



Abstract zur NAKSE 2023

Bitte wählen Sie eine der Kategorien:

- Orphan Drugs
- Patientenpfade
- Daten und Digitalisierung
- Sonstiges

| | |
|--------------------------------|--|
| Titel | Erfolgreiche Behandlung einer Patientin mit Gleich-Syndrom, einer seltenen Erkrankung mit Ödemneigung und Hypereosinophilie |
| Verfassende Person | Vega Gödecke ^{1,2} Goedecke.vega@mh-hannover.de |
| Weitere Verfassende | Martina Schwalba ¹ , Christine Babka ¹ , Anna Dierking ¹ , Torsten Witte ^{1,3} |
| Zugehörigkeit der Verfassenden | 1 Zentrum für Seltene Erkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover 2 Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover 3 Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover |

In der Sprechstunde für unklare Diagnosen des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSE) der Medizinischen Hochschule Hannover werden Patientinnen und Patienten nach Maßgabe der interdisziplinären ZSE-Fallkonferenz vorgestellt. Hier berichten wir über eine Patientin, die zur Abklärung bei rezidivierender Eosinophilie überwiesen wurde. Die Symptomatik begann mit generalisierter Ödemneigung, urtikariellem Hautausschlag und einer Gewichtszunahme von 15 kg. Laborchemisch zeigte sich eine deutliche Eosinophilie und Hypalbuminämie. Es erfolgte eine hochdosierte Prednisolontherapie, hierunter waren die Symptome rückläufig und das Körpergewicht normalisierte sich. Nach Reduktion der Prednisolondosis kam es zu mehrfachen Rezidiven, mit erneutem Auftreten von massiver Ödemneigung und Hypereosinophilie. Es erfolgte eine umfassende hämatologische, dermatologische und infektiologische Diagnostik. In der Knochenmarkhistologie fand sich eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten. Eine myeloproliferative Neoplasie, eine Mastozytose und ein Hypereosinophilensyndrom wurden ausgeschlossen. In der immunserologischen Diagnostik zeigte sich ein positiver Rheumafaktor und ein erhöhtes S-IgG4, so dass eine rheumatologische und nephrologische Diagnostik initiiert wurde, ohne erklärende Diagnose. In Gesamtschau der klinischen Befunde und nach Ausschluss anderer Ursachen der rezidivierenden Hypereosinophilie und Ödemneigung wurde die Diagnose eines Gleich-Syndroms gestellt. Das Gleich Syndrom gehört zu den sehr seltenen Erkrankungen, bislang wurden in der Literatur weltweit lediglich ca. 60 erwachsene und 17 pädiatrische Fälle beschrieben. Im Serum zeigt sich dem Schub unmittelbar vorausgehend eine Erhöhung des S-IL-5 und S-IL-13, mit Anstieg der Eosinophilen im Blut. Die Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden ist zumeist effektiv, geht jedoch langfristig mit erheblichen Nebenwirkungen einher. Eine IL-5-blockierende Therapie wurde bislang in der Literatur lediglich bei zwei Patienten zur Behandlung des Gleich-Syndroms dokumentiert. Zur Glukokortikoideinsparung begannen wir eine Therapie mit dem IL-5-Blocker Mepolizumab. Hierunter trat eine komplette klinische Remission ein.



Auch die laborchemischen Parameter einschließlich S-IgG4 und Rheumafaktor normalisierten sich und die orale Prednisolontherapie konnte ausgeschlichen werden.

Fazit: Eine IL5-Blockade mit Mepolizumab stellt eine gut verträgliche und effektive Therapie bei rezidivierendem steroidsensiblen Gleich-Syndrom dar.



Abstract zur NAKSE 2023

Bitte wählen Sie eine der Kategorien:

- Orphan Drugs
- Patientenpfade
- Daten und Digitalisierung
- Sonstiges

| | |
|---------------------------------------|--|
| Titel | Orphan-Drugs in der frühen Nutzenbewertung: RCT vs. bestverfügbare Evidenz |
| Verfassende Person | Dr. Gerrit Müller gerrit.mueller@takeda.com |
| Weitere Verfassende | Dr. Lena Fanter Julia Knierim |
| Zugehörigkeit der Verfassenden | Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co.KG |

Hintergrund: Für Arzneimittel für seltene Krankheiten (Orphan Drugs, OD) stellt die Nutzenbewertung nach §35a SGB V eine Herausforderung dar. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) schlussfolgert in seinem Arbeitspapier GA21-01 für OD, die sich einer erneuten, regulären Nutzenbewertung unterzogen haben, dass der Zusatznutzen bei Marktzugang fiktiv gewesen sei. Daher sollten für OD grundsätzlich nur randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit aktivem Kontrollarm für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Analyse: Eigene Analyse der Datenbasis des IQWiG-Arbeitspapiers GA21-01.

Ergebnis: Zwischen initialer (zu Marktzugang) und erneuter, regulärer Nutzenbewertung liegen im Mittel 1.146 Tage und die Ausgangssituationen unterscheiden sich. Während 66% der OD (27/41) zur initialen Bewertung über einen Solistenstatus (einzig verfügbare Therapie) verfügten, hatten 30% (8/27) diesen zur Re-Bewertung verloren, was die Wahrscheinlichkeit für einen Zusatznutzen deutlich reduzierte. Die Häufigkeit eines Leidens ist für die Durchführbarkeit einer RCT von relevanter Bedeutung. In Verfahren mit RCT lag die mittlere Zielpopulation bei 2.445 Patienten, während diese in Verfahren ohne RCT bei 471 Patienten lag. In Verfahren mit RCT (30/41) entsprach der Vergleichsarm bei 10 Verfahren nicht der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, was jeweils ausschlaggebend für den fehlenden Zusatznutzen war. Sofern der Vergleichsarm den G-BA Anforderungen entsprach (20/30), so wurde in 85% (17/20) ein Zusatznutzen festgestellt. Von diesen 17 Verfahren mit RCT und Zusatznutzen im regulären Verfahren betrug die mittlere Zielpopulation 1.650 Patienten (10/17), wenn ein Placebo-Vergleich durchgeführt wurde, vs. 3.439 Patienten bei einem Vergleich mit aktivem Komparator (7/17).

Fazit: Die Analyse zeigt, dass RCT in seltenen Krankheiten durchgeführt werden, sofern die Prävalenz des Leidens relativ hoch ist. Etwa 85% der seltenen Krankheiten haben jedoch eine niedrigere Prävalenz als 1 zu 1.000.000 (weniger als 80 GKV-Patienten). Die IQWiG-Forderung nach RCT-generierter Evidenz für alle OD sollte kritisch hinterfragt werden. Bei bestimmten seltenen Krankheiten mit sehr wenigen Patienten sollte die bestverfügbare Evidenz die Bewertungsbasis bilden. Gemeinsame Anstrengungen zur Entwicklung einer



adäquaten und akzeptablen Methodik unter Anerkennung einer höheren Ergebnisunsicherheit sind notwendig.

Hinweis: Für das Laienpublikum werden Fachbegriffe wie u.a. die Nutzenbewertung, RCT, aktiver Kontrollarm separat auf dem Poster mit Hilfe einer Infobox erklärt.



Abstract zur NAKSE 2023

Bitte wählen Sie eine der Kategorien:

- Orphan Drugs
- Patientenpfade
- Daten und Digitalisierung
- Sonstiges

| | |
|--------------------------------|--|
| Titel | Orphan vs. Non-Orphan Drugs in Deutschland – Besteht in der Nutzenbewertung wirklich Anpassungsbedarf? |
| Verfassende Person | Dr. Ingo Hantke ¹ hantke@skc-beratung.de |
| Weitere Verfassende | Steven Krüger ¹ , Prof. Dr. Matthias P. Schönemark ¹ |
| Zugehörigkeit der Verfassenden | 1 SKC Beratungsgesellschaft mbH, 30177 Hannover, DE |

Hintergrund & Fragestellung: Weltweit leiden ca. 300 Mio Menschen an einer von schätzungsweise 8000 seltenen Erkrankungen. Aufgrund der geringen Inzidenz und Prävalenz ist die Entwicklung von Therapien und insbesondere die Generierung hochwertiger Evidenz jedoch deutlich erschwert. In Deutschland genießen Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs, OD) bei der Nutzenbewertung (§ 35a SGB V) daher gewisse Privilegien. Diese begründete Sonderstellung wird allerdings zunehmend infrage gestellt und zuletzt im November 2022 gesetzlich weiter eingeschränkt („GKV-FinStG“). Diese Analyse soll auf Basis eines umfassenden Vergleichs zwischen OD und Non-Orphan Verfahren Aufschluss darüber geben, wie gut OD bisher im deutschen AMNOG-System aufgestellt sind. **Methoden:** Die Nutzenbewertungen und Entwicklung der Jahrestherapiekosten aller OD und Non-Orphan Drugs seit der Etablierung des AMNOG im Jahr 2011 bis Juli 2023 wurden in Hinblick auf die wesentlichen Charakteristika untersucht, u.a. die Qualität der Evidenz, die Größe der Population, die Bewertung des Zusatznutzens (ZN) und das Ergebnis der Preisverhandlungen. Alle Analysen wurden durch Kombination öffentlich zugänglicher Daten in einer proprietären Datenbank durchgeführt (G-BA Website, LAUER-TAXE® etc.). **Ergebnisse:** Bis 15. Juli 2023 waren 876 Verfahren abgeschlossen, davon 127 OD-Verfahren in der Ersteinreichung. Ein quantifizierbarer ZN wurde in beiden prozentual vergleichbar häufig erreicht. In fast 50% der OD-Verfahren wurden RCTs eingereicht. Je kleiner die Population, desto niedriger war das Evidenzlevel. In 66 Verfahren wurden 20 OD aufgrund des Überschreitens der Umsatzschwelle als Non-Orphan Drug (neu-)bewertet. **Diskussion:** Seltene Erkrankungen stellen Hersteller und HTA-Behörden vor sehr unterschiedliche Herausforderungen. In der Entwicklung sehr anspruchsvolle Therapien erhalten durch einen zunächst garantierten ZN eine Art vorübergehende Absicherung für den Markteintritt. Gleichzeitig muss die evidenzbasierte Medizin vorsichtig mit jeglichen Sonderstellungen sein. Trotz der offensichtlichen Hürden wird in Deutschland jedoch häufig hochwertige Evidenz eingereicht. Das System scheint zu funktionieren: Bei allen vom G-BA bewerteten OD verbesserte sich auch das Verhandlungsergebnis mit zunehmender Qualität der Evidenz, wobei besonders geringe Patientenzahlen berücksichtigt wurden. Auf Basis aller durchgeführten Analysen erscheinen weitergehende Einschränkungen des Orphan-Status nicht zweckmäßig.