

Efgartigimod alfa (chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is divided into 18 segments of varying shades of blue. The first 14 segments are light blue, the 15th is medium blue, the 16th is dark blue, and the last two are very dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in the first 14 segments.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-95

Version: 1.0

Stand: 30.10.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2124

DOI: 10.60584/A25-95

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Efgartigimod alfa (chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.07.2025

Interne Projektnummer

A25-95

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-95>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-95>.

Schlagwörter

Efgartigimod alfa, Polyradikuloneuropathie – Chronische Entzündliche Demyelinisierende, Nutzenbewertung

Keywords

Efgartigimod alfa, Polyradiculoneuropathy – Chronic Inflammatory Demyelinating, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Nadia Abu Rajab-Conrads
- Anna-Lena Firle
- Lukas Gockel
- Simone Hess
- Katharina Hirsch
- Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Dominik Schierbaum

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Efgartigimod alfa ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Efgartigimod alfa wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung einer / eines externen Sachverständigen (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.11
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.20
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A Suchstrategien.....	I.24
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.25

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa	I.5
Tabelle 3: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa	I.11
Tabelle 5: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.21

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aINCAT	Adjusted inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
CDAS	CIDP Disease Activity Status
CIDP	chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
ECI	Evidence of clinical Improvement (Nachweis einer klinischen Verbesserung)
ECMD	Evidence of clinically meaningful Deterioration (Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PNS	Peripheral Nerve Society
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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.

I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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 Kapitel I 3). Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

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.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Efgartigimod alfa (Stand zum 06.05.2025)
- bibliografische Recherche zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 06.05.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 06.05.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 06.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 07.08.2025),
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Im Gegensatz dazu identifiziert der pU die Studie ADHERE [3] und zieht diese für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa heran.

Die vom pU vorgelegten Daten der Studie ADHERE sind jedoch nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Die Studie ADHERE und die Gründe warum diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet ist, werden im Folgenden näher beschrieben.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ADHERE

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. In die Studie wurden 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 [4], eingeschlossen. Die CIDP-Diagnose musste zudem von einem unabhängigen Experten-Komitee (CIDP Confirmation Committee) bestätigt werden. Die Patientinnen und Patienten mussten einen CIDP-Disease-Activity-Status(CDAS)-Wert von ≥ 2 zu Studieneinschluss aufweisen. 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 eine Woche verlängern. Die Bewertung einer klinischen Verschlechterung (vom pU als Evidence of clinically meaningful Deterioration [ECMD] bezeichnet) bzw. Verbesserung (vom pU als Evidence of clinical Improvement [ECI] bezeichnet) erfolgte anhand präspezifizierter Kriterien unter Verwendung des Adjusted inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT), dem Inflammatory Rasch-built overall Disability Scale (I-RODS) und / oder der Griffkraft.

In Stage B wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer weiteren wöchentlichen Behandlung mit Efgartigimod alfa oder Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Veränderung des aINCAT der Patientinnen und Patienten während der Stage A (keine Veränderung vs. Abnahme um ≥ 1 Punkt) und nach der vorherigen Behandlung (behandlungsnaiv vs. Kortikosteroide vs. Immunglobuline). 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 [5-7] wechseln. In

dieser Extensionsstudie erhielten alle Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa. Die Studie ADHERE endete, sobald 88 Ereignisse im primären Endpunkt in Stage B aufgetreten waren. Patientinnen und Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie (unabhängig der Studien-Phase) befanden, konnten ebenfalls in die Extensionsstudie übergehen. 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 Prüffärztin / des Prüfarztes behandelt.

In die Run-in-Phase wurden 306 Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Von diesen gingen 286 Patientinnen und Patienten in die Stage A über. Es zeigen somit über 90 % der Patientinnen und Patienten eine klinische Verschlechterung während der Run-in-Phase. 36 therapienaive Patientinnen und Patienten bei denen bereits vor Studieneinschluss eine klinische Verschlechterung der CIDP vorlag, wurden direkt in die Stage A eingeschlossen. Somit gingen insgesamt 322 Patientinnen und Patienten in die Stage A ein. Von diesen 322 Patientinnen und Patienten hatten 63 (20 %) Kortikosteroide, 165 (51 %) Immunglobuline (intravenös oder subkutan) in ihrer Vortherapie erhalten und 94 (29 %) galten als therapienaiv (von diesen hatten laut Studienbericht 18 [19 %] zu keiner Zeit vor Studieneinschluss eine Therapie gegen CIDP erhalten, 76 [81 %] hatten innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss keine Therapie gegen CIDP erhalten). Von den 322 Patientinnen und Patienten aus Stage A gingen insgesamt 221 (69 %) in Stage B über (Efgartigimod alfa N = 111; Kontrollarm N = 110). Der Großteil der Patientinnen und Patienten in Stage B wechselte nach entsprechendem Ereignis (siehe oben) in die offene Extensionsstudie (von den 111 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm wechselten insgesamt 98 und von den 110 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm wechselten insgesamt 99 in die Extensionsstudie).

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 [2]. 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 (siehe dazu auch Fazit).

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).

Primärer Endpunkt der Studie ADHERE war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten klinischen Verbesserung in Stage A bzw. in Stage B die Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Vom pU gebildete Teilpopulation der Studie ADHERE

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. In dieser Teilpopulation wurden laut pU therapienaive Patientinnen und Patienten ausgeschlossen. Diejenigen Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneinschluss keine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten haben und gemäß Studienplanung als therapienaiv galten, wurden bei der Bildung der Teilpopulation berücksichtigt. Hingegen waren Patientinnen und Patienten, die nach einer Behandlung als geheilt gelten (≥ 5 Jahre nicht mehr unter Behandlung) oder sich in Remission befinden und keine aktive Erkrankung aufweisen (≥ 1 bis < 5 Jahren nicht mehr unter Behandlung), ausgeschlossen. Auch Patientinnen und Patienten, die sich unter Behandlung in einem stabilen Gesundheitszustand befanden, wurden nicht in der Teilpopulation berücksichtigt. Das Vorgehen des pU ist weitestgehend nachvollziehbar.

Teilpopulation der Studie ADHERE nicht geeignet

Die vom pU gebildete Teilpopulation (als auch die Gesamtpopulation) ist 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- / Auswasch-Phase) negative Ergebnisse [8]. Bei 4 von insgesamt 9 CIDP-Patientinnen und -Patienten, die

von intravenösen Immunglobulinen auf Efgartigimod umgestellt wurden, verschlechterte sich der Gesundheitszustand rapide. Dies ist besonders schwerwiegend, da bei CIDP-Patientinnen und -Patienten, die einen Rückfall erleiden, nicht sicher ist, ob sie zu ihrem Ausgangszustand zurückkehren. Ein Rückfall ist daher immer besorgniserregend, da bei einigen Patientinnen und Patienten eine bleibende Verschlechterung eintreten kann, wie in früheren Studien bei CIDP beobachtet wurde [9].

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. Von den 165 mit Immunglobulin vorbehandelten Patientinnen und Patienten brachen 55 (33 %) die Therapie mit Efgartigimod alfa vorzeitig ab, wohingegen von den 63 mit Kortikosteroid vorbehandelten Patientinnen und Patienten nur 8 (13 %) die Therapie mit Efgartigimod alfa vorzeitig abbrachen. Die häufigsten Gründe eines frühzeitigen Therapieabbruchs waren in beiden Gruppen fehlende Wirksamkeit (Immunglobuline bzw. Kortikosteroide: 21 [13 %] bzw. 3 [5 %]) und unerwünschte Ereignisse (Immunglobuline bzw. Kortikosteroide: 18 [11 %] bzw. 2 [3 %]). 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 Prüffärztin / des Prüfarztes 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. Diese sieht zum einen (bei / zu Studienbeginn) eine Therapieoptimierung vor und zum anderen eine Prüfung ob ein Wechsel

von Immunglobulinen (51 % der Patientinnen und Patienten in Stage A mit Immunglobulinen vorbehandelt) bzw. Kortikosteroide (20 % der Patientinnen und Patienten in Stage A mit Kortikosteroiden vorbehandelt) auf die jeweils andere zur Verfügung stehende Therapieoption angezeigt ist. Unabhängig davon, traten von den 110 Patientinnen und Patienten des Kontrollarms von Stage B insgesamt 99 Patientinnen und Patienten (darunter entsprechend auch solche mit einer klinischen Verschlechterung) in die Open-Label-Extensionsstudie über und erhielten alle Efgartigimod alfa.

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.

Sofern eine Run-in-Phase überhaupt sinnvoll und notwendig ist, wäre grundsätzlich ein Studiendesign sinnvoll gewesen, bei dem die Patientinnen und Patienten nach dieser Run-in-Phase direkt einer Behandlung mit Efgartigimod alfa oder einer Behandlung mit Kortikosteroiden bzw. Immunglobulinen zufällig zugeteilt werden.

Unabhängig von der Eignung der ADHERE-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung ist das Studiendesign kritisch zu diskutieren. In der Run-in-Phase ist eine klinische Verschlechterung der CIDP vorgesehen, anschließend eine Verbesserung in der offenen, 1-armigen Stage A unter Behandlung mit Efgartigimod alfa. In der anschließenden Stage B wird den Patientinnen und Patienten im Kontrollarm erneut die aktive Therapie entzogen, bis eine klinische Verschlechterung eintritt. Auffällig ist, dass besonders viele mit Immunglobulinen vorbehandelte Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Efgartigimod alfa in Stage A vorzeitig abbrechen (33 % der Immunglobulin vorbehandelten Patientinnen und Patienten vs. 13 % der mit Kortikosteroid vorbehandelten Patientinnen und Patienten). Wie der weitere Verlauf der Patientinnen und Patienten nach Ausscheiden aus der Run-in-Phase oder Stage A war, ist (weitestgehend) unklar und lässt weitere Fragen offen (siehe auch [10]).

Unabhängig davon ist erwähnenswert, dass die Zulassung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) maßgeblich auf einem historischen Vergleich der Daten aus Stage A zu Efgartigimod alfa gegenüber historischen Placebo-Kontrollen zu beruhen scheint (das Studiendesign inklusive Stage B wird auch im European Public Assessment Report (EPAR) durchaus kritisch diskutiert) [11]. Daten zu einem historischen Vergleich gegenüber

Kortikosteroiden oder Immunglobulinen legt der pU für die Nutzenbewertung jedoch nicht vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: 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		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. argenx. Vyvgart 1000 mg Injektionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 29.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Allen JA, Lin J, Basta I et al. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE); a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol 2024; 23(10): 1013-1024. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00309-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00309-0).
4. Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society; first revision. Eur J Neurol 2010; 17(3): 356-363. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x>.
5. argenx. Open-label Extension of the ARGX-113-1802 Trial to Investigate the Longterm Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) [online]. [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507885-21-00>.
6. argenx. Open-label Extension of the ARGX-113-1802 Trial to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) [online]. [Zugriff: 12.08.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003107-35.
7. argenx. A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod in Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP, an Autoimmune Disorder That Affects the Peripheral Nerves) (ADHERE+) [online]. 2025 [Zugriff: 12.08.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280718>.
8. Levine T, Muley S. Early deterioration of CIDP following transition from IVIG to FcRn inhibitor treatment. J Neurol Sci 2025; 468: 123313. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.123313>.

9. van Schaik IN, Mielke O, Bril V et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6(5): e590. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000590>.
10. Katz J, Jenkins L, Saperstein D. Unresolved issues with efgartigimod in CIDP, and broader concerns for future trial design. *J Neurol Sci* 2025; 468: 123355. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.123355>.
11. European Medicines Agency. Vyvgart (egartigimod alfa); Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application; Vyvgart (egartigimod alfa); Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [online]. 2025 [Zugriff: 15.10.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/vyvgart-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Efgartigimod alfa

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(efgartigimod OR ARGX-113) [Other terms] AND (Neuropathy OR Polyneuropathy OR Polyradiculoneuropathy) [Condition/disease]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(efgartigimod* OR ARGX-113 OR ARGX113 OR (ARGX 113)) AND (Neuropath* OR Polyneuropath* OR Polyradiculoneuropath*)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
efgartigimod, ARGX-113, ARGX113 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Alle nachfolgenden Informationen sind der Fachinformation entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vyvgart® muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat, eingeleitet und überwacht werden.

Die ersten 4 Injektionen müssen entweder von einem Arzt oder unter dessen Aufsicht durchgeführt werden. Die nachfolgenden Injektionen sollten von einem Arzt durchgeführt werden oder können nach ausreichender Schulung in der subkutanen Injektionstechnik von einem Patienten oder einer Pflegeperson zu Hause durchgeführt werden. Während der ersten Anwendungen von Efgartigimod alfa (siehe Abschnitt 4.2) muss eine geeignete Behandlung für injektions- und überempfindlichkeitsbedingte Reaktionen verfügbar sein (ausführliche Hinweise zur Injektion des Arzneimittels sind den Hinweisen zur Anwendung in der Packungsbeilage zu entnehmen). Die empfohlene Dosis beträgt 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion. Die Behandlung wird mit einem wöchentlichen Dosierungsschema eingeleitet und kann je nach klinischer Beurteilung auf alle zwei Wochen angepasst werden. Im Falle einer Verschlechterung der Symptome sollte die Anwendung einer einmal wöchentlichen Injektion weitergeführt werden. Bei Patienten, die von ihren derzeitigen CIDP-Therapien umgestellt werden, sollte die Behandlung mit Vyvgart® vorzugsweise eingeleitet werden, bevor die klinische Wirkung dieser vorherigen Therapien nachzulassen beginnt. Zur Bewertung der Behandlungswirkung sollte 3 – 6 Monate nach Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen eine klinische Beurteilung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten $\geq$ 65 Jahren, Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Es liegen bisher keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa bei Kindern und Jugendlichen vor.

Gegenanzeigen

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Da Efgartigimod alfa eine vorübergehende Verringerung des IgG-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen.

In den klinischen Studien wurden Injektionsreaktionen wie Ausschlag oder Pruritus berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese waren leicht bis mittelschwer. Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei intravenöser Anwendung von Efgartigimod alfa gemeldet. Die ersten Anwendungen von Vyvgart® müssen unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart® sofort abubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

Alle Impfstoffe sind gemäß den Immunisierungsrichtlinien anzuwenden. Wenn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, sollten diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der nächsten Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Efgartigimod alfa gegeben werden. Andere Impfstoffe können nach Bedarf zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Efgartigimod alfa angewendet werden.

In Anbetracht der niedrigen Inzidenz neutralisierender Antikörper kann die Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht beurteilt werden.

Wenn nichtsteroidale Immunsuppressiva, Kortikosteroide und Cholinesteraseinhibitoren reduziert oder abgesetzt werden, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Krankheitsverschlechterung zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Efgartigimod alfa kann die Konzentrationen von Substanzen verringern, die an den humanen neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) binden, d. h. von Immunglobulin-Arzneimitteln, monoklonalen Antikörpern oder Antikörper-Derivaten, welche die humane Fc-Domäne der IgG-Subklasse enthalten. Sofern möglich, wird empfohlen, den Beginn der Behandlung mit diesen Arzneimitteln gegebenenfalls bis auf 2 Wochen nach der letzten Dosis Vyvgart® zu verschieben. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten, die Vyvgart® erhalten, während

sie mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, engmaschig auf das beabsichtigte Ansprechen auf diese Arzneimittel überwacht werden.

Plasmaaustausch, Immunadsorption und Plasmapherese können die Konzentration von Efgartigimod alfa im Blut verringern

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Efgartigimod alfa während der Schwangerschaft vor. Es ist bekannt, dass Antikörper, einschließlich therapeutischer monoklonaler Antikörper, aktiv durch die Plazenta transportiert werden (nach 30 Schwangerschaftswochen), indem sie an FcRn binden

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Efgartigimod alfa in der Muttermilch, über Auswirkungen auf das gestillte Kind oder über Auswirkungen auf die Milchproduktion vor.

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Efgartigimod alfa auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ließen keinen Einfluss von Efgartigimod alfa auf männliche und weibliche Fertilitätsparameter erkennen (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vyvgart® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (33 %), Infektionen der oberen Atemwege (10,7 %) und Harnwegsinfektionen (9,5 %). Außerdem konnten Übelkeit, Bronchitis und Kopfschmerzen im Zusammenhang mit dem Verfahren häufiger beobachtet werden.

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Vyvgart® subkutan für sowohl zyklische als auch kontinuierliche Dosierungsschemata mit dem bekannten Sicherheitsprofil der intravenösen Darreichungsform überein.

Überdosierung

Es sind keine spezifischen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Efgartigimod alfa bekannt. Im Falle einer Überdosierung sind keine anderen eventuell auftretenden Nebenwirkungen als bei der empfohlenen Dosis zu erwarten. Die Patienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden und es ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efgartigimod alfa.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.14
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.16
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.19
II 4 Literatur	II.20

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.16

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDAS	CIDP Disease Activity Status
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating Polyneuropathy (chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
i. v.	intravenös
PNS	Peripheral Nerve Society
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der chronisch-entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß Fachinformation [1,2] von Efgartigimod alfa. Demnach wird Efgartigimod alfa gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angewendet [1,2].

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) formulierten Fragestellung davon ausgegangen, dass die Zielpopulation aus Patientinnen und Patienten besteht, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit entweder Kortikosteroiden oder Immunglobulinen aufweisen und somit Patientinnen und Patienten nach vorheriger Behandlung mit sowohl Kortikosteroiden als auch Immunglobulinen nicht von der Zielpopulation umfasst sind.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stehen für Patientinnen und Patienten, die auf eine initiale Therapie bestehend aus Immunglobulinen, Kortikosteroiden oder Plasmapherese nicht angesprochen haben oder ein Rezidiv erleiden, nur noch sehr begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung. Zudem eignen sich Kortikosteroide und Plasmapherese dem pU zufolge aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils und der mit der Anwendung verbundenen Komplikationen nicht als Dauertherapie, sondern lediglich als Überbrückung für eine langfristig einsetzbare Therapieoption. Immunglobuline gehen laut pU aufgrund ihrer Herstellung aus menschlichen Blutprodukten jedoch mit dem Risiko einer Übertragung von Erregern sowie der Abhängigkeit von Plasmaspenden einher.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CIDP in Deutschland im Jahr 2024	-	3122–4807
2	Patientinnen und Patienten mit instabiler aktiver CIDP	1,75–6,17	55–297
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,0	49–262
a. Bei den Patientenzahlen in den Schritten 2 und 3 hat der pU Aufrundungen auf ganze Zahlen vorgenommen. CIDP: chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit CIDP in Deutschland im Jahr 2024

Für die Berechnung der Anzahl an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CIDP in Deutschland identifiziert der pU altersspezifische Prävalenzangaben aus 3 Publikationen [3-5]. Für die Herleitung der Zielpopulation bildet der pU eine Spanne basierend auf den niedrigsten bzw. höchsten Prävalenzangaben.

Für die untere Grenze zieht der pU eine Publikation von Mahdi-Rogers und Hughes heran [4]. Diese untersucht u. a. die Prävalenz der CIDP zum Stichtag 01.01.2008 in der ehemaligen Region Südost-Thames in England. Analysiert wurden die Datenbank der peripheren Nerven-klinik des Guy's Krankenhauses, Kliniklisten, Briefe und Berichte der Neurologieabteilungen in der unmittelbaren oder angrenzenden Umgebung sowie Selbstauskünfte von Patientinnen und Patienten, die auf eine Anzeige im Newsletter der britischen Guillian-Barrè-Syndrom-Selbsthilfegruppe reagiert hatten. Auf diese Weise wurden laut Publikation 101 Patientinnen und Patienten identifiziert, die die diagnostischen Kriterien für definitive, wahrscheinliche oder mögliche CIDP der European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society (EFNS / PNS) aus dem Jahr 2006 erfüllten und zum Stichtag im Studiengebiet wohnhaft waren. Zur Bestimmung der Prävalenz bei Erwachsenen in Deutschland entnimmt der pU die folgenden altersspezifischen rohen Prävalenzraten pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner in der Region Südost-Thames: 20 bis 29 Jahre: 0,21; 30 bis 39 Jahre: 0,51; 40 bis 49 Jahre: 3,01; 50 bis 59 Jahre: 2,61; 60 bis 69 Jahre: 8,90; 70 bis 79 Jahre: 11,60; 80 bis 89 Jahre: 8,85 und ≥ 90 Jahre: 0,00 [4]. Die jeweiligen Prävalenzraten überträgt der pU auf die entsprechenden Altersgruppen der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes zum 31.12.2024 (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung von Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) [6]. Für die Altersgruppe der 18- und 19-Jährigen nutzt der pU die Prävalenzrate der Gruppe der 20- bis 29-Jährigen.

Insgesamt berechnet er auf diese Weise für die untere Grenze eine Anzahl von 3122 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CIDP in Deutschland im Jahr 2024.

Für die obere Grenze zieht der pU eine Publikation von Rajabally et al. [5] heran, welche die Prävalenz der CIDP zum Stichtag 01.05.2008 in Leicestershire und Rutland in England untersucht. Analysiert wurden die Datenbanken und Patientenakten der neuromuskulären und pädiatrisch-neurologischen Abteilungen der Universitätskrankenhäuser Leicester aus den vorangegangenen 5 Jahren. Den Autoren zufolge erhalten die genannten Abteilungen Überweisungen aller Patientinnen und Patienten der untersuchten Region, die an neuromuskulären Erkrankungen leiden. Zudem erfolgte eine Anfrage bei den in der Region tätigen Neurologinnen und Neurologen. In die Prävalenzberechnung wurden 46 lebende Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz in der untersuchten Region eingeschlossen, die die EFNS / PNS-Diagnosekriterien aus dem Jahr 2006 für definitive, wahrscheinliche oder mögliche CIDP erfüllten [5]. Der pU entnimmt eine altersspezifische rohe Prävalenzrate von 2,51 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Altersgruppe der 20- bis 59-Jährigen und von 14,37 pro 100 000 Einwohnerinnen und Einwohner für die Altersgruppe ab 60 Jahren [5]. Diese wendet er auf die entsprechenden Alterskohorten der Bevölkerungsvorausberechnung an. Für die 18- und 19-Jährigen zieht er die rohe Prävalenzrate der 20- bis 59-Jährigen heran.

Insgesamt ermittelt der pU für die obere Grenze eine Anzahl von 4807 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CIDP in Deutschland im Jahr 2024.

Schritt 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 oder 5

Der pU operationalisiert die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen auf Basis des CIDP Disease Activity Status (CDAS). Der CDAS-Score bewertet unter Berücksichtigung des Therapiestatus die Krankheitsaktivität und das Vorhandensein von (Residual-)Symptomen bei Patientinnen und Patienten mit CIDP. Für die untere Grenze berücksichtigt der pU Patientinnen und Patienten mit CDAS 5. CDAS 5 wird definiert als das Vorhandensein einer instabilen und aktiven Erkrankung mit progredientem oder rezidivierendem Verlauf (CDAS 5A: behandlungsnaiv oder < 3 Monate unter Behandlung; CDAS 5B: nicht in Behandlung; CDAS 5C: unter Behandlung). Als Obergrenze berücksichtigt der pU zusätzlich Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 (Verbesserung, ≥ 3 Monate < 1 Jahr unter Behandlung) [7].

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit CIDP herzuleiten, bei denen ein CDAS 4 oder 5 vorliegt, zieht der pU eine Querschnittstudie von Bunschoten et al. aus dem Jahr 2019 [8] heran. Diese untersucht den Zusammenhang zwischen klinischen Faktoren, Verzögerungen bei der Diagnosestellung und residuellen neurologischen Einschränkungen bei Patientinnen und Patienten mit CIDP. Hierfür wurden alle Patientinnen und Patienten per Fragebogen

kontaktiert, die in der niederländischen Patientenorganisation für neuromuskuläre Erkrankungen („Spierziekten Nederland“) registriert waren oder im Zeitraum der Jahre 2010 bis 2015 am Erasmus Medical Center in Rotterdam behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die in den Niederlanden wohnhaft waren und deren Diagnose anhand der Krankenhausdaten und EFNS / PNS-Kriterien aus dem Jahr 2010 gesichert werden konnte. Von 197 kontaktierten Patientinnen und Patienten erfüllten 112 alle genannten Kriterien und meldeten sich auf den Fragebogen zurück. Auf Basis der klinischen Informationen und des Fragebogens wurden die Patientinnen und Patienten anhand des CDAS klassifiziert [8].

Der pU berechnet einen Anteil von 4,42 % für Patientinnen und Patienten mit CDAS 5. CDAS 5 umfasst gemäß Definition auch behandlungsnaive Patientinnen und Patienten, welche nicht vom Anwendungsgebiet abgedeckt sind. Der pU entnimmt der Studie eine Anzahl von 3 Patientinnen und Patienten ohne initiale Therapie [8]. Diese entsprechen einem Anteil von 2,68 % am Gesamtkollektiv. Für die untere Grenze wendet der pU den auf diese Weise hergeleiteten Anteilswert von 1,75 % ($4,42 \% - 2,68 \%$, Abweichung rundungsbedingt) auf die untere Grenze aus Schritt 1 an und berechnet eine Anzahl von 55 vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CDAS 5.

Für die obere Grenze addiert der pU zum Anteil der unteren Grenze (1,75 %) den Anteil der Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 (4,42 %) und erhält somit einen Anteilswert von insgesamt 6,17 %. Übertragen auf die obere Grenze aus Schritt 1 ermittelt der pU eine Anzahl von 297 vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 und CDAS 5.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,0 % [6,9] ermittelt der pU eine Anzahl von 49 bis 262 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitestgehend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet. Die maßgeblichen Gründe werden im Folgenden erläutert.

Zu Schritt 1: Prävalenz der CIDP

Für die Herleitung der Prävalenz der CIDP zieht der pU Quellen heran, die auf den EFNS / PNS-Diagnosekriterien (aus dem Jahr 2006) basieren. Dies ist auf Basis der aktuellen S1-Leitlinie [10] und weiterer Quellen (z. B. [5]), die für eine höhere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität dieser Kriterien im Vergleich zu alternativen CIDP-Diagnosekriterien wie denen der

American Academy of Neurology (AAN) sprechen, nachvollziehbar. Für die EFNS / PNS-Kriterien liegt jedoch mittlerweile eine überarbeitete Version aus dem Jahr 2021 [11] vor. Es ist nicht auszuschließen, dass eine verbesserte Diagnostik (u. a.) durch die Überarbeitung der EFNS / PNS-Kriterien zu einer Veränderung in der Prävalenz führt.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in den herangezogenen Quellen zur Prävalenzberechnung auch Fälle mit möglicher CIDP gemäß den EFNS / PNS-Kriterien eingeschlossen wurden. Daher ist unklar, ob es sich bei diesen Fällen um Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt. In der Zulassungsstudie wurden beispielsweise nur Patientinnen und Patienten mit definitiver und wahrscheinlicher CIDP gemäß den EFNS / PNS Kriterien aus dem Jahr 2010 eingeschlossen (siehe Modul 4A).

Zudem weisen beide Autorengruppen darauf hin, dass potenziell nicht alle Fälle mit CIDP im Rahmen der Studien erfasst wurden. Darüber hinaus fehlen Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Erhebung der prävalenten Fälle. Auch ist unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die näher gelegene Kliniken in Nachbarregionen aufgesucht haben. Zusätzlich liegt aufgrund der geringen Fallzahl eine niedrige Präzision der Prävalenzraten vor.

Zu Schritt 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 oder 5

Für die untere Grenze berechnet der pU den Anteil der vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CDAS 5. Dafür entnimmt er der Quelle zunächst eine Anzahl von insgesamt 5 Patientinnen und Patienten mit CDAS 5 (vorbehandelt und therapienaiv). Der Quelle ist jedoch zu entnehmen, dass lediglich 4 Patientinnen und Patienten dem CDAS 5 zugeordnet wurden. Daraus ergibt sich ein abweichender Anteilswert für Patientinnen und Patienten mit CDAS 5 insgesamt in Höhe von 3,57 % statt 4,42 % und folglich auch ein niedrigerer Anteilswert für die vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit CDAS 5 (0,89 % statt 1,75 %).

Für die obere Grenze schließt der pU zusätzlich Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 ein, da das langfristige Ansprechen auf die aktuelle Therapie für diese Patientinnen und Patienten laut pU noch nicht gesichert sei und somit weitere Behandlungsoptionen zukünftig notwendig sein könnten. Den vorgelegten Quellen ist zu entnehmen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten auf die Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen anspricht [7,8]. Daher sind nicht alle Patientinnen und Patienten mit CDAS 4 einzuschließen.

Zudem ist unklar, inwieweit insbesondere Patientinnen und Patienten mit CDAS 2 oder 3 im Laufe des Betrachtungsjahres ein Rezidiv erleiden und somit zur Zielpopulation gezählt werden können.

Zusätzliche Unsicherheiten bestehen zum einen im Hinblick darauf, dass von 197 ursprünglich identifizierten Patientinnen und Patienten nur 137 (70 %) ihr Einverständnis zur Teilnahme an

der Studie gaben. Zum anderen ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse fraglich, da in der herangezogenen Quelle Patientinnen und Patienten aus 1 spezialisierten Schwerpunktlinik und aus den Mitgliedern einer Patientenorganisation rekrutiert wurden, sodass seitens der Autorengruppe davon ausgegangen wird, dass es sich um Patientinnen und Patienten mit schwereren Verläufen bzw. einer aktiveren Erkrankung handelt [8].

Weiterer Bewertungsaspekt: Vorthherapie

Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU in seiner Herleitung der Zielpopulation keine Eingrenzung hinsichtlich einer Vorthherapie mit entweder Kortikosteroiden oder Immunglobulinen vornimmt. Es ist daher unklar, inwieweit Patientinnen und Patienten, die sowohl mit Kortikosteroiden als auch mit Immunglobulinen vorbehandelt wurden, in den Berechnungen des pU enthalten sind.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass keine relevante Änderung in der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation bis zum Jahr 2030 zu erwarten sei. Unter Berücksichtigung der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Basis: 31.12.2021, Variante G2-L2-W2: moderate Entwicklung von Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo) [6] prognostiziert er unter der Annahme einer gleichbleibenden Prävalenz für das Jahr 2030 eine Anzahl von 51 bis 273 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Efgartigimod alfa	Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen ^b	49–262	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe sind: ▪ veraltete Diagnosekriterien in den zugrunde liegenden Quellen ▪ potenzielle Über- bzw. Untererfassung von CIDP-Fällen bei der Prävalenzberechnung ▪ fehlende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Berechnung der Prävalenzraten ▪ niedrige Präzision der Prävalenzraten aufgrund der geringen Fallzahlen ▪ Operationalisierung der progredienten oder rezidivierenden Patientinnen und Patienten über CDAS 4 und 5 ▪ fragliche Übertragbarkeit der CDAS-Verteilung ▪ fehlende Einschränkung auf eine Vortherapie mit entweder Kortikosteroiden oder Immunglobulinen
a. Angabe des pU b. In der vorliegenden Bewertung wird davon ausgegangen, dass die Zielpopulation aus Patientinnen und Patienten besteht, die eine aktive Erkrankung nach Behandlung mit entweder Kortikosteroiden oder Immunglobulinen aufweisen. CDAS: CIDP Disease Activity Status; CIDP: chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa benannt:

- Immunglobuline oder Kortikosteroide

Für die Kortikosteroide gibt der pU an, dass die Behandlungsdauer, der Verbrauch und die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind, sodass die Angaben des pU zur Kortikosteroid-Therapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 nicht weiter dargestellt und kommentiert werden. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten von Kortikosteroiden möglich gewesen.

Darüber hinaus liefert der pU Angaben zur Plasmapherese. Dem G-BA zufolge kann sie zwar im Einzelfall als Akuttherapie und bei Versagen von Immunglobulinen und Kortikosteroiden für Patientinnen und Patienten mit CIDP eine Therapieoption darstellen. Sie wird jedoch nicht als regelhafte zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Damit werden die Angaben des pU zur Plasmapherese nicht weiter dargestellt und kommentiert.

Für die Immunglobuline liefert der pU Kostenangaben zu einer Vielzahl an Präparaten. Nachfolgend werden die Angaben des pU zu den intravenösen (i. v.) Präparaten, die mit den niedrigsten [12] bzw. höchsten [13] Kosten verbunden sind, sowie zu dem subkutanen (s. c.) Präparat, das mit der breitesten Kostenspanne verbunden ist [14], dargestellt und bewertet.

Der pU unterscheidet bei den von ihm ausgewiesenen Kosten nicht zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren. Die Prüfung seiner Angaben hat jedoch ergeben, dass sich diejenigen zu Efgartigimod alfa und den s. c. Immunglobulinen auf die Folgejahre beziehen, während sich die Angaben zu den i. v. Immunglobulinen auf das 1. Behandlungsjahr beziehen. Unter der Annahme der kontinuierlichen Therapie wären Angaben je Folgejahr angemessener gewesen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für Efgartigimod alfa und für die Immunglobuline (s. c. und i. v.) von einer kontinuierlichen Therapie aus. Dies ist plausibel.

Gemäß Fachinformation wird Efgartigimod alfa 1-mal wöchentlich als s. c.-Injektion verabreicht. Nach wöchentlicher Einleitung kann die Behandlung je nach klinischer Beurteilung auf alle 2 Wochen angepasst werden [1,2]. Der pU weist eine Anzahl von 26,1 bis 52,1 Behandlungstagen pro Jahr im Rahmen einer Erhaltungstherapie aus. Dies ist plausibel.

Für die i. v. Immunglobuline unterscheidet der pU zwischen Initialdosis und Erhaltungsdosis. Die Gabe der Initialdosis erfolgt gemäß den Fachinformationen verteilt auf 2 bis 5 aufeinander folgende Tage [12,13], wobei der pU im Rahmen seiner Berechnung die Dosierung auf 2 Tage aufteilt. Die Erhaltungsdosis wird hingegen an 1 bis 2 aufeinanderfolgenden Tagen alle 3 Wochen verabreicht [12,13]. Hierbei geht er davon aus, dass die Erhaltungsdosis nur an 1 Tag je Zyklus verabreicht wird. Die fehlende Berücksichtigung der Aufteilung der Initialdosis auf bis zu 5 Tage und der Erhaltungsdosis auf bis zu 2 Tage je Zyklus hat keine Konsequenzen für die Arzneimittelkosten, da für jede Aufteilung die gleiche Stückelung des Gesamtverbrauchs herangezogen werden kann.

Insgesamt weist der pU eine Anzahl von 17,4 Zyklen – bestehend aus 2 Behandlungstagen im Rahmen der Initialdosis in einem 3-wöchigen Zyklus und 16,4 Behandlungstagen im Rahmen der Erhaltungstherapie mit 3-wöchigen Behandlungszyklen – aus. In den Fachinformationen [12,13] ist nicht angegeben, wie viel Zeit zwischen der Initialdosis und der 1. Erhaltungsdosis liegen muss. Unter der Annahme des pU, dass diese Zeit – wie zwischen jeder Erhaltungsdosis – 3 Wochen beträgt, sind seine Angaben für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Allerdings sind – wie der pU auch thematisiert – die Behandlungsintervalle der i. v. Immunglobuline gemäß den Fachinformationen gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen [12,13], sodass sich eine entsprechend abweichende Anzahl an Behandlungstagen ergeben kann. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Anzahl an Behandlungen – bei 1 Behandlung je Zyklus – in den Folgejahren niedriger liegt.

Die s. c. Immunglobuline sind ausschließlich als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit i. v. Immunglobulinen zugelassen [14]. Die Behandlung wird dabei gemäß Fachinformation 1 Woche nach der letzten Infusion mit i. v. Immunglobulinen begonnen und die monatlich empfohlene Dosis in 1 oder 2 Sitzungen und verteilt über 1 oder 2 Tage verabreicht [14]. Für die Kostenberechnung geht der pU davon aus, dass die Erhaltungsdosis nur an 1 Tag pro Monat verabreicht wird und weist eine Anzahl von 12 Behandlungstagen pro Jahr aus (siehe hierzu auch den letzten Absatz in Abschnitt II 2.2).

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Efgartigimod alfa und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen pro Gabe – mit Ausnahme der Obergrenze bei s. c. Immunglobulinen (siehe unten) – den Fachinformationen [1,2,12-14].

Der Verbrauch der Immunglobuline (i. v. und s. c.) richtet sich gemäß den Fachinformationen [12-14] nach dem Körpergewicht. Zur Berechnung des Verbrauches legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [15] zugrunde.

Für die Immunglobuline (i. v. und s. c.) berücksichtigt der pU pro Behandlungstag den Verwurf angebrochener Durchstechflaschen. Dies ist plausibel. Allerdings ist bei der s. c. Darreichungsform für die Obergrenze darauf hinzuweisen, dass das maximale Infusionsvolumen an einem einzelnen Infusionstag bei Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von mindestens 40 kg nicht über 1200 ml liegen sollte [14]. Da die maximale Dosis mit ca. 1865 ml darüber liegt, ist die monatliche Dosis auf mehrere Behandlungstage aufzuteilen. Hierdurch ergeben sich mehr Behandlungstage pro Jahr. Die fehlende Berücksichtigung der Aufteilung auf mindestens 2 Tage hat jedoch keine Konsequenzen für die Arzneimittelkosten, da für jede Aufteilung die gleiche Stückelung des Gesamtverbrauchs herangezogen werden kann.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Efgartigimod alfa und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2025 wieder.

Für die Obergrenze des i. v. zu verabreichenden Immunglobulins [13] entstehen niedrigere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt, wenn über das ganze Jahr hinweg ausschließlich die wirtschaftlichere Packungsgröße (3 Durchstechflaschen zu je 20 000 mg) zugrunde gelegt wird, um die Zieldosis pro Behandlungstag zu erreichen.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt ausschließlich für die i. v. Immunglobuline Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Diese bestehen aus Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (Gebührenordnungsposition 01510 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab). Dies ist grundsätzlich nachvollziehbar. Allerdings können weitere GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen [12,13] ergeben, berücksichtigt werden, wie beispielsweise die Überwachung des Serumkreatininspiegels. Darüber hinaus entsteht bei einer Aufteilung der Dosis auf mehr als 2 (initial) Tage bzw. 1 (Erhaltung) Tag zwar kein höherer Gesamtverbrauch (siehe Abschnitt II 2.1), jedoch können bei höherer Anzahl der Behandlungstage zusätzlich notwendige GKV-Leistungen häufiger anfallen, sodass die zugehörigen Kosten dann entsprechend höher liegen.

Für Efgartigimod alfa und die s. c. Immunglobuline setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist für Efgartigimod alfa plausibel. Für die s. c. zu verabreichenden Immunglobuline können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entstehen, die sich je nach Verabreichung in einer Praxis oder in häuslicher Umgebung unterscheiden [14].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Efgartigimod alfa Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 435 887,49 € bis 870 104,91 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und sind je Folgejahr plausibel.

Die vom pU angegebenen niedrigsten und höchsten Jahrestherapiekosten zu den i. v. Immunglobulinen bilden eine Spanne von 118 196,82 € bis 166 762,88 €. Diese beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind – unter Annahme von durchgehend 3-wöchigen Zyklen (siehe hierzu Abschnitt II 2.1) – für das 1. Behandlungsjahr in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze überschätzt, da bei ausschließlicher Berücksichtigung der wirtschaftlichsten Packungsgröße niedrigere Kosten anfallen (siehe Abschnitt II 2.3). Je Folgejahr liegen die Arzneimittelkosten niedriger. Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Die größtmögliche Spanne der vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten zu den s. c. Immunglobulinen beträgt 33 664,68 € bis 249 538,08 €. Diese besteht ausschließlich aus Arzneimittelkosten, die plausibel sind. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Efgartigimod alfa	Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	435 887,49–870 104,91 ^b	0	0	435 887,49–870 104,91 ^b	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Immunglobuline i. v. ^c	Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	117 186,66–165 752,72 ^d	1010,16 ^d	0	118 196,82–166 762,88 ^d	Die Arzneimittelkosten sind – unter Annahme von durchgehend 3-wöchigen Zyklen – für das 1. Behandlungsjahr in der Untergrenze plausibel und in der Obergrenze aufgrund einer wirtschaftlicheren Packungsgröße überschätzt. Je Folgejahr liegen die Arzneimittelkosten niedriger. Es entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die vom pU unberücksichtigt bleiben.
Immunglobuline s. c. ^c		33 664,68–249 538,08 ^b	0	0	33 664,68–249 538,08 ^b	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Kortikosteroide		patientenindividuell unterschiedlich				Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten möglich gewesen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. Die Angaben gelten je Folgejahr. c. Es wird die größtmögliche Spanne der Jahrestherapiekosten auf Basis der Angaben aus Modul 3 A dargestellt und bewertet. d. Die Angaben gelten für das 1. Behandlungsjahr. CIDP: chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht aufgrund weiterer zur Behandlung der CIDP zugelassener und nicht zugelassener Wirkstoffe davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgungsrealität mit Efgartigimod alfa behandelt werden, unterhalb der von ihm ausgewiesenen Anzahl in der GKV-Zielpopulation (49 bis 262 Patientinnen und Patienten, siehe Tabelle 2 in Abschnitt II 1.3.5) liegt. Der pU weist zudem auf Kontraindikationen hin und geht davon aus, dass die Behandlung in der Regel ambulant erfolgt. Insgesamt ist laut pU eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Efgartigimod alfa zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Argenx. Vyvgart 1000 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 06.2025 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Argenx. Vyvgart 1000 mg Injektionslösung [online]. 06.2025 [Zugriff: 19.08.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology* 2017; 88(3): 304–313. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003504>.
4. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014; 21(1): 28–33. <https://doi.org/10.1111/ene.12190>.
5. Rajabally YA, Simpson BS, Beri S et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve* 2009; 39(4): 432–438. <https://doi.org/10.1002/mus.21206>.
6. Statistisches Bundesamt. 15. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. Variante 2: Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderungssaldo (G2L2W2). 2025.
7. Gorson KC, van Schaik IN, Merkies IS et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy disease activity status: recommendations for clinical research standards and use in clinical practice. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(4): 326–333. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00284.x>.
8. Bunschoten C, Blomkwist-Markens PH, Horemans A et al. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2019; 24(3): 253-259. <https://doi.org/10.1111/jns.12344>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024. 2025.
10. Heuß D, et al. Diagnostik bei Polyneuropathien, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2024.
11. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol* 2021; 28(11): 3556-3583. <https://doi.org/10.1111/ene.14959>.
12. Instituto Grifols. Fachinformation - Flebogamma DIF 100 mg/ml Infusionslösung. 10.2023.

13. Octapharma. Fachinformation - Panzyga. 07.2024.

14. Baxalta Innovations. Fachinformation - HyQvia 100 mg/ml Infusionslösung zur subkutanen Anwendung. 05.2024.

15. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.