Nervensystems: Konvulsionen, erhöhter intrakranieller Druck mit Papillenödem (Pseudotumor cerebri) in der Regel nach Behandlung mit Hydrocortison, Schwindel, Kopfschmerzen, Unwohlsein.
- Augenerkrankungen: Posteriorer subkapsulärer Katarakt, erhöhter Augeninnendruck, Papillenödem, Hornhaut- oder Skleraverdünnung, Verschlechterung ophthalmologischer Viruserkrankungen, Glaukom, Exophthalmus.
- Magen-Darm-Erkrankungen: Magengeschwür mit möglicher Perforation und Blutung, Perforation des Dünndarms und Dickdarms, insbesondere bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, Pankreatitis, Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magen-Darm-Erkrankungen, ulzerative Ösophagitis, Dyspepsie, Ösophagus-Candidiasis, Übelkeit.
- Haut- und subkutane Gewebestörungen: Beeinträchtigte Wundheilung, dünne, brüchige Haut, Petechien und Ekchymosen, Erythem, Striae, Teleangiektasien, Akne, vermehrtes Schwitzen, kann Reaktionen auf Hauttests unterdrücken, andere Hautreaktionen wie allergische Dermatitis, Urtikaria, angioneurotisches Ödem.
- Muskel-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: Muskelschwäche, Steroidmyopathie, Verlust von Muskelmasse, Osteoporose (besonders bei postmenopausalen Frauen), Wirbelkörper-Kompressionsfrakturen, aseptische Nekrose von Femur- und Humeruskopf, pathologische Frakturen langer Knochen, Sehnenruptur.
- Herzkrankheiten: Myokardruptur nach neuem Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz bei anfälligen Patienten.
- Gefäßerkrankungen: Thromboembolien, Bluthochdruck,
- Atemwegs-, Thorax- und Mediastinalerkrankungen: Schluckauf.
- Sonstiges: Überempfindlichkeit, Leukozytose, Gewichtszunahme, erhöhter Appetit, Übelkeit, Unwohlsein.

Nebennierenkrisen können bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz auftreten, wenn diese an einer interkurrenten Erkrankung oder Stress leiden. Die Nebennierenkrise ist ein lebensbedrohlicher Notfall. Ihre Häufigkeit wird bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz als 6 bis 8/100 Patientenjahre angegeben, wobei etwa die Hälfte der Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz bereits mindestens eine frühere Nebennierenkrise erlebt hat [70; 71]. Die häufigsten auslösenden Ursachen sind Gastroenteritis und Fieber (60-70%); weitere Auslöser sind Traumata, Operationen, zahnärztliche Verfahren und große psychische Erschütterungen [70; 71].

#### 4.3.2.3.3.5 Wachstumsgeschwindigkeit – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-61: Operationalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Infacort 004	<p>Die lineare Wachstumsgeschwindigkeit wurde für jede Visite nach dem Ausgangswert bei Behandlungsbeginn bestimmt. Hierfür wurde der Standard Deviation Score (SD-Score) (auch z-Score) der Wachstumsgeschwindigkeit nach der Lambda-Mu-Sigma Methode zu jeder Visite bestimmt [33], unter Anwendung der folgenden Formel:</p> $SD - score(x; a) = \frac{\left(\frac{x}{M(a)}\right)^{L(a)} - 1}{L(a)S(a)} \text{ for } L(a) \neq 0$ <p>in der x die Körpergröße zum Alter a darstellt.</p> <p>Zusätzlich wurden die z-Scores für Körpergröße und Gewicht bestimmt.</p> <p>Der SD-Score (oder Z-Score) ist ein Maß dafür, wie viele Standardabweichungen unter- oder oberhalb eines Populationsmittelwertes sich ein Rohwert einordnen lässt. Bei einem Z-Score von 0 stimmt der Rohwert mit dem Populationsmittelwert überein; bei einem Z-Score von 1 bzw. -1 liegt der Rohwert entsprechend eine Standardabweichung über bzw. unter dem Populationsmittelwert. Als Referenzwerte für Körpergröße und Gewicht wurden Werte für Kinder und Jugendliche nach [34] verwendet.</p>

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei der pädiatrischen Studie Infacort 004 handelt es sich um einarmige, offene, unkontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für ‚Wachstumsgeschwindigkeit‘ ebenfalls als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Wachstumsgeschwindigkeit -weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Infacort 004	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	Ja	ja	hoch
<sup>1</sup> Die Studie war offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.						

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Studie Infacort 004 ist monozentrische Studien, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, durchgeführt wird. Zwar konnten Patienten außerhalb dieses Zentrums rekrutiert werden, doch wurde ihre Behandlung für die Dauer der jeweiligen Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fortgeführt. Insofern wird die Patientenpopulation in dieser Studie als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet.

Die Messung der Wachstumsgeschwindigkeit erfolgte mittels Standardverfahren. Die Werte wurden verglichen mit Referenzwerten für Körpergröße und Gewicht für Kinder und Jugendliche in Deutschland nach [34]. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben betrachtet.

Die SD-Scores der Wachstumsgeschwindigkeit sind in Tabelle 4-63 dargestellt. Insgesamt und unter Berücksichtigung der beobachteten Variabilität zwischen den Werten pro Visite ließ sich kein Trend erkennen, der auf eine Hemmung oder Beschleunigung des Wachstums hindeuten würde. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die maximale Behandlungsdauer in der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts nur 1 Jahr betrug, so dass insbesondere Ergebnisse zu späteren Zeitpunkten mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Tabelle 4-63: Wachstumsgeschwindigkeit SD-Score; Studie Infacort 004

	N <sup>1</sup> ; Mittelwert (Standardabweichung)			
	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3 <sup>1</sup>	Gesamt
Patienten	9 (100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	18 (100,0)
Visite 2 - 1. Monat	9 0,0554 (0,29861)	5 -0,1194 (0,63938)	1 0,3963 (-)	15 0,0199 (0,43082)
Visite 3 - 2. Monat	4 0,4791 (0,04461)	5 -0,2607 (0,52730)	1 0,1385 (-)	10 0,0751 (0,50980)
Visite 4 - 5. Monat	4 0,0708 (0,23773)	5 0,1600 (0,63541)	1 0,0052 (-)	10 0,1088 (0,44897)
Visite 5 - 8. Monat	3 0,3890 (0,22289)	5 -0,0105 (0,85362)	1 0,5663 (-)	9 0,1867 (0,65910)
Visite 6 - 11. Monat	3 0,0789 (0,17073)	5 -0,2707 (0,89850)	1 0,0129 (-)	9 -0,1226 (0,66496)
Kohorte 1: 2 Jahre bis <6 Jahre; Kohorte 2: 28 Tage bis <2 Jahre; Kohorte 3: <28 Tage				
<sup>1</sup> Anzahl Patienten mit Messwerten				
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.2.8.1				

SD-Scores (oder Z-Scores) für Körpergröße und Gewicht sind in Tabelle 4-64 dargestellt. In der Studie Infacort 004 betrug der Z-Score für Körpergröße -0,2 bis -0,6 bei verschiedenen Visiten; d.h. die Körpergröße der Patienten lag innerhalb einer Standardabweichung unter dem Populationsmittelwert für diesen Parameter. Der Z-Score für Gewicht lag etwa zwischen 0,1 und 0,5, also innerhalb einer Standardabweichung über dem entsprechenden Populationsmittelwert. Wichtig ist, dass die Daten innerhalb des anerkannten Normalbereiches von  $\pm 2$  Standardabweichungen um die jeweiligen Populationsmittelwerte lagen.

Tabelle 4-64: Körpergröße und Gewicht, SD-Scores (z-Scores) über die Zeit; Studie Infacort 004

	SD-Score, Mittelwert (Standardabweichung)					
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 4	Visite 5	Visite 6
Patienten, n	16	16	11	12	11	9
Körpergröße (cm)	-0,4329 (0,89572)	-0,4752 (1,00740)	-0,2394 (0,98966)	-0,4098 (0,79010)	-0,4912 (0,98297)	-0,6255 (1,04391)
Gewicht (kg)	0,3493 (0,83192)	0,3712 (0,91178)	0,4890 (0,77119)	0,1986 (0,93276)	0,0668 (0,95378)	0,1078 (0,90032)
Visite 1 - Erstvisite; Visite 2: Monat 1; Visite 3: Monat 2; Visite 4: Monat 5; Visite 5: Monat 8; Visite 6: Monat 11						
Referenz: CSR Infacort 004; Tabelle 14.3.12.2						

*Hydrocortison, Literaturdaten*

Das Dossier, das bei der EMA eingereicht wurde, enthielt keine Literaturdaten zur Wachstumsgeschwindigkeit unter Hydrocortisontherapie.

**4.3.2.3.3.6 Tanner Entwicklungsstadien – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-65: Operationalisierung der Wachstumsgeschwindigkeit – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
Infacort 004	Der Prüfarzt dokumentierte bei jeder Visite das Tanner-Entwicklungsstadium der Patienten anhand der folgenden Kriterien
	<b>Schamhaar</b>
	PH1      Kein Schamhaar
	PH2      Einzelte pigmentierte Haare hauptsächlich an den Schamlippen/ am Penisansatz
	PH3      Gröberes und dunkleres Haar, das über den Schamhügel verteilt ist.
	PH4      Erwachsenentypisches Haar, das sich aber nicht auf die mediale Oberfläche der Oberschenkel ausbreitet
	PH5      Erwachsenentypisches Haar und Haarverteilung
	PH6      Erwachsenentypisches Haar und Haarverteilung, entlang der Linea Alba
	<b>Brust</b>
	B1      Brustwarzenerhebung
	B2      Tastbare Brustknospen; Warzenhofvergrößerung
	B3      Warzenhof- und Brustvergrößerung; keine Projektion des Warzenhofs
	B4      Projektion von Warzenhof und Brustwarze, Bildung eines Sekundärhügels
	B5      Reife Brust, Projektion der Brustwarze

<b>Genitalien</b>	
G1	Penisgröße präpubertär, Hodenvolumen <4 mL, Längsachse <2,5 cm
G2	Frühes Wachstum von Penis und Hodensack, Hodenvolumen 4-8 mL, Länge 2,5 bis 3,3 cm
G3	Zunahme der Penislänge und -breite, Hodenvolumen 10-15 mL, Länge 3,4 bis 4,0 cm
G4	Zunahme der Penislänge und -breite, Hodenpigmentierung, Hodenvolumen 15-20 mL, Länge 4,1 bis 4,5 cm
G5	Erwachsenengröße und -form des Penis, Hodenvolumen >20 mL, Länge >4,5 cm

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Bei der pädiatrischen Studie Infacort 004 handelt es sich um einarmige, offene, unkontrollierte Studie. Da die Einstufung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotentials für nichtkontrollierte Studien generell als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für ‚Wachstumsgeschwindigkeit‘ ebenfalls als „hoch“ bewertet.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials der Wachstumsgeschwindigkeit - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</b>	<b>Verblindung Endpunkterheber</b>	<b>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</b>	<b>Ergebnisunabhängige Berichterstattung</b>	<b>Keine sonstigen Aspekte</b>	<b>Verzerrungspotenzial Endpunkt</b>
Infacort 004	hoch <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	nein <sup>1</sup>	Ja	ja	hoch
<sup>1</sup> Die Studie war offen, nicht-randomisiert und unkontrolliert.						

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Die Studie Infacort 004 ist monozentrische Studien, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, durchgeführt wird. Zwar konnten Patienten außerhalb dieses Zentrums rekrutiert werden, doch wurde ihre Behandlung für die Dauer der jeweiligen Studie in der Charité bzw. durch Ärzte der Charité fortgeführt. Insofern wird die Patientenpopulation in dieser Studie als repräsentativ für eine deutsche Studienpopulation betrachtet.

Die Tanner-Stadien [35; 36] dienen der Einteilung der physischen Entwicklung des Menschen während der Pubertät in unterschiedliche Entwicklungsstufen, gemessen an den externen primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen. Das sind insbesondere die weibliche Brust, die Geschlechtsorgane und die Entwicklung des Schamhaarwuchses. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben betrachtet.

Bei Studienbeginn lagen alle Patienten in der Tanner-Stadien-Bewertung für Brust, Genitalien und Schambehaarung bei Grad 1. Bis zum Datenschnitt, der für den Studienbericht verwendet wurde, wurde in keinem der Patienten eine Zunahme der Tanner-Stadien-Bewertung festgestellt (CSR Infacort 004, Tabelle 14.2.9.1).

#### *Hydrocortison, Literaturdaten*

Das Dossier, das bei der EMA eingereicht wurde, enthielt keine Literaturdaten zum Tanner-Stadium in Patienten, die Hydrocortisontherapie erhalten.

#### **4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Beide Studien in pädiatrischen Patienten (Infacort 003, Infacort 004) schlossen Patienten im Alter von bis zu <6 Jahren ein. In Studie Infacort 003, die zuerst durchgeführt wurde, wurden 3 Patientenkohorten gebildet: Kohorte 1 schloss 12 Patienten im Alter von 2 bis <6 Jahren ein. Nachdem in dieser Kohorte alle Patienten mit Prüfpräparat behandelt waren und keine Sicherheitsbedenken auftraten, wurde Kohorte 2 rekrutiert, die 6 Patienten im Alter von 28 Tagen bis <2 Jahre einschloss. Nachdem auch in dieser Kohorte keine Sicherheitsbedenken nach Gabe des Studienmedikaments auftraten, wurde die jüngste Kohorte (Kohorte 3) rekrutiert, die 6 Neugeborene im Alter von <28 Tagen einschloss. Studie Infacort 004 wurde im Anschluss an Studie Infacort 003 durchgeführt. Die Patienten aus Infacort 003 wurden zur Teilnahme an der Nachfolgestudie eingeladen, so dass hier prinzipiell die gleichen Alterskohorten vertreten waren.

Aufgrund dieses Studiendesigns wurden in beiden Studien alle Ergebnisse mit Hilfe deskriptiver Statistik sowohl für die gesamte Patientenpopulation als auch per Alterskohorte dargestellt. Die Analysen nach Alterskohorte sind in den jeweiligen Ergebniskapiteln dargestellt (Kapitel 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.6).

Abgesehen von der Darstellung der Studienergebnisse nach Alterskohorte im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung der pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 waren keine Subgruppenanalysen vorgesehen, denn die Studien wurde nach den Vorgaben der EMA im Einklang mit der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 geplant mit dem Ziel, so wenige Kinder wie möglich einer klinischen Prüfung auszusetzen. Im vorliegenden Dossier wurden keine zusätzlichen Subgruppenauswertungen durchgeführt.

Die Auswertung der gemäß Modulvorlage geforderten Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Krankheitsschwere- bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte werden für die

vorliegende Nutzenbewertung im pädiatrischen Anwendungsgebiet von Alkindi® nicht nur methodisch, sondern auch inhaltlich als nicht sinnvoll erachtet:

- Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis, dass der Wirkmechanismus von Alkindi geschlechtsspezifisch ist.
- Alle Patienten (mit einer Ausnahme) waren KNH Patienten (Infacort 003: 23 Patienten; Infacort 004: 17 Patienten); während ein Patient in jeder Studie an Hypophyseninsuffizienz litt. Diese Patientenzahlen erlauben nicht, eine sinnvolle Subgruppenanalyse nach Typ der Nebennierenrindeninsuffizienz durchzuführen.
- Bei beiden pädiatrischen Studien handelt es sich um eine monozentrische Studie, so dass keine Subgruppenanalyse nach Zentrums- oder Ländereffekten durchgeführt werden kann.

Aus diesen Gründen wurden für die Bewertung von Alkindi mit Ausnahme der Analyse nach Alterskohorte keine weiteren Subgruppenanalysen herangezogen.

## Hydrocortison

In dem Abschnitt “Weitere Untersuchungen“, Unterabschnitt 4.3.2.3.1 bis Unterabschnitt 4.3.2.3.3.7 werden die Ergebnisse von Hydrocortison (Alkindi®) zu den Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit diskutiert. In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26. Februar hat der G-BA empfohlen, die Daten des Referenzarzneimittels Hydrocortison auch auf Seiten von Alkindi® darzustellen, sofern für den Nachweis eines Zusatznutzens auch Daten aus Studien mit Hydrocortison berücksichtigt werden. Aufgrund der mangelhaften Evidenzlage zu Hydrocortison, und der Tatsache, dass sowohl das zu bewertende Arzneimittel und die ZVT mit Hydrocortison den gleichen aktiven Wirkstoff enthalten und in identischen bzw. vergleichbaren Dosierungen empfohlen sind, verzichtet das pU auf den Nachweis eines Zusatznutzens auf Basis eines direkten/indirekten Vergleichs von Alkindi® vs. Hydrocortison. Ein Vergleich ist auch nicht angezeigt, da weder für Alkindi® noch für Hydrocortison geeignete vergleichende Studien vorliegen, die für einen adjustierten indirekten Vergleich qualifizieren.

Das pU hat zu “Weitere Untersuchungen“ mit Hydrocortison eine vollständige bibliografische Literaturrecherche und eine Recherche in Studienregistern durchgeführt. Identifiziert wurden 4.951 Publikationen von denen 4.372 nach Screening ausgeschlossen wurden und 535 Publikationen nach Volltextscreening ausgeschlossen wurden. Auf Basis der Literaturrecherche wurden 39 Studien mit 47 Publikationen als relevant eingestuft.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird auf Basis der beiden klinischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 sowie den in den Abschnitten 2.5, 2.7.3 und 2.7.4 des CTDs an die Zulassungsbehörden übermittelten Daten erhoben. Die betrachteten Nutzendimensionen sind Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit. Im Dossier werden nur Patienten, die gemäß der Zulassung behandelt wurden, betrachtet.

## **Morbidität**

### *Cortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene*

In Studie Infacort 003 führte die einmalige Gabe von Alkindi<sup>®</sup> zu einem signifikanten Anstieg der Serumcortisolkonzentration. In der Studie Infacort 004 führte die fortgesetzte tägliche Gabe von Alkindi<sup>®</sup> zu einer Erhöhung des Cortisolspiegels, ohne Anstieg der Konzentration adrenaler Androgene.

### *Schmackhaftigkeit des Prüfpräparates*

In Studie Infacort 003 bewerteten die Eltern die Schmackhaftigkeit von Alkindi<sup>®</sup>, beruhend auf der Einmalgabe an ihr Kind, insgesamt als positiv. Sechs der 12 pädiatrischen Patienten in der höchsten Alterskohorte beurteilten die Schmackhaftigkeit von Alkindi<sup>®</sup> mittels des Fragebogens für Kinder neutral bis positiv.

### *Wachstumsgeschwindigkeit*

In Studie Infacort 004 wurde unter fortdauernder täglicher Gabe von Alkindi<sup>®</sup> keine Veränderung der Wachstumsgeschwindigkeit festgestellt. Körpergröße und Gewicht der Patienten lagen innerhalb einer Standardabweichung um den Populationsmittelwert des jeweiligen Parameters für Kinder in Deutschland.

### *Tanner-Entwicklungsstadium*

In Studie Infacort 004 wurde unter fortdauernder täglicher Gabe von Alkindi<sup>®</sup> keine Zunahme der Tanner-Stadien-Bewertung festgestellt, also keine vorzeitige Entwicklung externer primärer oder sekundärer Geschlechtsmerkmale.

## **Sicherheit**

### *Unerwünschte Ereignisse*

In Studie Infacort 003 wurden nach Einmalgabe von Alkindi<sup>®</sup> unerwünschte Ereignisse in 8 von 24 Patienten festgestellt. Keines der Ereignisse war therapieassoziiert, schwer, schwerwiegend, oder führte zum Therapieabbruch. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Durchfall (13%), gefolgt von Erbrechen (8%).

In Studie Infacort 004 wurden, bei kontinuierlicher täglicher Gabe von Alkindi<sup>®</sup>, unerwünschte Ereignisse in 12 von 18 Patienten festgestellt. Keines der Ereignisse war therapieassoziiert, schwer, oder führte zum Therapieabbruch. Der Anteil von Patienten mit unerwünschten

Ereignissen lag höher als in der Infacort 003 Studie, wahrscheinlich aufgrund der längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Fieber (39% der Patienten), gefolgt von Virusinfektion der oberen Atemwege (28%) und Erbrechen (22%). Ein Patient hatte ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Quallenstich, nicht therapieassoziiert).

#### *Pharmakokinetische (PK) Parameter aus der populationsbasierten PK-Auswertung*

Anhand der PK Daten aus den Studien Infacort 003 und 004 wurde ein Populations-PK Modell (1-Kompartiment-Dispositionsmodell mit Absorption erster Ordnung) entwickelt, das geeignet ist, die zentrale Tendenz der beobachteten Cortisolkonzentrationen in pädiatrischen Probanden vorherzusagen. Mit dem ermittelte PopPK Modell betrug das zentrale Verteilungsvolumen ( $V_c$ ) 16,3 L (mit einer interindividuellen Variabilität von 59,0% CV), die Absorptionsrate erster Ordnung ( $k_a$ ) betrug  $2,12 \text{ h}^{-1}$ , entsprechend einer Halbwertszeit von ca. 20 min, die geschätzten Werte (Median, Min-Max) für die individuelle ungebundenen Clearance variierten von 121 L/h in der höchsten Alterskohorte (2 bis <6 Jahre) bis zu 26,9 L/h in der niedrigsten Alterskohorte (<28 Tage).

## **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Bei Alkindi® mit dem altbekannten aktiven Wirkstoff Hydrocortison handelt es sich um ein pädiatrisches Arzneimittel das von der EMA im Rahmen des PUMA Zulassungsverfahren als Ersatztherapie bei Patienten mit adrenaler Insuffizienz zugelassen wurde. Die Zulassung des pädiatrischen Anwendungsgebiets von Alkindi® erfolgt zum einen auf den beiden pädiatrischen, nicht-vergleichenden, monozentrischen Open-Label-Studien (Infacort 003 und Infacort 004) und zum anderen auf die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von verfügbaren Daten von erwachsenen und pädiatrischen Patienten die mit derzeit verfügbaren Formulierungen behandelt wurden.

Bei den berücksichtigten Studien mit Alkindi® (Infacort 003 und Infacort 004) handelt es sich gemäß den Vorgaben des VerFO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5, Abs 6) um den Evidenzgrad IV “Fallserien und andere nicht vergleichbare Studien“ für den die folgenden Kriterien gelten:

- Konsekutiver Patienteneinschluss
- A priori definiertes Studienziel
- Adäquates statistisches Design
- IRF Bewertung von Endpunkten

- Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studien

Da Alkindi® und die ZVT mit Hydrocortison einen identischen aktiven Wirkstoff enthalten, wurden Informationen zur Wirkung von Alkindi® und Hydrocortison in zwei systematischen Literatur- und Studienregisterrecherchen erhoben. Beide Recherchen wurden hinsichtlich des Studienzeitraums, des Studientyps und der Sprache nicht eingeschränkt um mit Sicherheit alle Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison als Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz zu erfassen. Für pädiatrische Patienten mit adrenaler Insuffizienz ergaben beide Recherchen, dass es sich bei den verfügbaren Studien überwiegend um Einzelfallberichte handelt, die gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach §35a SGB V, §5, Abs 6 der Evidenzstufe V zugeordnet werden.

Bei Anwendung der oben genannten Prüfkriterien auf beide verfügbare Studien mit Alkindi® wird deutlich, dass die Studien Infacort 003 und Infacort 004 den genannten Kriterien entsprechen, jedoch keinen adjustierten indirekten Vergleich erlauben, der den methodischen Anforderungen der frühen Nutzenbewertung entspricht. Diese Einschränkung gilt auch für Studien mit der ZVT Hydrocortison in der Zielpopulation, so dass kein adjustierter indirekter Vergleich von Alkindi® gegenüber Hydrocortison zur Herleitung des Zusatznutzens sinnvoll durchgeführt werden kann. Weiterhin ist der pU der Auffassung, dass jeder Vergleich von zwei identischen aktiven Wirkstoffen nicht zielführend ist, so dass in diesem Fall kein Zusatznutzen aus dem Vergleich von zu bewertendem Arzneimittel und ZVT hergeleitet werden kann.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Alkindi® als Ersatztherapie bei pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz beruht auf den im vorliegenden Dossier vorgelegten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Alkindi® (Hydrocortison) zur Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen. Ergänzend berücksichtigt wird der hohe medizinische Bedarf bei Behandlung von Neugeborenen und kleinen Kindern mit Nebennierenrindeninsuffizienz und der Notwendigkeit für geeignete pädiatrische Formulierungen um eine qualitativ hohe und sichere Behandlung zu gewährleisten. Diesem Anforderungsprofil und Bedarf entsprechend und trotz langjähriger Verfügbarkeit von Hydrocortison, hat die EMA Alkindi® als spezielle pädiatrische Formulierung im Rahmen des PUMA Zulassungsverfahrens zugelassen.

Die pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 untersuchen Alkindi® mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis <18 Jahre). Beide Studien sind offene, monozentrische Studien in Patienten <7 Jahre und stellen die bestverfügbare Evidenz für eine Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz dar.

Hydrocortison (Alkindi®) ist das erste von der EMA zugelassene pädiatrische Arzneimittel als Ersatztherapie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz [72]. Pädiatrische Patienten, insbesondere Neugeborene und kleine Kinder erhalten mit Hydrocortison (Alkindi®) eine wirksame, sichere und verlässliche Behandlungsmöglichkeit die es erlaubt, aus dem Wachstumsprozess der Patienten resultierende erforderliche Dosierungsanpassungen in einer sicheren und reproduzierbaren Weise vorzunehmen. Durch die Zulassung von Alkindi® durch die europäische Zulassungsbehörde ist erstmalig eine kontinuierliche Überwachung von möglichen unerwünschten Nebenwirkungen gegeben, der Risikomanagement-Plan stellt eine sachgerechte Anwendung des Arzneimittels sicher. Zusammenfassend reduzieren diese, aus der Zulassung von Alkindi® resultierenden Massnahmen das Risikopotential von Nebenwirkungen und Unter- bzw. Überdosierung von Hydrocortison durch die Verabreichung von derzeit verfügbaren Hydrocortison Formulierungen.

Zur Verabreichung von Hydrocortison mit patientenindividuell angepasster Dosierung ist es erforderlich, Hydrocortison Fertigarzneimittel (Tabletten 10mg) zu zerkleinern und Bruchstücke zu verabreichen oder spezielle Rezepturen (Kapseln auf Basis von Hydrocortison Tabletten oder Pulvern) herzustellen und diese zu verabreichen. Individuell hergestellte Hydrocortison Rezepturen erscheinen auf den ersten Blick als eine geeignete therapeutische Alternative für Patienten in der Zielpopulation von Alkindi®. Jedoch gilt für Hydrocortison Rezepturen, dass Patienten häufig eine zu niedrige oder zu hohe Dosierung erhalten, was häufig unerwünschte Ereignisse und unzureichende Therapieergebnisse zur Folge hat, wie das Cushing Syndrom bei Patienten mit Wachstumsstillstand, eine starke Gewichtszunahme und Anstieg des Mortalitätsrisikos [71, 73, 74, 75, 76, 77]. In kürzlich publizierten deutschen Studien wurde gezeigt, dass eine unzureichende Hydrocortison Dosierung und

Qualitätsprobleme, bei der individuellen Herstellung von Kapseln, assoziiert ist mit einer schlechten Krankheitskontrolle, Risiko für eine adrenale Krise und Cushing Syndrom [78, 79]. In einer online verfügbaren Untersuchung aus der Apotheke der Universitätsklinik Heidelberg wurde gezeigt, dass individuell hergestellte Kapseln, hinsichtlich der Dosierung und der Verteilung des Wirkstoffs, sehr uneinheitlich sind und einzelne Kapseln keinen aktiven Wirkstoff (Hydrocortison) enthielten [80]. Hinsichtlich der Eignung von “compounding“ gilt in der klinischen Praxis die Schlussfolgerung: “using compounded medicines is favorable for patients who require specialized medications that are not commercially available, as they would otherwise not have access to suitable treatment. However, if an FDA-approved drug is commercially available, the use of an unapproved compounded drug confers additional risk with no commensurate benefit” [75].

Diese Einschätzung entspricht der Einschätzung von Zulassungsbehörden wie der FDA und EMA. Die FDA stellt klar, dass individuell hergestellte Formulierungen keine Zulassung durch die Zulassungsbehörde haben und die Sicherheit und Wirksamkeit der Formulierung nicht verifiziert ist [81]. Ebenso fehlt individuell hergestellten Formulierungen ein Qualitätsnachweis, so dass eine schlechte Produktqualität, mit unbekanntem Gesundheitsrisiko, nicht ausgeschlossen werden kann. Vorliegende Empfehlungen der EMA stimmen hiermit überein. Auch die EMA ist daran interessiert, auf die Verfügbarkeit von besseren pädiatrischen Medikamenten hinzuwirken, welche die bestehende off label Behandlungspraxis mit individuell hergestellten Formulierungen ablöst [82]. Konsequenterweise wurde Hydrocortison in 2010 in die Prioritätsliste der EMA für die Entwicklung von pädiatrisch optimierten Arzneimitteln aufgenommen [83]. In einer aktuellen Präsentation auf der website der EMA werden die Bedenken regulatorischer Behörden bezüglich individuell hergestellten Formulierungen für Kinder in der Frage zusammengefasst: “is compounding ever appropriate“ [84].

Der zuvor beschriebenen medizinischen Notwendigkeit und der Zulassung von Alkindi® als spezielles pädiatrisches Arzneimittel folgend, wird der Zusatznutzen von Alkindi® als “**nicht quantifizierbar**“ eingestuft. Der beanspruchte Zusatznutzen wird nicht aus einer vergleichenden Darstellung der Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit gegenüber der ZVT abgeleitet. Die verfügbaren Studien mit Alkindi® und Hydrocortison erlauben keine vergleichende Analyse die auch nicht sinnvoll durchgeführt werden kann, da sowohl Alkindi als auch die ZVT den gleichen aktiven Wirkstoff enthalten.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

**Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens**

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Neugeborene, Kleinkinder und Kinder mit Nebennierenrindeninsuffizienz von Geburt bis unter 8 Jahre	nicht quantifizierbar

Der beanspruchte Zusatznutzen für Hydrocortison (Alkindi®) leitet sich aus dem Fehlen von geeigneten oralen Formulierungen zur sicheren und verlässlichen Verabreichung von Hydrocortison bei Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf ab. Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf sind besonders Neugeborene und kleine Kinder die in besonderer Weise von Dosierungsungenauigkeiten in Zusammenhang mit derzeit verfügbaren Hydrocortison-Formulierungen betroffen sind. Der beanspruchte Zusatznutzen wird nicht aus einem direkten oder indirekten Vergleich von Hydrocortison (Alkindi®) versus die ZVT Hydrocortison abgeleitet, da die vorliegende bestverfügbare Evidenz einen solchen Vergleich nicht ermöglicht. Aufgrund dieser Limitationen wird der beanspruchte Zusatznutzen gegenüber der ZVT als “nicht-quantifizierbar“ eingestuft.

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Entfällt. Es wird kein indirekter Vergleich eingereicht da die verfügbare Evidenz zu Alkindi® und der ZVT keine sinnvolle Durchführung eines indirekten Vergleichs erlaubt.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Unter Berücksichtigung der Vorgaben in Abschnitt 4.2.2 wurde in einer bibliographischen Literaturrecherche und einer Suche in Studienregistern systematisch nach nicht randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die zur Bewertung von Alkindi® gegenüber der ZVT Hydrocortison herangezogen werden können. Die durchgeführte Suche ergab keine Treffer, auch sind in der Liste der Studien des pU keine nicht randomisierten vergleichenden Studien enthalten so dass für die Nutzenbewertung von Alkindi® keine entsprechenden Studien zur Verfügung stehen.

Die beiden identifizierten und von Diurnal durchgeführten pädiatrischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 sind die einzigen Studien, die gemäß den Selektionskriterien für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Alkindi® als Ersatztherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis <18 Jahre) zu berücksichtigen sind. In beide Studien wurden Patienten bis zum Alter von ca. 7 Jahren eingeschlossen, einer Altersgruppe mit einem hohen medizinischen Bedarf, die in besonderer Weise von einer Behandlung mit Alkindi® profitiert, da derzeit verfügbare Hydrocortison Formulierungen nicht adäquat dosiert und verabreicht werden können. Die verfügbare Evidenz zu Alkindi® und der ZVT entspricht der derzeit verfügbaren bestmöglichen Evidenz.

Weitere zukünftige Studien mit Hydrocortison als Ersatztherapie bei Nebenniereninsuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von Geburt bis < 18 Jahre) sind nicht zu erwarten, da gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) N r. 1901/2006 “weltweit (...) unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemein pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden sind“ sind. Der pU erwartet, dass der derzeit verfügbare Studienstatus der derzeit und zukünftig bestmöglichen Evidenz entspricht. Dies schließt auch eine mögliche Durchführung von direkten Vergleichsstudien von Hydrocortison (Alkindi®) versus Hydrocortison praktisch aus.

Im Rahmen der erstmaligen Zulassung von Hydrocortison (Alkindi®) wurde gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ein pädiatrisches Prüfkonzept mit den Zulassungsunterlagen bei der EMA eingereicht. Der Pädiatrieausschuss der EMA prüfte und genehmigte das vorgelegte pädiatrische Prüfkonzept.

Für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Hydrocortison (Alkindi®) wurde eine monozentrische, nichtvergleichende, offene Studie als angemessen und ethisch vertretbar anerkannt. Eine randomisierte kontrollierte Studie wurde nicht gefordert, die Zulassungsbehörden stimmten der Durchführung der offenen Studie Infacort 003 zu.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Entfällt. Es liegen Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung vor. Die Messung des Cortisolspiegels ist ein etablierter Endpunkt in der medizinischen Literatur und wird von den Zulassungsbehörden akzeptiert.

Patientenrelevante Endpunkte zur Wirksamkeit von Alkindi® in der Zulassungspopulation können zum Zeitpunkt der Zulassung und Markteinführung von Alkindi® nicht vorliegen. Erforderlich hierfür wäre die Durchführung von Studien mit patientenrelevanten Endpunkten über einen langen Zeitraum. Ob entsprechende Langzeitstudien jemals verfügbar sein werden erscheint zweifelhaft, da auch zu Hydrocortison, der seit mehreren Jahrzehnten verfügbaren ZVT noch keine aussagekräftigen Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten verfügbar sind. Gleichzeitig schränkt die Kinderverordnung der EMA die zukünftige Durchführung von Studien zur Untersuchung von pädiatrischen Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz ein,

um pädiatrische Patienten keinem unnötigen Risiko und Belastungen auszusetzen. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die hier vorgelegte Bewertung die bestmöglichst verfügbare Evidenz berücksichtigt und der Durchführung von weiteren zukünftigen Studien zur Erhebung von patientenrelevanten Endpunkten sehr enge regulatorische Grenzen gesetzt sind.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend. Für die Bewertung von Alkindi® werden Endpunkte bezüglich Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit untersucht.

Der besonderen Situation entsprechend, dass sowohl das zu bewertende Arzneimittel als auch die ZVT den gleichen aktiven Wirkstoff haben, wird der beanspruchte Zusatznutzen nicht aus einer vergleichenden Analyse abgeleitet. Grundlage für den beanspruchten Zusatznutzen ist der hohe medizinische Bedarf an geeigneten pädiatrischen Formulierungen, insbesondere für Neugeborene und Kleinkinder die mit derzeit verfügbaren Formulierungen nur unzureichend behandelt werden können.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

**Tabelle 4-63: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen**

Studie	Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
NCT 02720952. A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency	Studienbericht [10] Studienregister [8] Publikation [17; 18]	Infacort 003
NCT 02733367. Open-label, long-term follow-up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in Infacort 003 study	Studienbericht [11] Studienregister [9] Publikation [19]	Infacort 004

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-295 (03. April 2018) – Hydrocortison zur Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (26. Feb. 2018)
2. Diurnal 2018a. Alkindi®. Bibliographic literature search; search in study registries [Data on file]
3. Diurnal 2018b. Hydrocortison. Bibliographic literature search; search in study registries [Data on file]
4. Diurnal Ltd. (2017). Anhang I – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Alkindi®
5. mibe GmbH. Fachinformation 10mg JENAPHARM® Tabletten. (Stand Mai 2017). [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/hydrocortison>
6. acis Arzneimittel. Fachinformation Hydrocortison acis® 10mg Tabletten. (Stand April 2017). [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/hydrocortison>
7. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. American journal of public health. 2004; 94(3):361 -6.
8. Diurnal Ltd. Treatment of adrenal insufficiency in children (NCT 02720952). [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02720952?term=Infacort&rank=5>
9. Diurnal Ltd. Extension study for patients entered into study Infacort 003 (NCT02733367). [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02733367?term=Infacort&rank=2>
10. Diurnal Ltd. Infacort 003 Clinical Study Report. A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency. (05. Oktober 2016)
11. Diurnal Ltd. Infacort 004 Clinical Study Report. Open-label long-term follow up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study. Iterim report 1 year. (17. März 2017)
12. Diurnal Ltd. Clinical Study Protocol. A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency. Final Version 5.0 (03. February 2016)
13. Diurnal Ltd. Clinical Study Protocol. Open-label, long-term follow-up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with

- congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study. Final Version 4.0 (20. July 2017)
14. Diurnal Ltd. Statistical Analysis Plan Infacort 003. A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency. Final Version 1.0 (05. March 2015)
  15. Diurnal Ltd. Statistical Analysis Plan Infacort 004. Open-label long-term follow up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study. Final Version 2.0 (20. January 2017)
  16. Diurnal Ltd. Infacort-003 supplementary population PK report. Final Version 1.0 (09. March 2018)
  17. Diurnal Ltd. Risikomanagementplan. Alkindi Hydrocortison Granulat. Antrag auf die Genehmigung für die pädiatrische Verwendung (PUMA) REF: EMEA/H/C/4416 (01. Dec. 2017)
  18. Neumann U, Burau D, Spielmann S et al. Quality of compounded hydrocortisone capsules used in the treatment of children. *European Journal of Endocrinology* 2017; 177, 239-242. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <http://www.eje-online.org/content/177/2/239.full.pdf+html?sid=a117533c-2ab6-4505-a4f7-6e7c109501e6>
  19. Neumann U, Whittaker MJ, Wiegand S et al. Absorption and tolerability of taste-masked hydrocortisone granules in neonates, infants and children under 6 years of age with adrenal insufficiency. *Clinical Endocrinology* 2017; 00, 1-7
  20. Whitaker MJ, Spielmann S, Digweed D et al. Development and Testing in Healthy Adults of Oral Hydrocortisone Granules With Taste Masking for the Treatment of Neonates and Infants With Adrenal nsufficiency. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100, 1681-1688.
  21. Diurnal Ltd. 2.5 Clinical overview. Module 2 common technical documents summaries. Infacort® granules. Final version 2.0. 27. June 2017
  22. Diurnal – CTD 2.72 Clinical overview. Module 2 common technical documents summaries. Infacort® granules. Final version 2.0. 15. June 2017
  23. Diurnal Ltd. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. Module 2 common technical documents summaries. Infacort® granules. Final version 2.0. 15. June 2017
  24. Diurnal Ltd. 2.7.4 Summary of Clinical Safety. Module 2 common technical documents summaries. Infacort® granules. Final version 2.0. 15. June 2017
  25. Speiser PW. Congenital Adrenal Hyperplasia. Version 1. *F1000Res.* 2015; 4(F1000 Faculty Rev): 601. Published online 2015 Aug 20.

26. Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):557-561.
27. Auchus RJ and Arlt W. Approach to the patient: The adult with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(7):2645-55
28. Speiser PW, Azziz R, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010; 95(9):4133-60
29. Nimkarn S, Gangishetti PK, Yau M, et al. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. 2002 Feb 26 [Updated 2016 Feb 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. Available from: [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/](http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/).
30. Melin J, Parra-Guillen ZP, et al. Predicting Cortisol Exposure from Paediatric Hydrocortisone Formulation Using a Semi-Mechanistic Pharmacokinetic Model Established in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* 2017. doi: 10.1007/s40262-017-0575-8. [Epub ahead of print].
31. Davies EH, Tuleu C. Medicines for children: a matter of taste. *J Pediatr* 2008;153:599-604
32. CHMP EMEA Reflection paper: Formulation of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/19481005en.pdf>
33. Schaffrath Rosario A, Schienkiewitz A, et al. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Annals of Human Biology*, 2011; 38(2): 121–130
34. Neuhauser H, Schienkiewitz A, et al. Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS), Robert Koch-Institut, Berlin, 2nd Edition (in German). 2013.
35. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969; 44(235): 291–303.
36. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. *Arch Dis Child*. 1970; 45(239): 13–23.
37. Europäische Union (EU) (2006): Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. [Zugriff: 24. April 2018]. URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2006\\_1901/reg\\_2006\\_1901\\_e.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_e.pdf).

38. Diurnal Ltd. Infacort 001 Clinical Study Report. A single centre, open label, randomised, crossover study in dexamethasone-suppressed healthy adult male volunteers to compare the pharmacokinetics of Infacort® versus immediate-release hydrocortisone tablets at a single dose of 10 mg and to evaluate the dose proportionality of Infacort® at doses of 0.5 mg, 2 mg, 5 mg and 10 mg (04. Dec. 2013)
39. Diurnal Ltd. Infacort 002 Clinical Study Report. A single centre, open label, partially randomised, single dose, crossover study to build a model of hydrocortisone metabolism and evaluate the pharmacokinetics, oral bioavailability and relationship to metabolic parameters of hydrocortisone and Infacort® in healthy adult male volunteers. (11. Dec. 2014)
40. Diurnal Ltd. Infacort 006 Clinical Study Report. A single centre, open-label, randomised, single dose, three-period, crossover study to evaluate the bioavailability of Infacort® administered as sprinkles with soft food and yoghurt compared with direct administration to the back of the tongue in dexamethasone-suppressed healthy adult male subjects. (04. Jan 2018)
41. Ballerini MG, Chiesa A, Scaglia P et al.  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone and cortisol serum levels in neonates and young children: influence of age, gestational age, gender and methodological procedures. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2010; 23, 121 – 132.
42. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjgen A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1548-54.
43. Peters CJ, Hill N, et al. Deconvolution analysis of 24h serum cortisol profiles informs the amount and distribution of hydrocortisone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(3):347-51.
44. Mah PA, Jenkins RC, et al. Weight-related dosing, timing and monitoring hydrocortisone replacement therapy in patients with adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2004;61:367-375.
45. Clayton PE, Miller WL, et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and The European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9):4048-4053.
46. Charmandari E, Johnston A, et al. Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Endocrinol* 2001b; 169:65-70.
47. Jung C, Greco S, et al. Plasma, salivary and urinary cortisol levels following physiological and stress doses of hydrocortisone in normal volunteers. *BMC Endocrin Dis.* 2014;14(91):1-10.

48. Maguire AM, Ambler GR, et al. Prolonged hypocortisolemia in hydrocortisone replacement regimens in adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Pediatrics* 2007;120(1):e164-71.
49. Barbhaiya RH, Welling PG. Influence of food on the absorption of hydrocortisone from the gastrointestinal tract. *Drug Nutr Interact.* 1982;1(2):103-112.
50. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335:1206-1212.
51. Boykin J, DeTorrenté A, et al. Role of plasma vasopressin in impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *J Clin Invest.* 1978; 62(4):738-744.
52. Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11(3):79-85.
53. Nussey S, Whitehead S. Chapter 4 The Adrenal Gland. 2001. In: *Endocrinology: An Integrated Approach* [Internet]. Oxford: BIOS Scientific Publishers. Available from: [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26/](http://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26/)
54. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. In DeGroot LJ, Jemeson JL, et al. (eds). *Endocrinology*, 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2006; 2329-2342.
55. New MI, Seaman MP, et al. A method for the simultaneous determination of the secretion rates of cortisol, 11-desoxycortisol, corticosterone, 11-desoxycorticosterone and aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969;29(4):514-522.
56. Gallagher TF, Fukushima DK, et al. Clarification of discrepancies in cortisol secretion rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:625-631.
57. de Lacerda L, Kowarski A, et al. Diurnal variation of the metabolic clearance rate of cortisol. Effect on measurement of cortisol production rate. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:1043-1049.
58. Le Roux CW, Sivakumaran S, et al. Free cortisol index as a surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:406-408.
59. Sandberg AA, Slaunwhite WR, Jr. Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma. II. Levels in various conditions and the effects of estrogens. *J Clin Invest.* 1959;38(8):1290-1297.
60. Dhillon WS, Kong WM, et al. Cortisol-binding globulin is important in the interpretation of dynamic tests of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146(2): 231-235.
61. Dowty ME, Dietsch CR. Improved prediction of in vivo peroral absorption from in vitro intestinal permeability using an internal standard to control for intra- and inter-rate variability. *Pharm Res* 1997; 14(12):1792-1797.

62. Lennernäs H, Skrtic S, et al. Replacement therapy of oral hydrocortisone in adrenal insufficiency: the influence of gastrointestinal factors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008; 4(6):749-758.
63. Derendorf H, Möllmann H, et al. Pharmacokinetics and oral bioavailability of hydrocortisone. *J Clin Pharmacol* 1991;31:473-476.
64. Toothaker RD, Sundaresan GM, et al. Oral hydrocortisone pharmacokinetics: a comparison of fluorescence and ultraviolet high-pressure liquid chromatographic assays for hydrocortisone in plasma. *J Pharmaceut Sci.* 1982;71(5):573-576.
65. Dey NS, Majumdar S, et al. Multiparticulate drug delivery systems for controlled release. *Trop J Pharm Res.* 2008;7(3):1067-1075.
66. Gandhi B, Baheti J. Multiparticulates drug delivery systems: a review. *Int J Pharm Chem Sci.* 2013;2(3):1620-1626.
67. Wudy SA, Hartmann MF, et al. Sexual dimorphism in cortisol secretion starts after age 10 in healthy children: urinary cortisol metabolite excretion rates during growth. *American journal of physiology. Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:E970-76.
68. McKay LI, Cidlowski JA. Pharmacokinetics of corticosteroids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13300/>
69. Martindale, The complete drug reference: 35th Edition. Pharmaceutical Press (2007).
70. White K, Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event. *Eur J Endocrinol* 2010;162:115-120.
71. Hahner S, Loeffler M, et al. Epidemiology of adrenal crisis in chronic adrenal insufficiency: the need for new prevention strategies. *Eur J Endocrinol* 2010;162: 597-602.
72. European Medicines Agency decision. P/0031/2013. EMA/65467/2013. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001283-PIP01-12/pip\\_000985.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-001283-PIP01-12/pip_000985.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)
73. CORDIS. TAIN Report Summary. 2016. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: [http://cordis.europa.eu/result/rcn/199757\\_en.html](http://cordis.europa.eu/result/rcn/199757_en.html)
74. Barillas LE, Eichner D, van Wagoner R et al. Iatrogenic cushing syndrome in a child with congenital adrenal hyperplasia: Erroneous compounding of hydrocortisone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2017. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://academic.oup.com/jcem/advance-article-abstract/doi/10.1210/jc.2017-01595/4209891?redirectedFrom=fulltext>

75. Gudeman J, Jozwiakowski M, Chollet J et al. Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs* 2013; 13, 1-8. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40268-013-0005-9.pdf>
76. Zueger T, Kirchner P, Herren C et al. Glucocorticoid replacement and mortality in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. *J Clin Endocrin Metab.* 2012; 10, 2012-2432
77. Sarafoglou K, Addo OY, Turcotte L et al. Impact of hydrocortisone on adult height in congenital adrenal hyperplasia – The Minnesota Cohort. *The Journal of Pediatrics* 2014; 164, 1141-1146
78. Hartmann MF, Böttcher C, Wudy SA et al. Incorrect dosage of hydrocortisone (HC) in individually manufactured capsules by drugstores: a dilemma in the therapy of children with CAH. *Horm Res Paediatr* 74 (suppl 3) 2010
79. Horn TT, Hartmann MF, Boettcher C et al. Incorrect dosage of hydrocortisone in individually manufactured capsules by drugstores: A dilemma in the therapy of children with CAH. *Hormone Research in Paediatrics* 2010; 74 (Suppl 3), 163.
80. Ober M. Herstellung und Prüfung von Kapseln. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: [https://www.adka.de/solva\\_docs/ANALYTIKvortragOBER.pdf](https://www.adka.de/solva_docs/ANALYTIKvortragOBER.pdf)
81. Federal Drug Administration. Compounding and the FDA: Questions and answers. 2017. [Zugriff 16. November 2017] URL: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/PharmacyCompounding/ucm339764.htm>
82. European Medicines Agency. Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use. EMA/CHMP/QWP/180157/2011. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/06/WC500107908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107908.pdf)
83. European Medicines Agency. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. EMEA/CHMP/PEG/194810/2005. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003782.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf)
84. Nunn T. Age appropriate formulations – paediatric needs. EMA workshop on paediatric formulations II. [Zugriff 16. Nov. 2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/01/WC500121603.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/01/WC500121603.pdf)

**Anhang A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Alkindi**

<b>Database name</b>	Medline and Embase	
<b>Search interface</b>	Embase.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1966 to present	
<b>Search filters</b>	Filters for randomized controlled trials/non-randomized controlled trials/observational studies <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
1.	'adrenal cortex insufficiency'/exp OR 'adrenal insufficiency'/exp OR 'addison disease'/exp OR 'adrenal cortex atrophy'/exp OR (((adrenal* OR adrenocortic* OR hypothalam*pituitary* OR 'hpa ax?s' OR 'hpaax?s' OR 'hpa-ax?s' OR cortisol) NEAR/2 (insufficienc* OR hypofunction OR disorder* OR failure* OR dysfunction*)):ab,ti) OR hypoadrenalism:ab,ti OR 'addison* disease':ab,ti	27,356
2.	'congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR 'congenital adrenal hyperplasias':ab,ti OR 'adrenogenital syndrome':ab,ti OR 'adrenogenital syndromes':ab,ti	9,661
3.	#1 OR #2	35,894
4.	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/exp OR ((randomi?ed NEAR/2 'controlled trial*'):ab,ti) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR rct:ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR 'allocated randomly':ab,ti OR random*:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR (((allocated OR assign*) NEAR/2 random):ab,ti) OR ((single NEXT/1 blind*):ab,ti) OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) OR (((treble OR triple) NEAR/3 blind*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'prospective study'/de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ab,ti OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	2,698,750
5.	'clinical study'/exp OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/exp) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8,627,583
6.	#4 OR #5	9,469,818
7.	#3 AND #6	18,303
8.	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it OR 'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp	11,451,586

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	AND 'human'/exp)) OR ((review:it OR 'review literature as topic'/exp OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti))	
9.	#7 NOT #8	8,182
10.	baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR newborn*:ab,ti OR neonat*:ab,ti OR toddler*:ab,ti OR child*:ab,ti OR preschool*:ab,ti OR schoolchild*:ab,ti OR boy*:ab,ti OR girl*:ab,ti OR 'pre school*':ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'pre matur*':ab,ti OR preterm*:ab,ti OR 'pre term*':ab,ti OR 'pre-term*':ab,ti OR nursery*:ab,ti OR 'child'/exp OR 'newborn'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool'/exp OR 'school'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'child'/syn OR 'newborn'/syn OR 'infant'/syn OR 'preschool'/syn OR 'school'/syn OR 'adolescent'/syn OR teen*:ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR infant*:ab,ti OR school*:ab,ti	8,528,183
11.	#9 AND #10	4,629

**Note:** <sup>a</sup>search filters were taken from the website: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> and additional terms were used to make filter more comprehensive.

<b>Database name</b>	Medline In-process	
<b>Search interface</b>	PubMed.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1940 to present	
<b>Search filters</b>	PubMed In-process filter was used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
1.	Adrenal Insufficiency[MeSH Terms]	11,796
2.	Addison Disease[MeSH Terms]	4,538
3.	hypoadrenalism[Title/Abstract] OR "addison* disease"[Title/Abstract]	628
4.	"adrenal cortex insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal cortex atrophy"[Title/Abstract] OR "adrenal insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenal disorder"[Title/Abstract] OR "adrenal failure"[Title/Abstract] OR "adrenal dysfunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* disorder"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* failure"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* dysfunction"[Title/Abstract] OR "hpa axis suppression"[Title/Abstract] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression"[Title/Abstract] OR "corticol insufficiency"[Title/Abstract] OR "cortisol hypofunction"[Title/Abstract] OR "cortisol disorder"[Title/Abstract] OR "cortisol failure"[Title/Abstract] OR "cortisol dysfunction"[Title/Abstract]	6,112
5.	"Adrenal Hyperplasia, Congenital"[Mesh] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital Adrenal Hyperplasia"[Title/Abstract] OR "Congenital Adrenal Hyperplasias"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndrome"[Mesh] OR "Adrenogenital Syndrome"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndromes"[Title/Abstract]	9,407
6.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23,861
7.	Child[MeSH Terms]	1,749,533
8.	Infant, Newborn[MeSH Terms]	560,583
9.	Infant[MeSH Terms]	1,054,160
10.	Child, Preschool[MeSH Terms]	841,953
11.	Schools[MeSH Terms]	103,156
12.	Adolescent[MeSH Terms]	1,838,010

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

13.	baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR "pre school"[Title/Abstract] OR pediater*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR prematur*[Title/Abstract] OR "pre matur"[Title/Abstract] OR preterm*[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "pre-term"[Title/Abstract] OR nursery*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract]	2,284,922
14.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4,033,281
15.	#6 AND #14	9,551
16.	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	437,333
17.	#15 AND #16	97

**Note:** For the search in the Medline In-process database, no study design filters were used.

<b>Database name</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database (HTAD)	
<b>Search interface</b>	Onlinelibrary.wiley.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1898 to present	
<b>Search filters</b>	No filters were used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
1.	MeSH descriptor: [Adrenal Insufficiency] explode all trees	181
2.	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	43
3.	("adrenal cortex insufficiency" or "adrenal cortex atrophy"):ti,ab,kw	25
4.	((adrenal* or adrenocortic* or hypothalam*pituitary* or "hpaax?s" or "hpaax?s" or "hpa-ax?s" or cortisol) near/2 (insufficienc* or hypofunction or disorder* or failure* or dysfunction*)):ti,ab,kw	435
5.	(hypoadrenalism or "addison* disease"):ti,ab,kw	82
6.	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"] or "congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia" or "congenital adrenal hyperplasias" or [mh "Adrenogenital Syndrome"] or "adrenogenital syndrome" or "adrenogenital syndromes"	233
7.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	721
8.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	257
9.	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15,665
10.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,704
11.	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	85
12.	MeSH descriptor: [Schools] explode all trees	2,566
13.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	94,236
14.	(baby or babies or newborn* or neonat* or toddler* or child* or preschool* or schoolchild* or boy* or girl* or "pre school*" or pediater* or paediatr* or prematur* or "pre matur*" or	229,918

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	preterm* or "pre term*" or "pre-term*" or nursery* or teen* or adolescent* or infant* or school*):ti,ab,kw	
15.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	230,284
16.	#7 and #15	249
17.	#16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	11
18.	#16 in Other Reviews	2
19.	#16 in Trials	237
20.	#16 in Technology Assessments	3

**Note:** For the search in the Cochrane database "Cochrane Database of Systematic Review", "Database of Abstracts of Review of Effects", "Cochrane Central Register of Controlled Trials", "Health Technology Assessment Database", no study design filters were used.

### Hydrocortison

<b>Database name</b>	Medline and Embase	
<b>Search interface</b>	Embase.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1966 to present	
<b>Search filters</b>	Filters for randomized controlled trials/non-randomized controlled trials/observational studies <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
12.	'adrenal cortex insufficiency'/exp OR 'adrenal insufficiency'/exp OR 'addison disease'/exp OR 'adrenal cortex atrophy'/exp OR (((adrenal* OR adrenocortic* OR hypothalam*pituitary* OR 'hpa ax?s' OR 'hpaax?s' OR 'hpa-ax?s' OR cortisol) NEAR/2 (insufficienc* OR hypofunction OR disorder* OR failure* OR dysfunction*)):ab,ti) OR hypoadrenalism:ab,ti OR 'addison* disease':ab,ti	27,356
13.	'congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR 'congenital adrenal hyperplasias':ab,ti OR 'adrenogenital syndrome':ab,ti OR 'adrenogenital syndromes':ab,ti	9,661
14.	#1 OR #2	35,894
15.	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/exp OR ((randomi?ed NEAR/2 'controlled trial*'):ab,ti) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR rct:ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR 'allocated randomly':ab,ti OR random*:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR (((allocated OR assign*) NEAR/2 random):ab,ti) OR ((single NEXT/1 blind*):ab,ti) OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) OR (((treble OR triple) NEAR/3 blind*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'prospective study'/de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ab,ti OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	2,698,750

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

16.	'clinical study'/exp OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/exp) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8,627,583
17.	#4 OR #5	9,469,818
18.	#3 AND #6	18,303
19.	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it OR 'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) OR ((review:it OR 'review literature as topic'/exp OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/m) OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti)	11,451,586
20.	#7 NOT #8	8,182
21.	baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR newborn*:ab,ti OR neonat*:ab,ti OR toddler*:ab,ti OR child*:ab,ti OR preschool*:ab,ti OR schoolchild*:ab,ti OR boy*:ab,ti OR girl*:ab,ti OR 'pre school*':ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'pre matur*':ab,ti OR preterm*:ab,ti OR 'pre term*':ab,ti OR 'pre-term*':ab,ti OR nursery*:ab,ti OR 'child'/exp OR 'newborn'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool'/exp OR 'school'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'child'/syn OR 'newborn'/syn OR 'infant'/syn OR 'preschool'/syn OR 'school'/syn OR 'adolescent'/syn OR teen*:ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR infant*:ab,ti OR school*:ab,ti	8,528,183
22.	#9 AND #10	4,629

**Note:** <sup>a</sup>search filters were taken from the website: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> and additional terms were used to make filter more comprehensive.

<b>Database name</b>	Medline In-process	
<b>Search interface</b>	PubMed.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1940 to present	
<b>Search filters</b>	PubMed In-process filter was used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
18.	Adrenal Insufficiency[MeSH Terms]	11,796
19.	Addison Disease[MeSH Terms]	4,538
20.	hypoadrenalism[Title/Abstract] OR "addison* disease"[Title/Abstract]	628
21.	"adrenal cortex insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal cortex atrophy"[Title/Abstract] OR "adrenal insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenal disorder"[Title/Abstract] OR "adrenal failure"[Title/Abstract] OR "adrenal dysfunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* disorder"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* failure"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* dysfunction"[Title/Abstract] OR "hpa axis suppression"[Title/Abstract] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression"[Title/Abstract] OR "corticol insufficiency"[Title/Abstract] OR "cortisol hypofunction"[Title/Abstract] OR "cortisol disorder"[Title/Abstract] OR "cortisol failure"[Title/Abstract] OR "cortisol dysfunction"[Title/Abstract]	6,112

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

22.	"Adrenal Hyperplasia, Congenital"[Mesh] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital Adrenal Hyperplasia"[Title/Abstract] OR "Congenital Adrenal Hyperplasias"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndrome"[Mesh] OR "Adrenogenital Syndrome"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndromes"[Title/Abstract]	9,407
23.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23,861
24.	Child[MeSH Terms]	1,749,533
25.	Infant, Newborn[MeSH Terms]	560,583
26.	Infant[MeSH Terms]	1,054,160
27.	Child, Preschool[MeSH Terms]	841,953
28.	Schools[MeSH Terms]	103,156
29.	Adolescent[MeSH Terms]	1,838,010
30.	baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR "pre school"[Title/Abstract] OR pediater*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR prematur*[Title/Abstract] OR "pre matur"[Title/Abstract] OR preterm*[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "pre-term"[Title/Abstract] OR nursery*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract]	2,284,922
31.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4,033,281
32.	#6 AND #14	9,551
33.	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	437,333
34.	#15 AND #16	97

**Note:** For the search in the Medline In-process database, no study design filters were used.

<b>Database name</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database (HTAD)	
<b>Search interface</b>	Onlinelibrary.wiley.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1898 to present	
<b>Search filters</b>	No filters were used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
21.	MeSH descriptor: [Adrenal Insufficiency] explode all trees	181
22.	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	43
23.	("adrenal cortex insufficiency" or "adrenal cortex atrophy"):ti,ab,kw	25
24.	((adrenal* or adrenocortic* or hypothalam*pituitary* or "hpaax?s" or "hpaax?s" or "hpa-ax?s" or cortisol) near/2 (insufficienc* or hypofunction or disorder* or failure* or dysfunction*)):ti,ab,kw	435

25.	(hypoadrenalism or "addison* disease"):ti,ab,kw	82
26.	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"] or "congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia" or "congenital adrenal hyperplasias" or [mh "Adrenogenital Syndrome"] or "adrenogenital syndrome" or "adrenogenital syndromes"	233
27.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	721
28.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	257
29.	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15,665
30.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,704
31.	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	85
32.	MeSH descriptor: [Schools] explode all trees	2,566
33.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	94,236
34.	(baby or babies or newborn* or neonat* or toddler* or child* or preschool* or schoolchild* or boy* or girl* or "pre school*" or pediater* or paediatr* or prematur* or "pre matur*" or preterm* or "pre term*" or "pre-term*" or nursery* or teen* or adolescent* or infant* or school*):ti,ab,kw	229,918
35.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	230,284
36.	#7 and #15	249
37.	#16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	11
38.	#16 in Other Reviews	2
39.	#16 in Trials	237
40.	#16 in Technology Assessments	3

**Note:** For the search in the Cochrane database "Cochrane Database of Systematic Review", "Database of Abstracts of Review of Effects", "Cochrane Central Register of Controlled Trials", "Health Technology Assessment Database", no study design filters were used.

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Da für Alkindi® als zu bewertendes Arzneimittel keine RCTs identifiziert wurden, wurde an dieser Stelle darauf verzichtet eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit Alkindi® und Hydrocortison für indirekte Vergleiche durchzuführen.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierte vergleichende Studien****Alkindi**

<b>Database name</b>	Medline and Embase	
<b>Search interface</b>	Embase.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1966 to present	
<b>Search filters</b>	Filters for randomized controlled trials/non-randomized controlled trials/observational studies <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
23.	'adrenal cortex insufficiency'/exp OR 'adrenal insufficiency'/exp OR 'addison disease'/exp OR 'adrenal cortex atrophy'/exp OR (((adrenal* OR adrenocortic* OR hypothalam*pituitary* OR 'hpa ax?s' OR 'hpaax?s' OR 'hpa-ax?s' OR cortisol) NEAR/2 (insufficienc* OR hypofunction OR disorder* OR failure* OR dysfunction*)):ab,ti) OR hypoadrenalism:ab,ti OR 'addison* disease':ab,ti	27,356
24.	'congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR 'congenital adrenal hyperplasias':ab,ti OR 'adrenogenital syndrome':ab,ti OR 'adrenogenital syndromes':ab,ti	9,661
25.	#1 OR #2	35,894
26.	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/exp OR ((randomi?ed NEAR/2 'controlled trial*'):ab,ti) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR rct:ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR 'allocated randomly':ab,ti OR random*:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR (((allocated OR assign*) NEAR/2 random):ab,ti) OR ((single NEXT/1 blind*):ab,ti) OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) OR (((treble OR triple) NEAR/3 blind*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'prospective study'/de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ab,ti OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	2,698,750
27.	'clinical study'/exp OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/exp) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8,627,583
28.	#4 OR #5	9,469,818
29.	#3 AND #6	18,303

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

30.	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it OR 'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) OR ((review:it OR 'review literature as topic'/exp OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti))	11,451,586
31.	#7 NOT #8	8,182
32.	baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR newborn*:ab,ti OR neonat*:ab,ti OR toddler*:ab,ti OR child*:ab,ti OR preschool*:ab,ti OR schoolchild*:ab,ti OR boy*:ab,ti OR girl*:ab,ti OR 'pre school*':ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'pre matur*':ab,ti OR preterm*:ab,ti OR 'pre term*':ab,ti OR 'pre-term*':ab,ti OR nursery*:ab,ti OR 'child'/exp OR 'newborn'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool'/exp OR 'school'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'child'/syn OR 'newborn'/syn OR 'infant'/syn OR 'preschool'/syn OR 'school'/syn OR 'adolescent'/syn OR teen*:ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR infant*:ab,ti OR school*:ab,ti	8,528,183
33.	#9 AND #10	4,629

**Note:** <sup>a</sup>search filters were taken from the website: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> and additional terms were used to make filter more comprehensive.

<b>Database name</b>	Medline In-process	
<b>Search interface</b>	PubMed.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1940 to present	
<b>Search filters</b>	PubMed In-process filter was used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
35.	Adrenal Insufficiency[MeSH Terms]	11,796
36.	Addison Disease[MeSH Terms]	4,538
37.	hypoadrenalism[Title/Abstract] OR "addison* disease"[Title/Abstract]	628
38.	"adrenal cortex insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal cortex atrophy"[Title/Abstract] OR "adrenal insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenal disorder"[Title/Abstract] OR "adrenal failure"[Title/Abstract] OR "adrenal dysfunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* disorder"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* failure"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* dysfunction"[Title/Abstract] OR "hpa axis suppression"[Title/Abstract] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression"[Title/Abstract] OR "corticol insufficiency"[Title/Abstract] OR "cortisol hypofunction"[Title/Abstract] OR "cortisol disorder"[Title/Abstract] OR "cortisol failure"[Title/Abstract] OR "cortisol dysfunction"[Title/Abstract]	6,112
39.	"Adrenal Hyperplasia, Congenital"[Mesh] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital Adrenal Hyperplasia"[Title/Abstract] OR "Congenital Adrenal Hyperplasias"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndrome"[Mesh] OR "Adrenogenital Syndrome"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndromes"[Title/Abstract]	9,407
40.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23,861
41.	Child[MeSH Terms]	1,749,533
42.	Infant, Newborn[MeSH Terms]	560,583
43.	Infant[MeSH Terms]	1,054,160
44.	Child, Preschool[MeSH Terms]	841,953

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

45.	Schools[MeSH Terms]	103,156
46.	Adolescent[MeSH Terms]	1,838,010
47.	baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR "pre school"[Title/Abstract] OR pediatr*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR prematur*[Title/Abstract] OR "pre matur"[Title/Abstract] OR preterm*[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "pre-term"[Title/Abstract] OR nursery*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract]	2,284,922
48.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4,033,281
49.	#6 AND #14	9,551
50.	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	437,333
51.	#15 AND #16	97

**Note:** For the search in the Medline In-process database, no study design filters were used.

<b>Database name</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database (HTAD)	
<b>Search interface</b>	Onlinelibrary.wiley.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1898 to present	
<b>Search filters</b>	No filters were used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
41.	MeSH descriptor: [Adrenal Insufficiency] explode all trees	181
42.	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	43
43.	("adrenal cortex insufficiency" or "adrenal cortex atrophy"):ti,ab,kw	25
44.	((adrenal* or adrenocortic* or hypothalam*pituitary* or "hpaax?s" or "hpaax?s" or "hpaax?s" or cortisol) near/2 (insufficienc* or hypofunction or disorder* or failure* or dysfunction*)):ti,ab,kw	435
45.	(hypoadrenalism or "addison* disease"):ti,ab,kw	82
46.	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"] or "congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia" or "congenital adrenal hyperplasias" or [mh "Adrenogenital Syndrome"] or "adrenogenital syndrome" or "adrenogenital syndromes"	233
47.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	721
48.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	257
49.	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15,665
50.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,704
51.	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	85
52.	MeSH descriptor: [Schools] explode all trees	2,566

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

53.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	94,236
54.	(baby or babies or newborn* or neonat* or toddler* or child* or preschool* or schoolchild* or boy* or girl* or "pre school*" or pediater* or paediatr* or prematur* or "pre matur*" or preterm* or "pre term*" or "pre-term*" or nursery* or teen* or adolescent* or infant* or school*):ti,ab,kw	229,918
55.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	230,284
56.	#7 and #15	249
57.	#16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	11
58.	#16 in Other Reviews	2
59.	#16 in Trials	237
60.	#16 in Technology Assessments	3

**Note:** For the search in the Cochrane database "Cochrane Database of Systematic Review", "Database of Abstracts of Review of Effects", "Cochrane Central Register of Controlled Trials", "Health Technology Assessment Database", no study design filters were used.

### Hydrocortison

<b>Database name</b>	Medline and Embase		
<b>Search interface</b>	Embase.com		
<b>Date of search</b>	10/02/2018		
<b>Time segment</b>	1966 to present		
<b>Search filters</b>	Filters for randomized controlled trials/non-randomized controlled trials/observational studies <sup>a</sup>		
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>	
34.	'adrenal cortex insufficiency'/exp OR 'adrenal insufficiency'/exp OR 'addison disease'/exp OR 'adrenal cortex atrophy'/exp OR (((adrenal* OR adrenocortic* OR hypothalam*pituitary* OR 'hpa ax?s' OR 'hpaax?s' OR 'hpa-ax?s' OR cortisol) NEAR/2 (insufficienc* OR hypofunction OR disorder* OR failure* OR dysfunction*)):ab,ti) OR hypoadrenalism:ab,ti OR 'addison* disease':ab,ti	27,356	
35.	'congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR 'congenital adrenal hyperplasias':ab,ti OR 'adrenogenital syndrome':ab,ti OR 'adrenogenital syndromes':ab,ti	9,661	
36.	#1 OR #2	35,894	
37.	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/exp OR ((randomi?ed NEAR/2 'controlled trial*'):ab,ti) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR rct:ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR 'allocated randomly':ab,ti OR random*:ab,ti OR ((random NEAR/2	2,698,750	

	(alloca* OR assign*):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*):ab,ti) OR (((allocated OR assign*) NEAR/2 random):ab,ti) OR ((single NEXT/1 blind*):ab,ti) OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) OR (((treble OR triple) NEAR/3 blind*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'prospective study'/de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ab,ti OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	
38.	'clinical study'/exp OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/exp) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8,627,583
39.	#4 OR #5	9,469,818
40.	#3 AND #6	18,303
41.	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it OR 'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) OR ((review:it OR 'review literature as topic'/exp OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti))	11,451,586
42.	#7 NOT #8	8,182
43.	baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR newborn*:ab,ti OR neonat*:ab,ti OR toddler*:ab,ti OR child*:ab,ti OR preschool*:ab,ti OR schoolchild*:ab,ti OR boy*:ab,ti OR girl*:ab,ti OR 'pre school*':ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'pre matur*':ab,ti OR preterm*:ab,ti OR 'pre term*':ab,ti OR 'pre-term*':ab,ti OR nursery*:ab,ti OR 'child'/exp OR 'newborn'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool'/exp OR 'school'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'child'/syn OR 'newborn'/syn OR 'infant'/syn OR 'preschool'/syn OR 'school'/syn OR 'adolescent'/syn OR teen*:ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR infant*:ab,ti OR school*:ab,ti	8,528,183
44.	#9 AND #10	4,629

**Note:** <sup>a</sup>search filters were taken from the website: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> and additional terms were used to make filter more comprehensive.

<b>Database name</b>	Medline In-process	
<b>Search interface</b>	PubMed.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1940 to present	
<b>Search filters</b>	PubMed In-process filter was used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
52.	Adrenal Insufficiency[MeSH Terms]	11,796
53.	Addison Disease[MeSH Terms]	4,538
54.	hypoadrenalism[Title/Abstract] OR "addison* disease"[Title/Abstract]	628
55.	"adrenal cortex insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal cortex atrophy"[Title/Abstract] OR "adrenal insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenal disorder"[Title/Abstract] OR "adrenal failure"[Title/Abstract] OR "adrenal dysfunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* disorder"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* failure"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* dysfunction"[Title/Abstract]	6,112

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	OR "hpa axis suppression"[Title/Abstract] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression"[Title/Abstract] OR "corticol insufficiency"[Title/Abstract] OR "cortisol hypofunction"[Title/Abstract] OR "cortisol disorder"[Title/Abstract] OR "cortisol failure"[Title/Abstract] OR "cortisol dysfunction"[Title/Abstract]	
56.	"Adrenal Hyperplasia, Congenital"[Mesh] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital Adrenal Hyperplasia"[Title/Abstract] OR "Congenital Adrenal Hyperplasias"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndrome"[Mesh] OR "Adrenogenital Syndrome"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndromes"[Title/Abstract]	9,407
57.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23,861
58.	Child[MeSH Terms]	1,749,533
59.	Infant, Newborn[MeSH Terms]	560,583
60.	Infant[MeSH Terms]	1,054,160
61.	Child, Preschool[MeSH Terms]	841,953
62.	Schools[MeSH Terms]	103,156
63.	Adolescent[MeSH Terms]	1,838,010
64.	baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR "pre school"[Title/Abstract] OR pediater*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR prematur*[Title/Abstract] OR "pre matur"[Title/Abstract] OR preterm*[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "pre-term"[Title/Abstract] OR nursery*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract]	2,284,922
65.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4,033,281
66.	#6 AND #14	9,551
67.	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	437,333
68.	#15 AND #16	97

**Note:** For the search in the Medline In-process database, no study design filters were used.

<b>Database name</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database (HTAD)	
<b>Search interface</b>	Onlinelibrary.wiley.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1898 to present	
<b>Search filters</b>	No filters were used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
61.	MeSH descriptor: [Adrenal Insufficiency] explode all trees	181
62.	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	43
63.	("adrenal cortex insufficiency" or "adrenal cortex atrophy"):ti,ab,kw	25
64.	((adrenal* or adrenocortic* or hypothalam*pituitary* or "hpaax?s" or "hpaax?s" or "hpa-ax?s" or cortisol) near/2 (insufficienc* or hypofunction or disorder* or failure* or dysfunction*)):ti,ab,kw	435
65.	(hypoadrenalism or "addison* disease"):ti,ab,kw	82

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

66.	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"] or "congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia" or "congenital adrenal hyperplasias" or [mh "Adrenogenital Syndrome"] or "adrenogenital syndrome" or "adrenogenital syndromes"	233
67.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	721
68.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	257
69.	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15,665
70.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,704
71.	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	85
72.	MeSH descriptor: [Schools] explode all trees	2,566
73.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	94,236
74.	(baby or babies or newborn* or neonat* or toddler* or child* or preschool* or schoolchild* or boy* or girl* or "pre school*" or pediater* or paediatr* or prematur* or "pre matur*" or preterm* or "pre term*" or "pre-term*" or nursery* or teen* or adolescent* or infant* or school*):ti,ab,kw	229,918
75.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	230,284
76.	#7 and #15	249
77.	#16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	11
78.	#16 in Other Reviews	2
79.	#16 in Trials	237
80.	#16 in Technology Assessments	3

**Note:** For the search in the Cochrane database "Cochrane Database of Systematic Review", "Database of Abstracts of Review of Effects", "Cochrane Central Register of Controlled Trials", "Health Technology Assessment Database", no study design filters were used.

## Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

### Alkindi

<b>Database name</b>	Medline and Embase		
<b>Search interface</b>	Embase.com		
<b>Date of search</b>	10/02/2018		
<b>Time segment</b>	1966 to present		
<b>Search filters</b>	Filters for randomized controlled trials/non-randomized controlled trials/observational studies <sup>a</sup>		
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>	
45.	'adrenal cortex insufficiency'/exp OR 'adrenal insufficiency'/exp OR 'addison disease'/exp OR 'adrenal cortex atrophy'/exp OR (((adrenal* OR adrenocortic* OR hypothalam*pituitary* OR 'hpa ax?s' OR 'hpaax?s' OR 'hpa-ax?s' OR cortisol) NEAR/2 (insufficienc* OR hypofunction OR disorder* OR failure* OR dysfunction*)):ab,ti OR hypoadrenalism:ab,ti OR 'addison* disease':ab,ti	27,356	

46.	'congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR 'congenital adrenal hyperplasias':ab,ti OR 'adrenogenital syndrome':ab,ti OR 'adrenogenital syndromes':ab,ti	9,661
47.	#1 OR #2	35,894
48.	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/exp OR ((randomi?ed NEAR/2 'controlled trial*'):ab,ti) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR rct:ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR 'allocated randomly':ab,ti OR random*:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR (((allocated OR assign*) NEAR/2 random):ab,ti) OR ((single NEXT/1 blind*):ab,ti) OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) OR (((treble OR triple) NEAR/3 blind*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'prospective study'/de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ab,ti OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	2,698,750
49.	'clinical study'/exp OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/exp) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8,627,583
50.	#4 OR #5	9,469,818
51.	#3 AND #6	18,303
52.	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it OR 'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) OR ((review:it OR 'review literature as topic'/exp OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti))	11,451,586
53.	#7 NOT #8	8,182
54.	baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR newborn*:ab,ti OR neonat*:ab,ti OR toddler*:ab,ti OR child*:ab,ti OR preschool*:ab,ti OR schoolchild*:ab,ti OR boy*:ab,ti OR girl*:ab,ti OR 'pre school*':ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'pre matur*':ab,ti OR preterm*:ab,ti OR 'pre term*':ab,ti OR 'pre-term*':ab,ti OR nursery*:ab,ti OR 'child'/exp OR 'newborn'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool'/exp OR 'school'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'child'/syn OR 'newborn'/syn OR 'infant'/syn OR 'preschool'/syn OR 'school'/syn OR 'adolescent'/syn OR teen*:ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR infant*:ab,ti OR school*:ab,ti	8,528,183
55.	#9 AND #10	4,629

**Note:** <sup>a</sup>search filters were taken from the website: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> and additional terms were used to make filter more comprehensive.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Database name</b>	Medline In-process	
<b>Search interface</b>	PubMed.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1940 to present	
<b>Search filters</b>	PubMed In-process filter was used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
69.	Adrenal Insufficiency[MeSH Terms]	11,796
70.	Addison Disease[MeSH Terms]	4,538
71.	hypoadrenalism[Title/Abstract] OR "addison* disease"[Title/Abstract]	628
72.	"adrenal cortex insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal cortex atrophy"[Title/Abstract] OR "adrenal insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenal disorder"[Title/Abstract] OR "adrenal failure"[Title/Abstract] OR "adrenal dysfunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* disorder"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* failure"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* dysfunction"[Title/Abstract] OR "hpa axis suppression"[Title/Abstract] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression"[Title/Abstract] OR "corticol insufficiency"[Title/Abstract] OR "cortisol hypofunction"[Title/Abstract] OR "cortisol disorder"[Title/Abstract] OR "cortisol failure"[Title/Abstract] OR "cortisol dysfunction"[Title/Abstract]	6,112
73.	"Adrenal Hyperplasia, Congenital"[Mesh] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital Adrenal Hyperplasia"[Title/Abstract] OR "Congenital Adrenal Hyperplasias"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndrome"[Mesh] OR "Adrenogenital Syndrome"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndromes"[Title/Abstract]	9,407
74.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23,861
75.	Child[MeSH Terms]	1,749,533
76.	Infant, Newborn[MeSH Terms]	560,583
77.	Infant[MeSH Terms]	1,054,160
78.	Child, Preschool[MeSH Terms]	841,953
79.	Schools[MeSH Terms]	103,156
80.	Adolescent[MeSH Terms]	1,838,010
81.	baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR "pre school"[Title/Abstract] OR pediater*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR prematur*[Title/Abstract] OR "pre matur"[Title/Abstract] OR preterm*[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "pre-term"[Title/Abstract] OR nursery*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract]	2,284,922
82.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4,033,281
83.	#6 AND #14	9,551
84.	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	437,333
85.	#15 AND #16	97

**Note:** For the search in the Medline In-process database, no study design filters were used.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Database name</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database (HTAD)	
<b>Search interface</b>	Onlinelibrary.wiley.com	
<b>Date of search</b>	01/02/2018	
<b>Time segment</b>	1898 to present	
<b>Search filters</b>	No filters were used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
81.	MeSH descriptor: [Adrenal Insufficiency] explode all trees	181
82.	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	43
83.	("adrenal cortex insufficiency" or "adrenal cortex atrophy"):ti,ab,kw	25
84.	((adrenal* or adrenocortic* or hypothalam*pituitary* or "hpaax?s" or "hpaax?s" or "hpaax?s" or cortisol) near/2 (insufficienc* or hypofunction or disorder* or failure* or dysfunction*)):ti,ab,kw	435
85.	(hypoadrenalism or "addison* disease"):ti,ab,kw	82
86.	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"] or "congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia" or "congenital adrenal hyperplasias" or [mh "Adrenogenital Syndrome"] or "adrenogenital syndrome" or "adrenogenital syndromes"	233
87.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	721
88.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	257
89.	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15,665
90.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,704
91.	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	85
92.	MeSH descriptor: [Schools] explode all trees	2,566
93.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	94,236
94.	(baby or babies or newborn* or neonat* or toddler* or child* or preschool* or schoolchild* or boy* or girl* or "pre school*" or pediatr* or paediatr* or prematur* or "pre matur*" or preterm* or "pre term*" or "pre-term*" or nursery* or teen* or adolescent* or infant* or school*):ti,ab,kw	229,918
95.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	230,284
96.	#7 and #15	249
97.	#16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	11
98.	#16 in Other Reviews	2
99.	#16 in Trials	237
100.	#16 in Technology Assessments	3

**Note:** For the search in the Cochrane database "Cochrane Database of Systematic Review", "Database of Abstracts of Review of Effects", "Cochrane Central Register of Controlled Trials", "Health Technology Assessment Database", no study design filters were used.

**Hydrocortison**

<b>Database name</b>	Medline and Embase	
<b>Search interface</b>	Embase.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1966 to present	
<b>Search filters</b>	Filters for randomized controlled trials/non-randomized controlled trials/observational studies <sup>a</sup>	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
56.	'adrenal cortex insufficiency'/exp OR 'adrenal insufficiency'/exp OR 'addison disease'/exp OR 'adrenal cortex atrophy'/exp OR (((adrenal* OR adrenocortic* OR hypothalam*pituitary* OR 'hpa ax?s' OR 'hpaax?s' OR 'hpa-ax?s' OR cortisol) NEAR/2 (insufficienc* OR hypofunction OR disorder* OR failure* OR dysfunction*)):ab,ti) OR hypoadrenalism:ab,ti OR 'addison* disease':ab,ti	27,356
57.	'congenital adrenal hyperplasia'/exp OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency' OR 'congenital adrenal hyperplasia':ab,ti OR 'congenital adrenal hyperplasias':ab,ti OR 'adrenogenital syndrome':ab,ti OR 'adrenogenital syndromes':ab,ti	9,661
58.	#1 OR #2	35,894
59.	('clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/exp OR ((randomi?ed NEAR/2 'controlled trial*'):ab,ti) OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR rct:ab,ti OR 'random allocation':ab,ti OR 'randomly allocated':ab,ti OR 'allocated randomly':ab,ti OR random*:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR (((allocated OR assign*) NEAR/2 random):ab,ti) OR ((single NEXT/1 blind*):ab,ti) OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti) OR (((treble OR triple) NEAR/3 blind*):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'prospective study'/de) NOT ('case study'/de OR 'case report':ab,ti OR 'abstract report'/de OR 'letter'/de)	2,698,750
60.	'clinical study'/exp OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/exp) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic* NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	8,627,583
61.	#4 OR #5	9,469,818
62.	#3 AND #6	18,303
63.	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR 'editorial':it OR 'letter':it OR 'note':it OR 'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)) OR ((review:it OR 'review literature as topic'/exp OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic	11,451,586

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti))	
64.	#7 NOT #8	8,182
65.	baby:ab,ti OR babies:ab,ti OR newborn*:ab,ti OR neonat*:ab,ti OR toddler*:ab,ti OR child*:ab,ti OR preschool*:ab,ti OR schoolchild*:ab,ti OR boy*:ab,ti OR girl*:ab,ti OR 'pre school*':ab,ti OR pediatr*:ab,ti OR paediatr*:ab,ti OR prematur*:ab,ti OR 'pre matur*':ab,ti OR preterm*:ab,ti OR 'pre term*':ab,ti OR 'pre-term*':ab,ti OR nursery*:ab,ti OR 'child'/exp OR 'newborn'/exp OR 'infant'/exp OR 'preschool'/exp OR 'school'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'child'/syn OR 'newborn'/syn OR 'infant'/syn OR 'preschool'/syn OR 'school'/syn OR 'adolescent'/syn OR teen*:ab,ti OR adolescent*:ab,ti OR infant*:ab,ti OR school*:ab,ti	8,528,183
66.	#9 AND #10	4,629

**Note:** <sup>a</sup>search filters were taken from the website: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html> and additional terms were used to make filter more comprehensive.

<b>Database name</b>	Medline In-process	
<b>Search interface</b>	PubMed.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1940 to present	
<b>Search filters</b>	PubMed In-process filter was used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
86.	Adrenal Insufficiency[MeSH Terms]	11,796
87.	Addison Disease[MeSH Terms]	4,538
88.	hypoadrenalism[Title/Abstract] OR "addison* disease"[Title/Abstract]	628
89.	"adrenal cortex insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal cortex atrophy"[Title/Abstract] OR "adrenal insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenal hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenal disorder"[Title/Abstract] OR "adrenal failure"[Title/Abstract] OR "adrenal dysfunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* insufficiency"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* hypofunction"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* disorder"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* failure"[Title/Abstract] OR "adrenocortic* dysfunction"[Title/Abstract] OR "hpa axis suppression"[Title/Abstract] OR "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression"[Title/Abstract] OR "corticol insufficiency"[Title/Abstract] OR "cortisol hypofunction"[Title/Abstract] OR "cortisol disorder"[Title/Abstract] OR "cortisol failure"[Title/Abstract] OR "cortisol dysfunction"[Title/Abstract]	6,112
90.	"Adrenal Hyperplasia, Congenital"[Mesh] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital adrenal hyperplasia due to 11-Beta-hydroxylase deficiency"[Supplementary Concept] OR "Congenital Adrenal Hyperplasia"[Title/Abstract] OR "Congenital Adrenal Hyperplasias"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndrome"[Mesh] OR "Adrenogenital Syndrome"[Title/Abstract] OR "Adrenogenital Syndromes"[Title/Abstract]	9,407
91.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	23,861
92.	Child[MeSH Terms]	1,749,533
93.	Infant, Newborn[MeSH Terms]	560,583
94.	Infant[MeSH Terms]	1,054,160
95.	Child, Preschool[MeSH Terms]	841,953
96.	Schools[MeSH Terms]	103,156
97.	Adolescent[MeSH Terms]	1,838,010

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

98.	baby[Title/Abstract] OR babies[Title/Abstract] OR newborn*[Title/Abstract] OR neonat*[Title/Abstract] OR toddler*[Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] OR preschool*[Title/Abstract] OR schoolchild*[Title/Abstract] OR boy*[Title/Abstract] OR girl*[Title/Abstract] OR "pre school"[Title/Abstract] OR pediater*[Title/Abstract] OR paediatr*[Title/Abstract] OR prematur*[Title/Abstract] OR "pre matur"[Title/Abstract] OR preterm*[Title/Abstract] OR "pre term"[Title/Abstract] OR "pre-term"[Title/Abstract] OR nursery*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR adolescent*[Title/Abstract] OR infant*[Title/Abstract] OR school*[Title/Abstract]	2,284,922
99.	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4,033,281
100.	#6 AND #14	9,551
101.	(publisher[sb] NOT pubstatusnihms NOT pubstatuspmcsd NOT pmcbook) OR (pubstatusaheadofprint)	437,333
102.	#15 AND #16	97

**Note:** For the search in the Medline In-process database, no study design filters were used.

<b>Database name</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effect (DARE), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Health Technology Assessment Database (HTAD)	
<b>Search interface</b>	Onlinelibrary.wiley.com	
<b>Date of search</b>	10/02/2018	
<b>Time segment</b>	1898 to present	
<b>Search filters</b>	No filters were used	
<b>#</b>	<b>Searches</b>	<b>Result</b>
101.	MeSH descriptor: [Adrenal Insufficiency] explode all trees	181
102.	MeSH descriptor: [Addison Disease] explode all trees	43
103.	("adrenal cortex insufficiency" or "adrenal cortex atrophy"):ti,ab,kw	25
104.	((adrenal* or adrenocortic* or hypothalam*pituitary* or "hpaax?s" or "hpaax?s" or "hpaax?s" or cortisol) near/2 (insufficienc* or hypofunction or disorder* or failure* or dysfunction*)):ti,ab,kw	435
105.	(hypoadrenalism or "addison* disease"):ti,ab,kw	82
106.	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"] or "congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta-hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11betahydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia due to 11 beta hydroxylase deficiency" or "congenital adrenal hyperplasia" or "congenital adrenal hyperplasias" or [mh "Adrenogenital Syndrome"] or "adrenogenital syndrome" or "adrenogenital syndromes"	233
107.	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	721
108.	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	257
109.	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all trees	15,665
110.	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	15,704
111.	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	85
112.	MeSH descriptor: [Schools] explode all trees	2,566
113.	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	94,236
114.	(baby or babies or newborn* or neonat* or toddler* or child* or preschool* or schoolchild* or boy* or girl* or "pre school*" or pediater* or paediatr* or prematur* or "pre matur*" or	229,918

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	preterm* or "pre term*" or "pre-term*" or nursery* or teen* or adolescent* or infant* or school*):ti,ab,kw	
115.	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	230,284
116.	#7 and #15	249
117.	#16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	11
118.	#16 in Other Reviews	2
119.	#16 in Trials	237
120.	#16 in Technology Assessments	3

**Note:** For the search in the Cochrane database "Cochrane Database of Systematic Review", "Database of Abstracts of Review of Effects", "Cochrane Central Register of Controlled Trials", "Health Technology Assessment Database", no study design filters were used.

**Anhang B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Alkindi**

<b>Trials register</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internet address</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by Child filter.
<b>Hits</b>	89
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	89
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-34 [2]

<b>Trials register</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internet address</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by Adolescent, Children, In-Utero, Infant and Toddler, Newborn, Preterm new born infants, Under 18.
<b>Hits</b>	17
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	17
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-35 [2]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Trials register</b>	PharmNet.Bund
<b>Internet address</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	"congenital adrenal hyperplasia"[Medical condition] OR CAH[Medical condition] OR "congenital adrenal"[Medical condition] OR "adrenal insufficiency"[Medical condition] OR "adrenal insufficiencies"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiency"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiencies"[Medical condition] OR Addison[Medical condition] OR Alkindi[Active substance] OR Infacort[Active substance] Above terms were limited by under eighteen filter.
<b>Hits</b>	3
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	3
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-36 [2]

<b>Trials register</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internet address</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	(congenital adrenal hyperplasia OR CAH OR congenital adrenal OR adrenal insufficiency OR adrenal insufficiencies OR adrenocortical insufficiency OR adrenocortical insufficiencies OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by clinical trials in Children.
<b>Hits</b>	182 records for 160 trials
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	160
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-37 [2]

### Hydrocortison

<b>Trials register</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internet address</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison) Above terms were limited by Child filter.
<b>Hits</b>	89
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	89
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-34 [3]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Trials register</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internet address</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison) Above terms were limited by Adolescent, Children, In-Utero, Infant and Toddler, Newborn, Preterm new born infants, Under 18.
<b>Hits</b>	17
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	17
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-35 [3]

<b>Trials register</b>	PharmNet.Bund
<b>Internet address</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	"congenital adrenal hyperplasia"[Medical condition] OR CAH[Medical condition] OR "congenital adrenal"[Medical condition] OR "adrenal insufficiency"[Medical condition] OR "adrenal insufficiencies"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiency"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiencies"[Medical condition] OR Addison[Medical condition] Above terms were limited by under eighteen filter.
<b>Hits</b>	3
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	3
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-36 [3]

<b>Trials register</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internet address</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	(congenital adrenal hyperplasia OR CAH OR congenital adrenal OR adrenal insufficiency OR adrenal insufficiencies OR adrenocortical insufficiency OR adrenocortical insufficiencies OR Addison) Above terms were limited by clinical trials in Children.
<b>Hits</b>	182 records for 160 trials
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	160
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-37 [3]

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Da für Alkindi® als zu bewertendes Arzneimittel keine RCTs identifiziert wurden, wurde an dieser Stelle darauf verzichtet eine Suche nach RCTs mit Alkindi® oder Hydrocortison für indirekte Vergleiche durchzuführen.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien****Alkindi**

<b>Trials register</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internet address</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by Child filter.
<b>Hits</b>	89
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	89
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-38 [2]

<b>Trials register</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internet address</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by Adolescent, Children, In-Utero, Infant and Toddler, Newborn, Preterm new born infants, Under 18.
<b>Hits</b>	17
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	17
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-39 [2]

<b>Trials register</b>	PharmNet.Bund
<b>Internet address</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	"congenital adrenal hyperplasia"[Medical condition] OR CAH[Medical condition] OR "congenital adrenal"[Medical condition] OR "adrenal insufficiency"[Medical condition] OR "adrenal insufficiencies"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiency"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiencies"[Medical condition] OR Addison[Medical condition] OR Alkindi[Active substance] OR Infacort[Active substance] Above terms were limited by under eighteen filter.
<b>Hits</b>	3
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	3
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-40 [2]

<b>Trials register</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internet address</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Search strategy</b>	(congenital adrenal hyperplasia OR CAH OR congenital adrenal OR adrenal insufficiency OR adrenal insufficiencies OR adrenocortical insufficiency OR adrenocortical insufficiencies OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by clinical trials in Children.
<b>Hits</b>	182 records for 160 trials
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	160
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-41 [2]

### Hydrocortison

<b>Trials register</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internet address</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison) Above terms were limited by Child filter.
<b>Hits</b>	89
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	89
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-38 [3]

<b>Trials register</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internet address</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison) Above terms were limited by Adolescent, Children, In-Utero, Infant and Toddler, Newborn, Preterm new born infants, Under 18.
<b>Hits</b>	17
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	17
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-39 [3]

<b>Trials register</b>	PharmNet.Bund
<b>Internet address</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	"congenital adrenal hyperplasia"[Medical condition] OR CAH[Medical condition] OR "congenital adrenal"[Medical condition] OR "adrenal insufficiency"[Medical condition] OR "adrenal insufficiencies"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiency"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiencies"[Medical condition] OR Addison[Medical condition] Above terms were limited by under eighteen filter.
<b>Hits</b>	3

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	3
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-40 [3]

<b>Trials register</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internet address</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	(congenital adrenal hyperplasia OR CAH OR congenital adrenal OR adrenal insufficiency OR adrenal insufficiencies OR adrenocortical insufficiency OR adrenocortical insufficiencies OR Addison) Above terms were limited by clinical trials in Children.
<b>Hits</b>	182 records for 160 trials
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	160
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-41 [3]

## Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

### Alkindi

<b>Trials register</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internet address</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by Child filter.
<b>Hits</b>	89
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	87
<b>Inclusion</b>	2

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-42, and the list of included studies is presented in Table 4-6 [2]

<b>Trials register</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internet address</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by Adolescent, Children, In-Utero, Infant and Toddler, Newborn, Preterm new born infants, Under 18.
<b>Hits</b>	17
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	15
<b>Inclusion</b>	2

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-43, and the list of included studies is presented in Table 4-6 [2]

<b>Trials register</b>	PharmNet.Bund
<b>Internet address</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	"congenital adrenal hyperplasia"[Medical condition] OR CAH[Medical condition] OR "congenital adrenal"[Medical condition] OR "adrenal insufficiency"[Medical condition] OR "adrenal insufficiencies"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiency"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiencies"[Medical condition] OR Addison[Medical condition] OR Alkindi[Active substance] OR Infacort[Active substance] Above terms were limited by under eighteen filter.
<b>Hits</b>	3
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	1
<b>Inclusion</b>	2

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-44, and the list of included studies is presented in Table 4-6 [2]

<b>Trials register</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internet address</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	(congenital adrenal hyperplasia OR CAH OR congenital adrenal OR adrenal insufficiency OR adrenal insufficiencies OR adrenocortical insufficiency OR adrenocortical insufficiencies OR Addison OR Alkindi OR Infacort) Above terms were limited by clinical trials in Children.
<b>Hits</b>	182 records for 160 trials
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	156
<b>Inclusion</b>	4

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-45, and the list of included studies is presented in Table 4-6 [2]

**Hydrocortison**

<b>Trials register</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internet address</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/">https://clinicaltrials.gov/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison) Above terms were limited by Child filter.
<b>Hits</b>	89
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	89
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-42 [3]

<b>Trials register</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internet address</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	("congenital adrenal hyperplasia" OR CAH OR "congenital adrenal" OR "adrenal insufficiency" OR "adrenal insufficiencies" OR "adrenocortical insufficiency" OR "adrenocortical insufficiencies" OR Addison) Above terms were limited by Adolescent, Children, In-Utero, Infant and Toddler, Newborn, Preterm new born infants, Under 18.
<b>Hits</b>	17
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	17
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-43 [3]

<b>Trials register</b>	PharmNet.Bund
<b>Internet address</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018
<b>Search strategy</b>	"congenital adrenal hyperplasia"[Medical condition] OR CAH[Medical condition] OR "congenital adrenal"[Medical condition] OR "adrenal insufficiency"[Medical condition] OR "adrenal insufficiencies"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiency"[Medical condition] OR "adrenocortical insufficiencies"[Medical condition] OR Addison[Medical condition] Above terms were limited by under eighteen filter.
<b>Hits</b>	3
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	3
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-44 [3]

<b>Trials register</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO ICTRP)
<b>Internet address</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Date of search</b>	10 February 2018

<b>Search strategy</b>	(congenital adrenal hyperplasia OR CAH OR congenital adrenal OR adrenal insufficiency OR adrenal insufficiencies OR adrenocortical insufficiency OR adrenocortical insufficiencies OR Addison) Above terms were limited by clinical trials in Children.
<b>Hits</b>	182 records for 160 trials
<b>Obvious violation of inclusion criteria</b>	160
<b>Inclusion</b>	0

The list of excluded studies with reasons for exclusion is presented in Table 4-45 [3]

**Anhang C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

Insgesamt wurden 579 Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison identifiziert und im Volltext gesichtet. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und der Vereinfachung wird in Anhang 4-C auf eine Darstellung von allen im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien verzichtet. Eine tabellarische Zusammenstellung von allen identifizierten, im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist in den Anhängen 4-C1 bis 4-C4 für Alkindi [2] und Hydrocortison [3] enthalten.

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® identifiziert. Eine Liste von allen im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-C1 von Referenz 2 (Seite 43) enthalten [2].

Eine Liste von allen identifizierten und im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist in Anhang 4-C1 von Referenz 3 (S 46) enthalten [3].

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Da für Alkindi® als zu bewertendes Arzneimittel keine RCTs identifiziert wurden, wurde an dieser Stelle darauf verzichtet eine Suche in Studienregistern nach RCTs mit Alkindi® oder Hydrocortison für indirekte Vergleiche durchzuführen.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierte vergleichende Studien**

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® identifiziert. Eine Liste von allen im Volltext gesichteten Studien ist in Anhang 4-C3 von Referenz 2 (Seite 224) enthalten [2].

Eine Liste von allen identifizierten und im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist in Anhang 4-C3 von Referenz 3 (S 226) enthalten [3].

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurden zwei Studien mit vier Publikationen identifiziert. Beide Studien sind identisch mit den beiden klinischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 und werden in

der Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Liste von allen im Volltext gesichteten Studien ist in Anhang 4-C4 von Referenz 2 (S 405) enthalten [2].

Eine Liste von allen identifizierten und im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist in Anhang 4-C4 von Referenz 3 (S 405) enthalten [3].

**Anhang D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

*Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

Wie zuvor in Appendix 4-C wird aus Gründen der Übersichtlichkeit und der Vereinfachung in Anhang 4-D auf eine Darstellung von allen im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien verzichtet. Eine tabellarische Zusammenstellung von allen identifizierten, im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist in den Anhängen 4-C1 bis 4-C4 für Alkindi [2] und Hydrocortison [3] enthalten.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® identifiziert. Eine Liste von allen gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D1 von Referenz 2 (S 586) enthalten [2].

Eine Liste von allen identifizierten und im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist in Anhang 4-D1 von Referenz 3 (S 577) enthalten [3].

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Da für Alkindi® als zu bewertendes Arzneimittel keine RCTs identifiziert wurden, wurde an dieser Stelle darauf verzichtet eine Suche in Studienregistern nach RCTs mit Alkindi® oder Hydrocortison für indirekte Vergleiche durchzuführen.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Alkindi® identifiziert. Eine Liste von allen gesichteten und ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D3 von Referenz 2 (S 629) enthalten [2].

Eine Liste von allen identifizierten und im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist in Anhang 4-D3 von Referenz 3 (S 620) enthalten [3].

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurden zwei Studien mit Alkindi® identifiziert. Beide Studien sind identisch mit den beiden klinischen Studien Infacort 003 und Infacort 004 und werden in der

Nutzenbewertung berücksichtigt. Eine Liste von allen im Volltext gesichteten Studien ist in Anhang 4-D4 von Referenz 2 (S 672) enthalten [2].

Eine Liste von allen identifizierten und im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit dem aktiven Wirkstoff Hydrocortison ist in Anhang 4-D4 von Referenz 3 (S 683) enthalten [3].

**Anhang E: Methodik der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabell 4-89 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Es wurden keine indirekten Vergleiche mit RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Ebenso wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

In Anhang 4-E werden Studien aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel berücksichtigt. Die Extraktion der entsprechenden eingeschlossenen Studien in den nachfolgenden Tabellen zu Anhang 4-E erfolgte nach TREND 2004. Die Anwendung des TREND-Statements zur Beschreibung des Studiendesigns und der Studienmethodik ist an dieser Stelle angezeigt, da zur Bewertung des Nutzens- und Zusatznutzens von Alkindi® nur einarmige Studien vorliegen.

Anzumerken ist, dass sich die Vorgaben zur Extraktion der Studiencharakteristika nach TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design*) nicht komplett mit den nach CONSORT geforderten ITEMS in der Dossievorlage decken.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Infacort 003 (NCT02720952) - nach TREND

*A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency*

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>• Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen</li> </ul>	<u>Rationale</u> Langjährige Behandlungserfahrungen mit Hydrocortison bestätigen, dass individuell hergestellte orale Hydrocortison Formulierungen nicht zweckmäßig sind, um eine angemessene, kontinuierliche und sichere Behandlung von pädiatrischen Patienten zu gewährleisten.  <u>Hintergrund</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Individuell hergestellte Formulierungen zur oralen Verabreichung von Hydrocortison zeigen große Schwankungen hinsichtlich der Wirkstoffverteilung und der tatsächlich verabreichten Wirkstoffmenge. Auch schmecken individuell hergestellte orale Formulierungen sehr bitter, wenn für ihre Herstellung verfügbare Hydrocortison-tabletten zur Verwendung mit erwachsenen Patienten verwendet werden. Dies führt besonders bei pädiatrischen Patienten zu weiteren Dosierungsproblemen, einer eingeschränkten Einhaltung des Behandlungsplanes und als Folge unzureichende Wirksamkeit und Sicherheit. Hieraus folgt die Notwendigkeit, geeignete pädiatrische Formulierungen zu entwickeln und zu verordnen.</p> <p><u>Studie</u></p> <p>Ziel der Studie NCT02720952 (Infacort 003) war der Nachweis einer signifikanten Hydrocortisonabsorption aus der verwendeten oralen Alkindi® Präparation sowie die Untersuchung der Sicherheit, Tolerierbarkeit und Schmackhaftigkeit der verwendeten Formulierung.</p> <p>Die klinische Studie Infacort 003 umfasst die geplante Beurteilung der klinischen Parameter bei Patienten &lt;6 Jahre mit adrenaler Insuffizienz Das Studienprotokoll berücksichtigt einen mit der EMA vereinbarten pädiatrischen Investigationsplan (PIP; EMEA-001283-PIP01-12)</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> <li>• Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>• Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p>Es handelt sich um eine monozentrische Phase III Studie, die in einem Studienzentrum in Berlin (Deutschland) durchgeführt wurde.</p> <p>Alle 24 in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten eine einmalige Gabe von Alkindi® zum Studienvisit 2 am Studientag 1 gefolgt von einer Folgevisite im Krankenhaus (Studientage 2 bis 4) sowie einer telefonischen Visite (Studientage 8 bis 11).</p> <p>Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten patientenindividuell dossiertes Alkindi® unter Anwendung der Wirkstärken 0,5mg, 1,0mg, 2,0mg und 5,0mg</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männliche und weibliche Kinder &lt;6 Jahre</li> <li>- Adrenale Insuffizienz, bestätigt durch einen unzureichenden Cortisolspiegel in der Regel in Verbindung mit weiteren Untersuchungen</li> <li>- Verabreichung einer angemessenen adrenokortikalen Ersatztherapie (Hydrocortison mit/ohne Fludrocortison)</li> <li>- Adäquater Flüssigkeits- und Ernährungszustand</li> <li>- sowie</li> <li>- Fähigkeit von Eltern/Pflegepersonal, das Studienziel und die Studienanforderungen der Studie zu erfassen</li> <li>- Verstandene und unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie entsprechend AMG §40 (1) 3b</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinisch manifeste adrenale Insuffizienz (adrenale Krise)</li> <li>- Unfähigkeit zur Einnahme einer oralen Therapie</li> <li>- Bestehende Begleitmedikationen mit Ausnahme von Therapien zur Behandlung von adrenaler Insuffizienz, Vitamin D, Fluorid, Thyroxin und Wachstumshormonen</li> <li>- Klinische Anzeichen einer akuten Infektion oder Fieber am Studientag 1</li> <li>- Jeder medizinische oder chirurgische Umstand, der nach Ansicht der Prüfarzte die Patienten bei Teilnahme an der klinischen Studie einem gesundheitlichen Risiko ausgesetzt hätte</li> <li>- Studienteilnehmer in Abhängigkeitsverhältnis zum Sponsor der Studie</li> <li>- Eltern/Pflegepersonal der Patienten sind nicht in der Lage bzw. nicht bereit, in die Studie einzuwilligen und zur Weitergabe von pseudorandomisierten medizinischen Daten zu Studienzwecken</li> </ul>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p><b><u>Studiendauer:</u></b></p> <p>Erste Studienvisite: 11. März 2015  Studienende/<i>Last Visit Last Patient</i> (LVLP): 20. Mai 2016</p> <p><b><u>Rationale für die Wahl der Dosierung und Verabreichung:</u></b></p> <p>Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt von Studienvisit 2 eine einmalige Gabe von Alindi®; die Verabreichung erfolgte oral. Aktive Vergleichsmedikation oder Placebo wurden nicht verabreicht.</p> <p>Die verabreichte Dosierung von Alkindi® wurde patientenindividuell festgelegt und entsprach der Hydrocortisondosierung, die die Patienten routinemäßig außerhalb der Studie erhielten unter Anwendung der Wirkstärken 0,5mg, 1,0mg, 2,0mg und 5,0mg. Die sonstige Begleitmedikation zur Behandlung von Nebennierenrindeninsuffizienz wurde unverändert beibehalten.</p> <p>Die patientenindividuelle Festlegung der Alkindi® Dosis entsprach der Behandlungspraxis für den jeweiligen Patient und der routinemäßig verabreichten Hydrocortisondosierung. Die Studienmedikation wurde im Studienzentrum verabreicht. Nach der einmaligen Gabe der Studienmedikation wurde die Therapie mit der ursprünglich verordneten patientenindividuellen Hydrocortisontherapie fortgesetzt.</p>
5	Zielsetzungen	<b><u>Primäres Studienziel</u></b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Spezifische Studienziele und Hypothesen	Bestätigung einer signifikanten Hydrocortisonabsorption aus der verabreichten Alkindi® Formulierung.  <u>Sekundäre Studienziele</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit von Alkindi®</li> <li>- Schmackhaftigkeit von Alkindi®</li> <li>- Pharmakokinetik von Alkindi®</li> </ul>
6	Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<u>Primäre Wirksamkeitsvariable</u> Maximale Serumcortisolkonzentration bis zu 240 min nach Verabreichung der Studienmedikation (gemessen 0, 60 und 240 min nach Verabreichung der Studienmedikation)  <u>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen</u> Serumcortisolkonzentration bis zu 6 Stunden nach Verabreichung der Studienmedikation Schmackhaftigkeit der Studienmedikation Pharmakokinetik
7	Fallzahl  Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln	<u>Stichprobengröße</u> In Übereinstimmung mit dem vereinbarten PIP Studienprotokoll für Alkindi® wurden 24 Patienten in die Studie rekrutiert, verteilt auf 3 Patientenkohorten mit unterschiedlichen Altersspannen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kohorte 1: 12 Patienten (≥2 bis &lt;6 Jahre)</li> <li>- Kohorte 2: 6 Patienten (≥ 28 Tagen bis &lt;2 Jahre)</li> <li>- Kohorte 3: 6 Patienten (&lt; 28 Tage)</li> </ul>
8	Zuweisungsmethode <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	<u>Zuweisungsmethode</u> Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in Übereinstimmung mit dem vereinbarten PIP Studienprotokoll in die Studie eingeschlossen und den definierten Kohorten zugewiesen. In dieser monozentrischen, offenen und einarmigen Studie wurde jeder Patient mit Alkindi® behandelt. Die verabreichte Alkindi® Dosierung entsprach der ursprünglich verordneten Hydrocortisondosierung.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
9	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	<p>Die Studie war einarmig angelegt und somit offen geführt. Die Studienteilnehmer und die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p>
10	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffect oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</li> </ul>	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p> <p>Bezeichnung weiterer Einheiten: Kohorte</p> <p>Die berücksichtigten Analyseeinheiten unterscheiden sich nicht von den Zuweisungseinheiten, die verwendete Analyseverfahren ist einheitlich für die 3 definierten Patientenkohorten.</p>
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> </ul>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse berücksichtigte Serumcortisolmessungen, die von einem zentralen Labor mittels LC-MS-MS Verfahren durchgeführt wurden.</p> <p>Die Bestimmung der maximalen Serumcortisolkonzentration erfolgte mit Proben, die 0, 60 und 240 min nach Gabe der Studienmedikation genommenen wurden.</p> <p>Für jede Kohorte sowie alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden die Ergebnisse der maximalen Serumcortisolkonzentration als arithmetischer Mittelwert (MW), geometrischer Mittelwert (gMW), Standardabweichung (SA), Variationskoeffizient (CV), Minimum, Maximum, und Median dargestellt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p>Der klinischen Studie lag die Hypothese zugrunde, dass die maximale Cortisolkonzentration (<math>C_{max}</math>) nach Verabreichung von Alkindi® höher sei als vor Gabe von Alkindi®. Dies wurde mittels Vorzeichentest mit einem Signifikanzniveau von 1% geprüft. Die statistische Auswertung berücksichtigte den Unterschied in der maximalen Cortisolkonzentration bis zu 240 min nach Gabe der Studienmedikation gegenüber der Messung vor Gabe der Studienmedikation. Die p-Werte und die absolute (n) und relative (%) Anzahl von Patienten mit einem Anstieg der Cortisolkonzentration wurden in der primären Analyse berücksichtigt.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Die für die primäre Wirksamkeitsanalyse beschriebene statistische Analyse wurde ebenfalls für die 60 und 240 min nach Gabe der Studienmedikation erhobene Serumcortisolkonzentration durchgeführt. Der Unterschied zwischen der maximal gemessenen Serumcortisolkonzentration und der Konzentration vor Medikamentengabe wurde mittels t-Tests für verbundene Stichproben analysiert.</p> <p>Cortisol Konzentrationen wurden kategorisiert entsprechend Werten &lt;50 nmol/l, ≥50 - &lt;100 nmol/l, ≥100 - &lt;150 nmol/l und ≥150 nmol/l.</p> <p>Die Durchführung statistischer Analysen erfolgte mit SAS Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC 27513, USA)</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
12	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</li> <li>Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> </ul>	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des vereinbarten PIP Studienprotokolls wurden während der Rekrutierungsphase insgesamt 24 Patienten in die Studie eingeschlossen</p> <p>Die rekrutierten Patienten wurden auf 3 Kohorten verteilt, d.h. 12 Patienten in Kohorte 1 und je 6 Patienten in Kohorte 2 und 3. Alle Patienten wurden in einem Studienzentrum in Berlin in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Allen in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Studienmedikation; alle Patienten absolvierten alle der geplanten Studienvisiten.</p> <p><u>Studienabbruch</u></p> <p>Kein Patient schied vor dem präspezifizierten Studienende aus der Studie aus.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Alle 24 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Alkindi® berücksichtigt</p> <p><u>Nachbeobachtung</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation																				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>• Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	<p>Allen Patienten stand die Möglichkeit offen, an der Nachfolgestudie Infacort 004 (NCT0273336) teilzunehmen, einer offenen Langzeitstudie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Alkindi®</p> <p><u>Abweichungen vom Prüfplan</u></p> <p>Abweichungen gegenüber dem ursprünglichen Studienprotokoll (Version 1.0 vom 31. Oktober 2014) resultieren aus den Änderungen in den Protokoll-Versionen 2.0 bis 5.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protokoll Version 2.0 vom 18. Dezember 2014</li> <li>- Protokoll Version 3.0 vom 06. Juli 2015</li> <li>- Protokoll Version 4.0 vom 06. August 2015</li> <li>- Protokoll Version 5.0 vom 03. Februar 2016</li> </ul> <p>Die vorgenommenen Anpassungen resultierten aus regulatorischen Anforderungen und studientechnischen Klarstellungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten, der Dokumentation demografischer Daten im CRF, der Verwendung von schmerzminimierenden und altersangepassten Kanülen, der Verabreichung der Studienmedikation, der Lagerung der entnommenen Blutproben im Studienzentrum vor dem Versand an das analytische Labor, der Beschreibung des primären Endpunktes als Serumcortisol und der Dokumentation des Datums, Uhrzeit und Volumen der entnommenen Blutproben.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen, jedes berichtigte unerwünschte Ereignis entsprechend der Kausalitätszuordnung als "related" oder "unrelated" einzuordnen. Die im CRF berücksichtigte Kausalitätszuordnung wurde jedoch anhand der Kategorien "suspected" und "not suspected" vorgenommen. Es wird nicht erwartet, dass diese Änderung die Studienergebnisse in relevanter Weise beeinflusst.</p>																				
13	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Erste Studiervisite: 11. März 2015</p> <p>Studienende/<i>Last Visit Last Patient</i> (LVLP): 20. Mai 2016</p>																				
14	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>• Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer, Anzahl (%)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Alle Patienten (0 Tage - &lt;6 Jahre):</td> <td style="text-align: right;">24 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1 (<math>\geq 2</math> - &lt;6 Jahre):</td> <td style="text-align: right;">12 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2 (<math>\geq 28</math> Tage - &lt;2 Jahre):</td> <td style="text-align: right;">6 (25%)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3 (&lt;28 Tage):</td> <td style="text-align: right;">6 (25%)</td> </tr> </table> <p>Geschlecht, Anzahl (%)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Alle Patienten:</td> <td>weiblich 11 (45,8);</td> <td>männlich 13 (54,2)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1:</td> <td>weiblich 5 (41,7);</td> <td>männlich 7 (58,3)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2:</td> <td>weiblich 2 (33,3);</td> <td>männlich 4 (66,7)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3:</td> <td>weiblich 4 (66,7);</td> <td>männlich 2 (33,3)</td> </tr> </table> <p>Alter, Tage: Mittelwert (SD)</p> <p>Alle Patienten: 718,1 (578,29)</p>	Alle Patienten (0 Tage - <6 Jahre):	24 (100%)	Kohorte 1 ( $\geq 2$ - <6 Jahre):	12 (50%)	Kohorte 2 ( $\geq 28$ Tage - <2 Jahre):	6 (25%)	Kohorte 3 (<28 Tage):	6 (25%)	Alle Patienten:	weiblich 11 (45,8);	männlich 13 (54,2)	Kohorte 1:	weiblich 5 (41,7);	männlich 7 (58,3)	Kohorte 2:	weiblich 2 (33,3);	männlich 4 (66,7)	Kohorte 3:	weiblich 4 (66,7);	männlich 2 (33,3)
Alle Patienten (0 Tage - <6 Jahre):	24 (100%)																					
Kohorte 1 ( $\geq 2$ - <6 Jahre):	12 (50%)																					
Kohorte 2 ( $\geq 28$ Tage - <2 Jahre):	6 (25%)																					
Kohorte 3 (<28 Tage):	6 (25%)																					
Alle Patienten:	weiblich 11 (45,8);	männlich 13 (54,2)																				
Kohorte 1:	weiblich 5 (41,7);	männlich 7 (58,3)																				
Kohorte 2:	weiblich 2 (33,3);	männlich 4 (66,7)																				
Kohorte 3:	weiblich 4 (66,7);	männlich 2 (33,3)																				

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Kohorte 1: 1.201,7 (344,59)  Kohorte 2: 447,0 (215,63)  Kohorte 3: 22,2 (3,43)</p> <p>Körperoberfläche, m<sup>2</sup> (Mittelwert, SD, median, Spanne)  Alle Patienten: 0,486 (0,1878, 0,512, 0,19 – 0,78)  Kohorte 1: 0,638 (0,0799, 0,636, 0,52 – 0,78)  Kohorte 2: 0,444 (0,0790, 0,486, 0,32 – 0,51)  Kohorte 3: 0,222 (0,0315, 0,223, 0,19 – 0,26)</p> <p>Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup> (Mittelwert, SD, median, Spanne)  Alle Patienten: 16,32 (2,645, 16,59, 11,0 – 20,6)  Kohorte 1: 17,42 (1,672, 17,39, 14,6 – 20,6)  Kohorte 2: 17,68 (1,547, 17,26, 16,4 – 20,5)  Kohorte 3: 12,74 (1,767, 12,29, 11,0 – 15,1)</p> <p>Ethnischer Ursprung, Anzahl weiß (%)  Alle Patienten: 24 (100,0%)  Kohorte 1: 12 (100,0%)  Kohorte 2: 6 (100,0%)  Kohorte 3: 6 (100,0%)</p> <p>Alle Patienten die für die Studie gescreent wurden, wurden in die Studie eingeschlossen, erhielten Studienmedikation und beendeten die Studie wie geplant.  In dieser Gruppe gibt es keine Patienten die keine Studienmedikation erhielten oder die Teilnahme an der follow-on Studie vorzeitig beendeten.</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

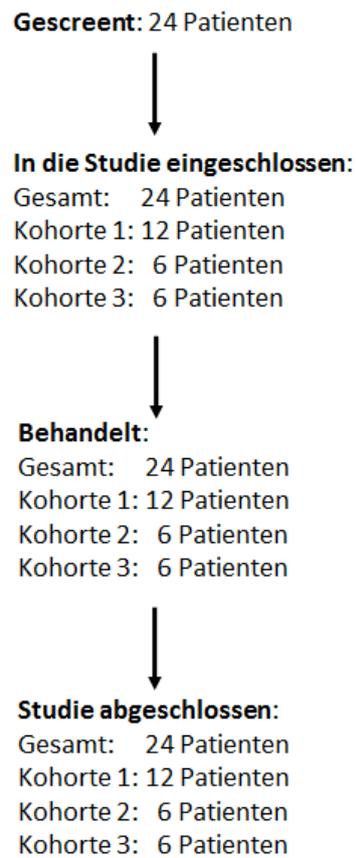


Abbildung 15: Patientenfluss in Studie Infacort 003

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Infacort 004 (NCT02733367) - nach TREND

*Open-label long-term follow-up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study*

Item a	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2	Hintergrund / Rationale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale</li> <li>• Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen</li> </ul>	<u>Rational</u> Langjährige Behandlungserfahrungen mit Hydrocortison bestätigen, dass individuell hergestellte orale Hydrocortison Formulierungen nicht zweckmäßig sind, um eine angemessene und sichere Behandlung von pädiatrischen Patienten zu gewährleisten.  <u>Hintergrund</u> Individuell hergestellte Formulierungen zur oralen Verabreichung von Hydrocortison zeigen große Schwankungen hinsichtlich der Wirkstoffverteilung und der tatsächlich verabreichten Wirkstoffmenge. Auch schmecken individuell hergestellte orale Formulierung sehr bitter, wenn für ihre Herstellung verfügbare Hydrocortison Tabletten zur Verwendung mit erwachsenen Patienten eingesetzt werden. Dies führt besonders bei pädiatrischen Patienten zu Dosierungsproblemen, einer eingeschränkten Compliance und als Folge unzureichende Wirksamkeit und Sicherheit. Hieraus folgt die Notwendigkeit geeignete pädiatrische Formulierungen zu entwickeln und zu verordnen.  <u>Studie</u> Primäres Ziel der Studie NCT 02733367 (Infacort 004) war die Erhebung von Daten zur Sicherheit von Alkindi® (Infacort®) in Patienten, welche die Studie NCT 02720952 (Infacort 003) beendet hatten. Sekundäres Ziel der Studie ist die Erhebung von Daten zum klinischen Effekt von Alkindi® (Infacort®).
-	<b>Methoden</b>	
3	Studienteilnehmer <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</li> </ul>	Die Phase III Studie wurde monozentrisch in einem Studienzentrum in Berlin (Deutschland) durchgeführt. 18 Patienten von insgesamt 24 Patienten die die Phase 3 Studie Infacort 003 beendeten, wurden in die follow on Studie eingeschlossen und in dem vorliegenden Datenschnitt berücksichtigt. Alle in die follow-on Studie eingeschlossenen Patienten erhielten patientenindividuell dossiertes Alkindi® unter Anwendung der Wirkstärken 0,5mg, 1,0mg, 2,0mg und 5,0mg. Die Dauer der Behandlung war nicht festgelegt. Patienten wurden im Rahmen der follow-on Studie mit Alkindi® bis zum Erreichen eines Grundes zum Studienausschluss behandelt.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde</li> <li>• Vorgehensweise bei der Rekrutierung</li> <li>• Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden</li> </ul>	<p><b><u>Einschlusskriterien (Patienten welche die Studie Infacort 003 beendet hatten mit den Einschlusskriterien):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Männliche und weibliche Kinder &lt; 6 Jahre</li> <li>- Adrenale Insuffizienz, bestätigt durch einen unzureichenden Cortisol-Spiegel in der Regel in Verbindung mit weiteren Untersuchungen</li> <li>- Verabreichung einer angemessenen adrenocortikalen Ersatztherapie (Hydrocortison mit/ohne Fludrocortison)</li> <li>- Adäquater Flüssigkeits- und Ernährungszustand sowie</li> <li>- Fähigkeit von Eltern/Pflegepersonal das Studienziel und die Studienanforderungen der Studie zu erfassen</li> <li>- Verstandene und unterschriebene Patienteneinwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie entsprechend AMG §40 (1) 3b</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinisch manifeste adrenale Insuffizienz (adrenale Krise)</li> <li>- Unfähigkeit zur Einnahme einer oralen Therapie</li> <li>- Klinische Anzeichen einer akuten Infektion oder Fieber</li> <li>- Jede medizinische oder chirurgische Bedingung die nach Ansicht der Prüfarztes welche die Patienten einem gesundheitlichen Risiko ausgesetzt hätte bei Teilnahme an der klinischen Studie</li> <li>- Studienteilnehmer in einem Abhängigkeitsverhältnis zum Sponsor der Studie</li> <li>- Eltern/Pflegepersonal der Patienten sind nicht in der Lage bzw. nicht bereit in die Studie einzuwilligen und zur Weitergabe von pseudorandomisierten medizinischen Daten zu Studienzwecken</li> </ul> <p><b><u>Kriterien zum Studienabbruch</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Widerruf der Zusage zur Studienteilnahme für den Patient durch die Eltern/Pflegeperson</li> <li>- Neu aufgetretene Krankheitssymptome welche die Sicherheit des Patienten beeinträchtigen könnten wie z.B. die Fähigkeit orale Medikation einnehmen zu können</li> <li>- Entscheidung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten könnte bei fortgeführter Studienteilnahme beeinträchtigt werden.</li> </ul>
4	<p>Intervention</p> <p>Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation, wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalt: was wurde gegeben?</li> <li>• Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben?</li> </ul>	<p><b><u>Studiendauer:</u></b></p> <p>Erster Studienvisit: 04. März 2016</p> <p>Datenschnitt für Analyse Infacort 004 17. März 2017</p> <p><b><u>Rationale für die Wahl der Dosierung und Verabreichung:</u></b></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt?</li> <li>• Verabreicher: wer verabreichte die Intervention?</li> <li>• Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht?</li> <li>• Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern?</li> <li>• Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern?</li> <li>• Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z. B. Anreize)</li> </ul>	<p>Alle in die follow on Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Alkindi® mit der patientenindividuell erforderlichen Hydrocortison Dosierung. Verfügbare Alkindi® Kapseln erhalten Hydrocortison mit den Wirkstärken 0,5mg, 1,0mg, 2,0mg und 5mg. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte täglich und im privaten Umfeld durch die Patienten, Eltern oder Pflegepersonen. Die Verordnung der Studienmedikation erfolgte ohne definierte zeitliche Begrenzung. Es bestehen keine Anreize zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz.</p>
5	<p>Zielsetzungen</p> <p>Spezifische Studienziele und Hypothesen</p>	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhebung von Daten zur Langzeit-Sicherheit von Alkindi® in Patienten welche die Phase III Studie Infacort 003 beendet hatten.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhebung von Daten zur klinischen Wirkung von Alkindi® in Patienten welche die Phase III Studie Infacort 003 beendet hatten</li> </ul>
6	<p>Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</li> <li>• Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen</li> <li>• Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten</li> </ul>	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eigenschaft und Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (SAEs) und unerwünschten Ereignissen (AEs) im Verlauf der follow-on Studie</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wachstumsgeschwindigkeit (growth velocity deviation score, SDS)</li> <li>- Cortisol Spiegel (alle Patienten)</li> <li>- Adrenaler Androgen Spiegel (17-OHP, androstenedione [A4], testosterone) in Patienten mit CAH</li> </ul>
7	<p>Fallzahl</p> <p>Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln</p>	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Von den 24 Patienten, welche die klinische Studie Infacort 003 beendet hatten, willigten 18 Patienten in die Teilnahme an der follow-on Studie Infacort 004 ein. Alle 18 eingeschlossenen Patienten wurden in der vorgelegten Interimanalyse berücksichtigt.</p>
8	<p>Zuweisungsmethode</p>	<p><u>Zuweisungsmethode</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschließlich Details über etwaige Restriktion (z. B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung)</li> <li>• Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</li> </ul>	<p>Von den 24 Patienten, welche die klinische Studie Infacort 003 beendet hatten, willigten 18 Patienten in die Teilnahme an der follow-on Studie Infacort 004 ein. Alle 18 eingeschlossene Patienten wurden in der vorgelegten Interimanalyse berücksichtigt.</p> <p>Es wurden keine weiteren Methoden zur Zuweisung der Patienten angewendet.</p>
<b>9</b>	<p>Verblindung</p> <p>Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet?</li> <li>• Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde</li> </ul>	<p>Die Studie war einarmig angelegt - somit offen geführt - und die Studienteilnehmer und die Prüfärzte waren gegenüber der Behandlung nicht verblindet.</p>
<b>10</b>	<p>Analyseeinheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde)</li> <li>• Wenn sich die Analyseeinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analyse anzugeben, die dies berücksichtigt (z. B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse)</li> </ul>	<p>Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient</p> <p>Bezeichnung weiterer Einheiten: Kohorte</p> <p>Die berücksichtigten Analyseeinheiten unterscheiden sich nicht von den Zuweisungseinheiten, die verwendete Analyse ist einheitlich für die drei definierten Patientenkohorten.</p>

<p><b>11</b></p>	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten</li> <li>• Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</li> <li>• Methoden zur Imputation fehlender Daten</li> <li>• Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</li> </ul>	<p><u>Generelle Methodik</u></p> <p>Alle im Verlauf der follow-on Studie erhobenen Variablen wurden für alle eingeschlossenen Patienten und einzelne Kohorten dargestellt. Die Durchführung statistischer Analysen erfolgte mit SAS Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC 27513, USA). Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt mittels deskriptiver Statistik.</p> <p>Kontinuierliche Variablen wurden als Fallzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median, Maximum dargestellt.</p> <p>Kategoriale Variablen wurden als Fallzahl, sowie absolute und relative Häufigkeit dargestellt.</p> <p>Zeitliche Änderungen von kontinuierlichen und kategorialen Variablen wurden als Veränderung gegenüber der Baseline dargestellt, definiert als letzter verfügbarer Studienvisit vor erster Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Es erfolgten keine Anpassungen für Co-Variablen. Fehlende Werte wurden als fehlend bewertet und es erfolgte keine Imputation von fehlenden Werten.</p> <p>Entsprechend der Zuordnung in Studie Infacort 003 wurden die Ergebnisse für folgende Patientengruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Patienten im Alter von 0 - &lt;6 Jahre</li> <li>- Kohorte 1: Patienten im Alter von <math>\geq 2</math> bis &lt;6 Jahre</li> <li>- Kohorte 2: Patienten im Alter von <math>\geq 28</math> Tage und &lt;2 Jahre</li> <li>- Kohorte 3: Patienten im Alter von &lt; 28 Tage</li> </ul> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Der primäre Endpunkt ist die Eigenschaft und das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SAEs) und unerwünschten Ereignissen (AEs). Weitere erhobene Sicherheitsendpunkte sind Vitalzeichen, Laborparameter, adrenale Krise und definierte Krankheitstage.</p> <p>Für unerwünschte Ereignisse erfolgte die Codierung entsprechend MedDRA (version 20.0) und ihre Präsentation als MedDRA preferred term (PT). Zusammenfassende Übersichtsdarstellung unter Berücksichtigung der Anzahl Ereignisse je unerwünschtes Ereignis (AE), Intensität (mild, moderat und schwer), Bezug zur Studienmedikation (suspected, not suspected) und ob die AEs als erheblich oder nicht erheblich (serious) eingestuft wurden. TEAEs wurden entsprechend dem Schweregrad und dem Bezug zur Studienmedikation dargestellt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Die Analyse der linearen Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr) berücksichtigt den sekundären Endpunkt Wachstumsgeschwindigkeit (growth velocity SDS) und wird an jedem Studienvisit beginnend mit der Baseline erhoben. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Studienteilnehmer wird gegenüber standardisierten gesunden Kohorte verglichen.</p>
------------------	--	---

		<p>Für die metabolischen Parameter Cortisol und adrenalen Androgen Spiegel (17-OHP, A4 und Testosteron) werden die zu jedem Studienvist erhobenen Daten als Anzahl Patienten, Mittelwert und Standardabweichung (mean, SD), Median (median value) und Spanne der Messwerte (Minimum, Maximum). Zusätzlich wird die absolute Veränderung seit der Baseline (letzter Studienvist vor Verabreichung der ersten Dosis Alkindi®) dargestellt.</p> <p><u>Weitere Analysen</u></p> <p>Tanner Development Stage, Darstellung entsprechend der Kategorien für jede der drei Indices: Schamhaare (pubic hair), Brust (breast females), Genitalien (genitalia, male) für die Patienten und Kohorten und Vergleich gegenüber der Baseline.</p>
	<b>Ergebnisse</b>	
<b>12</b>	<p>Patientenfluss</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen)</li> <li>• Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden</li> <li>• Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden</li> <li>• Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten</li> <li>• Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen (lost to follow-up), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> </ul>	<p><u>Patientenfluss</u></p> <p>Unter Berücksichtigung des vereinbarten PIP Studienprotokolls wurden während der Rekrutierungsphase insgesamt 24 Patienten in die Studie eingeschlossen</p> <p>Die rekrutierten Patienten wurden auf drei Kohorten verteilt, 12 Patienten in Kohorte 1 und jeweils 6 Patienten in Kohorte 2 und 3. Alle Patienten wurden in einem Studienzentrum in Berlin in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde Studienmedikation verabreicht und alle Patienten wurden an allen vorgesehenen Studienvisiten untersucht.</p> <p><u>Studienabbruch</u></p> <p>Es gab keine Patienten die vor dem präspezifizierten Studienende aus der Studie ausschieden.</p> <p><u>Analysepopulation</u></p> <p>Alle 24 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden in der Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit von Alkindi berücksichtigt</p> <p><u>Nachbeobachtung</u></p> <p>Patienten die in die follow on Studie einwilligten und eingeschlossen wurden, wurden in der Studie NCT 0273336 (Infacort 0004), einer offenen, Langzeit follow on Studie zur Untersuchung der Sicherheit und biochemischen Krankheitskontrolle von Alkindi®</p> <p><u>Abweichungen vom Prüfplan</u></p> <p>Abweichungen gegenüber dem ursprünglichen Studienprotokoll (Version 1.0 vom 31. Oktober 2014) resultieren aus den Änderungen in den Protokoll-Versionen 2.0 bis 5.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Protokoll Version 2.0 vom 18. Dezember 2014</li> <li>- Protokoll Version 3.0 vom 06. Juli 2015</li> <li>- Protokoll Version 4.0 vom 06. August 2015</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen</li> <li>Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen</li> </ul>	<p>- Protokoll Version 5.0 vom 03. Februar 2016</p> <p>Die vorgenommenen Anpassungen resultierten aus regulatorischen Anforderungen und studientechnischen Klarstellungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten, der Dokumentation von demografischen Daten im CRF, der Verwendung von schmerzminimierenden und altersangepassten Kanülen, der Verabreichung der Studienmedikation, der Lagerung der entnommenen Blutproben im Studienzentrum vor dem Versand an das analytische Labor, der Beschreibung des primären Endpunktes als Serum-Cortisol und der Dokumentation des Datums, Uhrzeit und ml-Volumen der entnommenen Blutproben.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll war vorgesehen jedes berichtigte unerwünschte Ereignis als "related" oder "unrelated" zu klassifizieren. Die im CRF berücksichtigte Kausalitätszuordnung berücksichtigte jedoch die Kategorien "suspected" und "not suspected". Es wird nicht erwartet dass hieraus eine geänderte Einordnung der Studienergebnisse resultiert.</p>																																								
<b>13</b>	<p>Aufnahme / Rekrutierung</p> <p>Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen</p>	<p><u>Studiendauer:</u></p> <p>Erster Studienvisit: 04. März 2016</p> <p>Datenschnitt für Interimanalyse: 17. März 2017</p>																																								
<b>14</b>	<p>Deskriptive Daten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>Für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen</li> <li>Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten (<i>lost to follow-up</i>) und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen</li> <li>Vergleich der Population zu Studienbeginn mit der Zielpopulation (<i>population of interest</i>)</li> </ul>	<p>Studienteilnehmer, Anzahl (%)</p> <table> <tr> <td>Alle Patienten (0 Tage - &lt;6 Jahre):</td> <td>18 (100%)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1 (<math>\geq 2</math> - &lt;6 Jahre):</td> <td>9 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2 (<math>\geq 28</math> Tage - &lt;2 Jahre):</td> <td>6 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3 (&lt;28 Tage):</td> <td>3 (17%)</td> </tr> </table> <p>Geschlecht, Anzahl (%)</p> <table> <tr> <td>Alle Patienten:</td> <td>weiblich 8 (44,4); männlich 10 (55,6)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1:</td> <td>weiblich 4 (44,4); männlich 5 (55,6)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2:</td> <td>weiblich 2 (33,3); männlich 4 (66,7)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3:</td> <td>weiblich 2 (66,7); männlich 1 (33,3)</td> </tr> </table> <p>Alter, Tage (SD)</p> <table> <tr> <td>Alle Patienten:</td> <td>1.021,6 (650,84)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1:</td> <td>1.546,4 (388,34)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2:</td> <td>707,2 (214,72)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3:</td> <td>75,7 (60,25)</td> </tr> </table> <p>Körperoberfläche, m<sup>2</sup> (SD, median, Spanne)</p> <table> <tr> <td>Alle Patienten:</td> <td>0,582 (0,1803, 0,594, 0,20 – 0,84)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1:</td> <td>0,716 (0,0809, 0,708, 0,58 – 0,84)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2:</td> <td>0,536 (0,0679, 0,563, 0,44 – 0,60)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3:</td> <td>0,269 (0,0648, 0,271, 0,20 – 0,33)</td> </tr> </table> <p>Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup> (SD, median, Spanne)</p> <table> <tr> <td>Alle Patienten:</td> <td>17,02 (2,083, 16,83, 13,2 – 22,1)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 1:</td> <td>17,01 (2,356, 16,42, 13,7 – 22,1)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 2:</td> <td>17,85 (1,384, 17,53, 16,4 – 20,1)</td> </tr> <tr> <td>Kohorte 3:</td> <td>15,35 (1,909, 16,00, 13,2 – 16,8)</td> </tr> </table>	Alle Patienten (0 Tage - <6 Jahre):	18 (100%)	Kohorte 1 ( $\geq 2$ - <6 Jahre):	9 (50%)	Kohorte 2 ( $\geq 28$ Tage - <2 Jahre):	6 (33%)	Kohorte 3 (<28 Tage):	3 (17%)	Alle Patienten:	weiblich 8 (44,4); männlich 10 (55,6)	Kohorte 1:	weiblich 4 (44,4); männlich 5 (55,6)	Kohorte 2:	weiblich 2 (33,3); männlich 4 (66,7)	Kohorte 3:	weiblich 2 (66,7); männlich 1 (33,3)	Alle Patienten:	1.021,6 (650,84)	Kohorte 1:	1.546,4 (388,34)	Kohorte 2:	707,2 (214,72)	Kohorte 3:	75,7 (60,25)	Alle Patienten:	0,582 (0,1803, 0,594, 0,20 – 0,84)	Kohorte 1:	0,716 (0,0809, 0,708, 0,58 – 0,84)	Kohorte 2:	0,536 (0,0679, 0,563, 0,44 – 0,60)	Kohorte 3:	0,269 (0,0648, 0,271, 0,20 – 0,33)	Alle Patienten:	17,02 (2,083, 16,83, 13,2 – 22,1)	Kohorte 1:	17,01 (2,356, 16,42, 13,7 – 22,1)	Kohorte 2:	17,85 (1,384, 17,53, 16,4 – 20,1)	Kohorte 3:	15,35 (1,909, 16,00, 13,2 – 16,8)
Alle Patienten (0 Tage - <6 Jahre):	18 (100%)																																									
Kohorte 1 ( $\geq 2$ - <6 Jahre):	9 (50%)																																									
Kohorte 2 ( $\geq 28$ Tage - <2 Jahre):	6 (33%)																																									
Kohorte 3 (<28 Tage):	3 (17%)																																									
Alle Patienten:	weiblich 8 (44,4); männlich 10 (55,6)																																									
Kohorte 1:	weiblich 4 (44,4); männlich 5 (55,6)																																									
Kohorte 2:	weiblich 2 (33,3); männlich 4 (66,7)																																									
Kohorte 3:	weiblich 2 (66,7); männlich 1 (33,3)																																									
Alle Patienten:	1.021,6 (650,84)																																									
Kohorte 1:	1.546,4 (388,34)																																									
Kohorte 2:	707,2 (214,72)																																									
Kohorte 3:	75,7 (60,25)																																									
Alle Patienten:	0,582 (0,1803, 0,594, 0,20 – 0,84)																																									
Kohorte 1:	0,716 (0,0809, 0,708, 0,58 – 0,84)																																									
Kohorte 2:	0,536 (0,0679, 0,563, 0,44 – 0,60)																																									
Kohorte 3:	0,269 (0,0648, 0,271, 0,20 – 0,33)																																									
Alle Patienten:	17,02 (2,083, 16,83, 13,2 – 22,1)																																									
Kohorte 1:	17,01 (2,356, 16,42, 13,7 – 22,1)																																									
Kohorte 2:	17,85 (1,384, 17,53, 16,4 – 20,1)																																									
Kohorte 3:	15,35 (1,909, 16,00, 13,2 – 16,8)																																									

		<p>Ethnische Zuordnung, Anzahl Nicht hispanisch/Latino (%)</p> <p>Alle Patienten: 18 (100,0%)</p> <p>Kohorte 1: 9 (100,0%)</p> <p>Kohorte 2: 6 (100,0%)</p> <p>Kohorte 3: 3 (100,0%)</p> <p>Ethnischer Ursprung Anzahl weiß (%)</p> <p>Alle Patienten: 18 (100,0%)</p> <p>Kohorte 1: 9 (100,0%)</p> <p>Kohorte 2: 6 (100,0%)</p> <p>Kohorte 3: 3 (100,0%)</p> <p>Alle Patienten (n=18) die in die Teilnahme an der follow on Studie einwilligten, wurden in die Studie eingeschlossen, erhielten Studienmedikation und wurden in dem vorliegenden Datenschnitt berücksichtigt. .</p> <p>In dieser Gruppe gibt es keine Patienten die keine Studienmedikation erhielten oder die Teilnahme an der follow-on Studie vorzeitig beendeten.</p>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

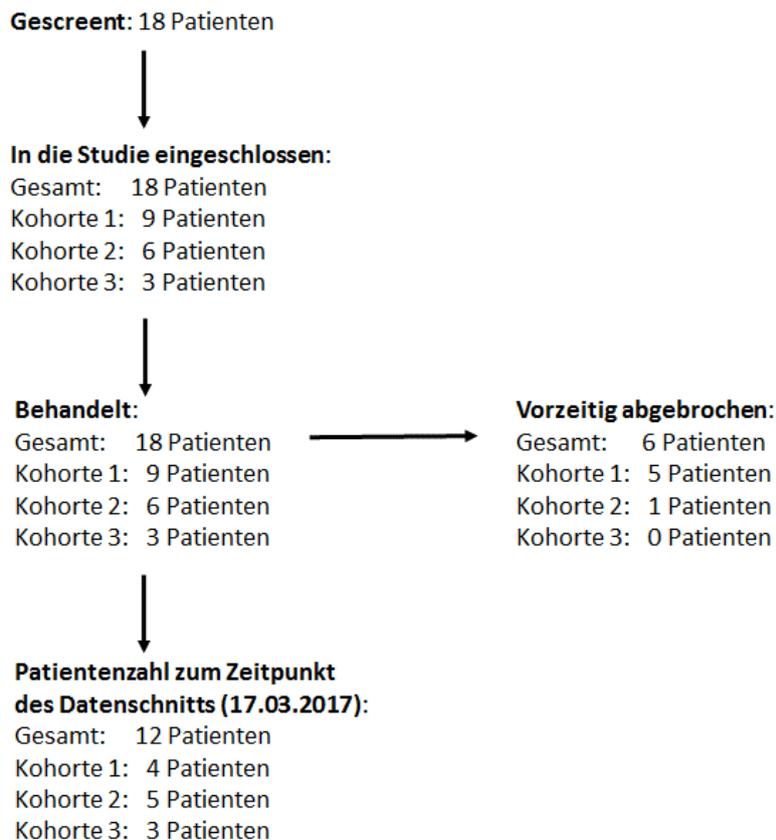


Abbildung 16: Patientenfluss in Studie Infacort 004

**Anhang F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Es wurden keine RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Es wurden keine indirekten Vergleiche mit RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

Es wurden keine nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

In Anhang 4-F werden Studien aus weiteren Untersuchungen berücksichtigt. Nachfolgend werden die Verzerrungsaspekte für die beiden offenen, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studien Infacort 003 und Infacort 004 dargestellt.

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Infacort 003:

**Studie: \_Infacort 003 (NCT02720952)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A phase 3 open-label study of Infacort® in neonates, infants and children less than 6 years of age with adrenal insufficiency	Infacort 003

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Kortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

### Endpunkt: Schmeckhaftigkeit des Prüfpräparates

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Pharmakokinetische Parameter****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 003 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Infacort 004:

**Studie: Infacort 004 (NCT02733367)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Open-label long-term follow-up of safety and biochemical disease control of Infacort® in neonates, infants and children with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency previously enrolled in the Infacort 003 study	Infacort 004

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

### **Endpunkt: Kortisolkonzentration und Konzentration adrenaler Androgene**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

#### **3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**Endpunkt: Tanner Entwicklungsstadien****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja             nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**Begründung für die Einstufung:

---

---

---

**Endpunkt: Wachstumsgeschwindigkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie Infacort 004 ist eine offene, nicht randomisierte, nicht verblindete, einarmige, monozentrische Studie

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---