

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

# **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2017-B-295 Hydrocortison**

Stand: Februar 2018

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Hydrocortison

[bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

keine

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Hydrocortison H02AB09 Alkindi®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung/Zulassungsantrag: Alkindi® ist angezeigt zur Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)
Hydrocortison H02AB09 generisch z.B. Jenapharm	Primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z. B. Morbus Addison, Zustand nach Adrenalektomie), sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (z. B. Sheehan-Syndrom, Zustand nach Hypophysektomie) [...] Tagesdosis für Kinder: 10 bis 15 mg Hydrocortison pro m <sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag. Abschnitt 4.4 der FI: Die Anwendung von Hydrocortison 10 mg JENAPHARM bei Kindern im Wachstumsalter erfordert eine strenge ärztliche Überwachung. <i>Stand FI: Mai 2017</i>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

### Inhalt

Systematische Recherche: .....	4
Indikation: .....	4
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	6
Cochrane Reviews .....	6
Systematische Reviews .....	6
Leitlinien.....	7
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	8
Literatur.....	9

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *adrenaler Insuffizienz und Mobus Addison* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.01.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 177 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 1 Quelle, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurde.

### Indikation:

- Ersatztherapie bei adrenaler Insuffizienz bei Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen (von der Geburt bis < 18 Jahre)

### Abkürzungen:

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	DAHTA-Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAI	Primary adrenal insufficiency
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

### **IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse**

- Es wurden keine Berichte oder Beschlüsse zum AWG identifiziert.

### **Cochrane Reviews**

- Es wurden keine Cochrane Reviews zum AWG identifiziert.

### **Systematische Reviews**

- Es wurden keine systematischen Reviews zum AWG identifiziert.

## Leitlinien

<p><b>Bornstein SR et al., 2016 [1].</b></p> <p><b>Endocrine Society</b></p> <p>Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung:  <i>This clinical practice guideline addresses the diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency.</i></p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie</p> <p>2 extern in Auftrag gegebene systematische Reviews (je einen zum ACTH-Stimulationstest und zu verschiedenen Glukokortikoidtherapien)</p> <p>LL von Clinical Guidelines Subcommittee entwickelt, kein Funding, Conflicts of Interest offengelegt</p> <p>Zu jeder Empfehlung zugrundeliegende Evidenz erläutert</p> <p>LoE</p> <p><i>strong recommendations use the phrase “we recommend” and the number 1, and weak recommendations use the phrase “we suggest” and the number 2</i></p> <p>GoR</p> <p>Entsprechend Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)</p>
	<p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><i>3.18 In children with PAI, we suggest treatment with hydrocortisone in three or four divided doses (total starting daily dose of 8 mg/m<sup>2</sup> body surface area) over other types of glucocorticoid replacement therapies, with doses adjusted according to individual need. (2/⊗⊗○○)</i></p> <p><i>3.19 In children with PAI, we suggest avoiding synthetic, long-acting glucocorticoids (eg, prednisolone, dexamethasone). (2/⊗⊗○○)</i></p> <p><i>3.20 We suggest monitoring glucocorticoid replacement by clinical assessment, including growth velocity, body weight, blood pressure, and energy levels. (Ungraded best practice statement)</i></p> <p><i>3.21 In children with PAI and confirmed aldosterone deficiency, we recommend treatment with fludrocortisone (starting dosage, 100 µg/d). For infants, we recommend sodium chloride supplements in the newborn period and up to the age of 12 months. (1/⊗⊗○○)</i></p> <p>Keine RCTs zur Glukokortikoidsubstitutionstherapie bei Kindern mit PAI verfügbar.</p>

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 05.01.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Adrenal Insufficiency"]
2	[mh "Addison Disease"]
3	[mh "Adrenal Hyperplasia, Congenital"]
4	((adrenal or adrenocortical or adreno*cortical) next (insufficienc* or hypofunction*)):ti,ab,kw
5	Addison* next (disease* or syndrome*):ti,ab,kw
6	(congenital next adrenal next Hyperplasia*):ti,ab,kw
7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
8	#7 Publication Year from 2013 to 2018

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.01.2018

#	Suchfrage
1	Adrenal Insufficiency[mh]
2	Addison Disease[mh]
3	Adrenal Hyperplasia, Congenital [mh]
4	(((adrenal[tiab]) OR adrenocortical[tiab]) OR ("adreno cortical"[tiab])) AND ((insufficienc*[tiab]) OR hypofunction*[tiab] OR dysfunction*[tiab])
5	Addison*[tiab] AND (disease*[tiab] OR syndrome*[tiab])
6	Morbus Addison[tiab]
7	Congenital[tiab] AND Adrenal[tiab] AND Hyperplasia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
10	((#9) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp]))

## Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.01.2018

#	Suchfrage
1	Adrenal Insufficiency[mh]
2	Addison Disease[mh]
3	Adrenal Hyperplasia, Congenital [mh]
4	(((adrenal[tiab]) OR adrenocortical[tiab]) OR ("adreno cortical"[tiab])) AND ((insufficienc*[tiab]) OR hypofunction*[tiab] OR dysfunction*[tiab])
5	Addison*[tiab] AND (disease*[tiab] OR syndrome*[tiab])
6	Morbus Addison[tiab]

7	Congenital[tiab] AND Adrenal[tiab] AND Hyperplasia*[tiab]
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
10	((#9) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2018/01/31"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

## Literatur

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