

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 24.07.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Immunglobuline oder Kortikosteroide ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: ▫ Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. ▫ Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie eine Therapieoption darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU weicht von der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab und benennt eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Der pU begründet die Abweichung von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Wesentlichen damit, dass die Erkrankung durch einen heterogenen Verlauf und das Fehlen einer einheitlichen Standardtherapie gekennzeichnet sei. Daher erfordere die Behandlung eine flexible Anpassung, die sowohl die individuelle Krankheitsausprägung als auch die bisherige Vortherapie und deren Nebenwirkungen berücksichtigt. Aufgrund individueller Limitationen der Wirkstoffe sei somit keine der verfügbaren Behandlungsoptionen – Kortikosteroide, Immunglobuline oder Plasmapherese – als alleinige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung geeignet.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sieht bei erwachsenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption vor, sofern angezeigt. Eine Therapieoptimierung, sofern diese Option besteht, ist ebenfalls von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA umfasst. Die Plasmapherese kann im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden angewendet werden. Die Abweichung des pU von der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie bleibt jedoch ohne Konsequenz, da die Therapie im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Studie weder der vom G-BA bestimmten noch der vom pU benannten zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht (siehe folgenden Abschnitt). Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 2).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der lediglich RCTs mit einer Mindestdauer von 48 Wochen berücksichtigt.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert. Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie ADHERE und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa heran.

Studie ADHERE für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Studie ADHERE

Bei der Studie ADHERE handelt es sich um eine abgeschlossene Studie, die sich aus einer offenen 1-armigen Phase (Stage A), in der alle Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa erhielten, und einer sich daran anschließenden, doppelblinden, randomisierten und kontrollierten Phase (Stage B) zum Vergleich von Efgartigimod alfa mit Placebo, zusammensetzt. Von der Studie waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit

wahrscheinlicher bzw. definitiver progredienter oder rezidivierender CIDP, gemäß den Kriterien der European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) von 2010, umfasst. Eingeschlossen wurden sowohl Patientinnen und Patienten die zuvor eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen (intravenös oder subkutan) gegen ihre CIDP erhalten haben, als auch therapienaive Patientinnen und Patienten. Laut Studienprotokoll hätten auch Patientinnen und Patienten in die Studie ADHERE eingeschlossen werden können, die mit Kortikosteroiden und Immunglobulinen behandelt worden sind und somit nicht von der vorliegenden Fragestellung umfasst wären. Auf Basis der verfügbaren Daten scheint dies jedoch auf keine bzw. keinen der eingeschlossenen Patientinnen bzw. Patienten zuzutreffen. Jene Patientinnen und Patienten, die seit mehr als 6 Monate vor Studieneinschluss nicht mehr mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen behandelt wurden, galten ebenfalls als therapienaiv.

Nach dem Studieneinschluss traten die Patientinnen und Patienten, die bereits mit Kortikosteroiden und / oder Immunglobulinen behandelt wurden, zunächst in eine Run-in-Phase ein, in der sie ihre bisherige Behandlung absetzen mussten. Die Patientinnen und Patienten die innerhalb von maximal 12 Wochen eine klinische Verschlechterung aufwiesen, konnten in die 1-armige offene Phase (Stage A) übergehen. Diese Run-in-Phase sollte laut Studienprotokoll dazu dienen, dass ausschließlich Patientinnen und Patienten mit aktiver CIDP-Erkrankung in die Studie eingehen (Enrichment-Design), sowie zur Sicherstellung, dass der Wirkstoff der vorherigen Therapie soweit abgebaut / ausgeschieden ist, dass die Wirksamkeitsanalyse der Studie nicht beeinträchtigt wird. Therapienaive Patientinnen und Patienten wurden direkt in Stage A eingeschlossen, wenn bei ihnen innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss eine klinische Verschlechterung gegenüber einem innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erhobenen Vergleichswert vorlag. In Stage A erhielten alle Patientinnen und Patienten 1-mal pro Woche bis zu 12 Wochen Efgartigimod alfa. Nur Patientinnen und Patienten die innerhalb dieser Behandlungszeit in 2 aufeinanderfolgenden Wochen eine bestätigte klinischen Verbesserung aufwiesen, wurden in Stage B eingeschlossen. Patientinnen und Patienten die erst zu Woche 12 eine klinische Verbesserung aufwiesen, konnten zur Bestätigung dieser Verbesserung die Stage A um 1 Woche verlängern.

In Stage B wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer weiteren wöchentlichen Behandlung mit Efgartigimod alfa oder Placebo zugeteilt. Patientinnen und Patienten die während der Stage B eine klinische Verschlechterung, definiert als Anstieg des aINCAT um 1 Punkt im Vergleich zum Stage B Ausgangswert, aufwiesen oder die Woche 48 Visite absolvierten, konnten in die Open-Label-Extensionsstudie wechseln. In dieser Extensionsstudie erhielten alle Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa. Statt in die Extensionsstudie zu wechseln, konnten die Patientinnen und Patienten auch zur 28-tägigen Nachbeobachtung in der Studie ADHERE verbleiben und wurden im Ermessen der Prüferin / des Prüfers behandelt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in Stage A als auch im Interventionsarm der Stage B erfolgte mit Einschränkungen entsprechend der Fachinformation von Efgartigimod alfa. Gemäß Fachinformation soll Efgartigimod alfa wöchentlich verabreicht werden. Jedoch ist es möglich, je nach klinischer Beurteilung, das Dosierungsintervall auf alle 2 Wochen anzupassen. Dieses 2-wöchige Dosierungsintervall war in der Studie ADHERE nicht vorgesehen. Des Weiteren soll gemäß Fachinformation bei Patientinnen und Patienten, die von ihrer bisherigen CIDP-Therapie umgestellt werden sollen, die Behandlung mit Efgartigimod alfa möglichst eingeleitet werden, bevor die klinische Wirksamkeit der vorherigen Therapie nachlässt. Dies ist durch die zuvor beschriebene Run-in-Phase der Studie ADHERE nicht umgesetzt, da hier explizit eine klinische Verschlechterung der CIDP nach Absetzen der bisherigen CIDP-Therapie gefordert war, bevor die Behandlung mit Efgartigimod alfa in Stage A begonnen werden konnte.

In beiden Behandlungsarmen der Stage B durften keine gegen die CIDP gerichteten Therapien (wie Kortikosteroide, Immunglobuline oder Plasmapherese) angewendet werden. Während der Studienbehandlung erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm somit eine Monotherapie mit Efgartigimod alfa bzw. Placebo im Kontrollarm (siehe auch weiter unten zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie).

Vom pU gebildete Teilpopulation der Studie ADHERE nicht geeignet

Der pU zieht für die Nutzenbewertung die placebokontrollierte Stage B der Studie ADHERE heran und bildet nach seiner Aussage eine für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation, die das Anwendungsgebiet gemäß der Fachinformation abbildet. Das Vorgehen des pU ist weitestgehend nachvollziehbar.

Die vom pU gebildete Teilpopulation (als auch die Gesamtpopulation) ist jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Im Folgenden werden die dafür ursächlichen, mit dem gewählten Studiendesign einhergehenden Probleme für jede Studienphase gesondert beschrieben, beginnend mit der Run-in-Phase:

Run-in-Phase führt zu Übertragbarkeitsproblem

Auch wenn Run-in-Phasen bei Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet wegen Fehldiagnosen üblich zu sein scheinen, resultiert daraus ein Übertragbarkeitsproblem, da gemäß Fachinformation eine Run-in-Phase nicht vorgesehen ist. Dort ist vielmehr sogar beschrieben, dass die Behandlung mit Efgartigimod alfa möglichst eingeleitet werden soll, bevor die klinische Wirksamkeit der vorherigen Therapie nachlässt [2]. Zudem zeigt eine Studie, die den direkten Wechsel auf Efgartigimod alfa untersucht (ohne Run-in- / Auswaschphase) negative Ergebnisse.

In Stage A: Vorbehandlung aller Patienten mit Efgartigimod alfa

Wie zuvor beschrieben, wurden alle Patientinnen und Patienten in Stage A mit Efgartigimod alfa behandelt bevor sie in Stage B eingeschlossen werden konnten. Somit entsprechen die Patientinnen und Patienten die dem Kontrollarm der Stage B zugeteilt wurden, nicht mehr der vorliegenden Fragestellung, da sie alle mit Efgartigimod alfa vorbehandelt sind. Darüber hinaus fand eine Selektion der Patientinnen und Patienten statt, da nur diejenigen in die randomisierte Phase B übergehen konnten, die in Phase A eine klinische Verbesserung zeigten. Von den insgesamt 322 Patientinnen und Patienten in Stage A gingen nur 221 in Stage B über, d. h. über 30 % schieden aus der Studie aus. Auffällig ist, dass besonders viele mit Immunglobulinen vorbehandelte Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Efgartigimod alfa in Stage A vorzeitig abbrachen, teils schon nach wenigen Wochen. Nach Ausscheiden aus der Stage A wurden die Patientinnen und Patienten lediglich 28 Tage nach letzter Dosis zu einer Safety-Follow-up-Visite untersucht, in der jedoch keine Endpunkte zur Krankheitsaktivität oder Gesundheitszustand erhoben wurden.

Vergleichstherapie in der Studie ADHERE entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Therapie im Kontrollarm der Stage B in der Studie ADHERE entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wie zuvor beschrieben erhielten alle Patientinnen und Patienten im Kontrollarm der Studie ADHERE ausschließlich Placebo und keine aktive Therapie gegen ihre CIDP-Erkrankung. Bei einer klinischen Verschlechterung konnten die Patientinnen und Patienten zwar im Ermessen der Prüferin / des Prüfers behandelt werden, die Therapie mit Efgartigimod alfa bzw. Placebo musste in diesem Fall jedoch abgebrochen werden. Insgesamt entspricht die Therapie im Vergleichsarm somit nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, das heißt, es liegen keine Daten zum Vergleich von Efgartigimod alfa mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Fazit

Die Studie ADHERE ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass alle Patientinnen und Patienten in der randomisierten, kontrollierten Stage B mit Efgartigimod alfa vorbehandelt waren und dass die Therapie im Kontrollarm der Stage B nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Alle Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erhielten in der Stage B ausschließlich Placebo. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Vergleich von Efgartigimod alfa mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa.

Tabelle 3: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Immunglobuline oder Kortikosteroide ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Hinweise des G-BA: ▫ Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die nach Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden einen aktiven Krankheitsverlauf aufweisen, sollen einen Wechsel auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption erhalten, sofern angezeigt. ▫ Die unveränderte Fortführung einer unzureichenden Therapie, sofern noch die Option einer Therapieoptimierung besteht, entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. ▫ Die Plasmapherese wird nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen, jedoch kann diese im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie eine Therapieoption darstellen. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.