

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Efgartigimod alfa
Neues Anwendungsgebiet: Chronisch-
entzündliche demyelinisierende
Polyneuropathie, vorbehandelte Patienten**

Berlin, den 24. November 2025

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkDÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Efgartigimod alfa (Neues Anwendungsgebiet:
Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, vorbehandelte Patien-
ten) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 2124
chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie

Auftrag: A25-95, Version 1.0, Stand: 30.10.2025

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9011/2025-11-03_Nutzenbewertung-
IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1234.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9011/2025-11-03_Nutzenbewertung-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1234.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2025-08-01-D-1234

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1246/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	5
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	5
Eingeschlossene Studien.....	5
Patientencharakteristika.....	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung	7
Endpunkte.....	7
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Fazit	9
Literaturverzeichnis	9

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) ist eine Autoimmunerkrankung, die sich gegen die Myelinschicht peripherer Nerven richtet. Im Verlauf kann es zu einer sekundären axonalen Degeneration kommen. Typische Symptome der CIDP sind eine symmetrische distale und proximale Muskelschwäche der oberen und unteren Extremitäten, Sensibilitätsstörungen an mindestens zwei Extremitäten sowie eine Hyp- oder Areflexie. Patientinnen und Patienten mit einer CIDP-Variante können rein sensible oder rein motorische Symptome in einer atypischen Lokalisation aufweisen. Bei einer CIDP entwickelt sich die Symptomatik im Unterschied zum Guillain-Barré-Syndrom langsam progredient über mindestens acht Wochen (1). Zur Beurteilung der Symptomatik kann der Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)-Score herangezogen werden.

Arzneimittel

Efgartigimod alfa ist seit dem 19.06.2025 zugelassen als Monotherapie bei progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Seit 2022 ist Efgartigimod alfa außerdem zugelassen zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis.

Efgartigimod alfa ist ein humanisiertes IgG1-Fc-Fragment, das an den neonatalen Fc-Rezeptor bindet und dessen Wechselwirkung mit IgG hemmt. Hierdurch wird das IgG-Recycling reduziert und IgG vermehrt intrazellulär abgebaut.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa wird bewertet bei Erwachsenen mit CIDP. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 11–12]

Tabelle 1: 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 (ZVT).

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 ZVT.
- Die Plasmapherese wird nicht als regelmäßige ZVT 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.

Die S2e-Leitlinie (2) der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien von 2018 ist im März 2023 abgelaufen und befindet sich in Überarbeitung. Maßgeblich für den deutschen Versorgungskontext ist deshalb die Leitlinie (3) der European Academy of Neurology und der internationalen Peripheral Nerve Society von 2021. Diese Leitlinie nennt als Erstlinientherapien der CIDP Kortikosteroide und Immunglobuline. Beide Therapien werden als insgesamt gleichwertig eingeschätzt. Ein Cochrane Review von 2024 (4) bestätigte die Wirksamkeit und annähernde Gleichwertigkeit beider Behandlungsverfahren, bei allerdings dürftiger Datenlage in der Langzeittherapie. Nur wenn beide Erstlinientherapien unwirksam oder kontraindiziert sind, empfiehlt die Europäische Leitlinie Plasmapheresen oder eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Rituximab. Die Evidenz zu diesen Immunsuppressiva ist gering, da lediglich Fallserien vorliegen. Zusammenfassend entspricht aus Sicht der AkdÄ die vom G-BA festgelegte ZVT dem aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) zieht für die Bewertung des Zusatznutzens die randomisierte, placebokontrollierte Studienphase von ADHERE (Phase B) heran. In die Studie **ADHERE** wurden Patienten mit CIDP und mindestens geringer Behinderung (mindestens 2/10 Punkte auf der INCAT-Skala) eingeschlossen. [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 13–I. 16; Dossier pU, Modul 4A, S. 72–89]

Die Gesamtpopulation umfasst sowohl Patienten, die zuvor eine Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen erhalten hatten, als auch therapienaine Patienten. Die

für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation (im Dossier pU Modul4A als „ProReAct“ – progressive or relapsing, active and treated – bezeichnet) umfasst laut pU Patienten mit aktiver CIDP und vorausgehender Kortikosteroid- oder Immunglobulin-Behandlung. Die folgenden Angaben beziehen sich auf diese Teilpopulation.

Nach Studieneinschluss in ADHERE mussten die Teilnehmer ihre bisherige CIDP-Behandlung absetzen. Trat innerhalb von zwölf Wochen eine klinische Verschlechterung der CIDP auf, konnten die Teilnehmer in die einarmige offene Phase A übergehen. In der Studienphase A erhielten alle Teilnehmer einmal wöchentlich Efgartigimod alfa (ProReAcT-Teilpopulation in Phase A: n = 139). Wenn sich die CIDP hierunter bis Woche 12 in zwei aufeinanderfolgenden Wochen klinisch verbesserte, war eine Teilnahme an Phase B möglich. Zur Beurteilung der Symptomatik wurden der adjustierte INCAT-Score (siehe Dossier pU Modul 4A, S. 105), die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS, siehe Dossier pU Modul 4A, S. 112) und die mittlere Griffkraft (siehe Dossier pU Modul 4A, S. 119) eingesetzt.

In der Phase B wurden die Teilnehmer 1:1 zu Efgartigimod alfa oder Placebo randomisiert (ProReAcT-Teilpopulation in Phase B: n = 95). Die Studienphase B endete ereignisgesteuert bei Auftreten von 88 Ereignissen des primären Endpunktes (Anstieg ≥ 1 Punkt des adjustierten INCAT-Scores). Die Behandlungsdauer in Phase B betrug in der ProReAcT-Teilpopulation im Median 23 Wochen im Efgartigimod-alfa-Arm und fünf Wochen im Placebo-Arm.

Patientencharakteristika

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Charakteristika der ProReAcT-Population. Es wurden etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Die untersuchten Patienten waren im Mittel etwa 50 Jahre alt und litten durchschnittlich 3–4 Jahre an einer CIDP. Überwiegend wurden die Kriterien einer typischen CIDP erfüllt. Etwa ein Drittel der Patienten war mit Kortikosteroiden vorbehandelt und etwa zwei Drittel mit Immunglobulinen. Der Anteil europäischer Patienten lag bei etwa 40 %.

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studienphase B von ADHERE (ProReAcT-Population)

	Efgartigimod alfa n = 48	Placebo n = 47
Alter (MW)	54 Jahre	49 Jahre
männliches Geschlecht	62 %	68 %
Zeit seit CIDP-Diagnose (MW)	3 Jahre	4 Jahre
typische CIDP	92 %	85 %
progrediente CIDP	48 %	45 %
INCAT-Score Baseline Phase B (MW)	3,25	3,00
Vorbehandlung mit Kortikosteroiden	31 %	36 %
Vorbehandlung mit Immunglobulinen	69 %	64 %

CIDP: chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie; INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; MW: Mittelwert; ProReAcT: progressive or relapsing, active and treated (Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP und vorheriger CIDP-Behandlung)

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Der pU stützt sich in seiner Argumentation in erster Linie auf die **Studienphase B** von ADHERE. In Phase B wird geprüft, ob nach klinischem Ansprechen auf Efgartigimod alfa die Therapie-fortsetzung im Vergleich zu einem Therapieabbruch das Rückfallrisiko verringert. Dieses Studiendesign erlaubt keine Aussage dazu, ob Patienten mit Kortikosteroid- oder Immunglobulin-Vorbehandlung von einem Wechsel zu Efgartigimod alfa profitieren. Zudem ist die Beobachtungsdauer insbesondere für die Kontrollgruppe sehr kurz. In der Primärpublikation der Studie ADHERE (5) wird entsprechend auch korrekt festgestellt, dass auf der Datenbasis von ADHERE die langfristige Wirksamkeit von Efgartigimod nicht beurteilt werden kann und dass unklar ist, welchen Stellenwert Efgartigimod im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hat („Further studies are needed to provide data on the longer-term effects of efgartigimod alfa and how it compares with currently available treatment options.“). [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 16–I. 19; Dossier pU, Modul 4A, S. 89–90]

Die **Studienphase A** untersucht grundsätzlich eine klinisch relevante Fragestellung, nämlich das Ansprechen auf Efgartigimod alfa nach einer Vortherapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Die Übertragbarkeit auf die Versorgung ist dadurch eingeschränkt, dass entgegen der Fachinformation die Behandlung mit Efgartigimod alfa nicht unmittelbar nach Beendigung der Vortherapie, sondern erst nach einer klinisch relevanten Verschlechterung der CIDP begonnen wurde. Die Ergebnisse der Studienphase A können – auch nach Einschätzung des pU – aufgrund methodischer Mängel nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden: Die Ergebnissicherheit ist erheblich eingeschränkt durch das unkontrollierte, unverblindete Design bei gleichzeitiger Erhebung subjektiver bzw. von der Mitarbeit des Patienten abhängiger Endpunkte. Wie Katz et al. (6) erläutern, wird eine Verzerrung zusätzlich dadurch begünstigt, dass eine relevante Rate an Fehldiagnosen der CIDP anzunehmen ist (Diskrepanzrate von 50 % zwischen den Untersuchern beim Screening) und dass Anreize für die Teilnehmer bestehen, einen bestimmten Endpunkt zu erreichen (Verschlechterung in der Run-in-Phase und Ansprechen in Phase A als Bedingung für die Teilnahme an der Extensionsstudie).

Zusammenfassend schließt sich die AkdÄ der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie ADHERE für die Nutzenbewertung ungeeignet ist.

Endpunkte

In die randomisierte **Studienphase B** von ADHERE wurden nur Patienten eingeschlossen, die in Phase A klinisch auf Efgartigimod alfa angesprochen hatten. Primärer Endpunkt von Phase B war die Zeit bis zum Rückfall (operationalisiert als Anstieg ≥ 1 Punkt des adjustierten INCAT [aINCAT]). Unter einer fortgesetzten Therapie mit Efgartigimod alfa erlitten die Patienten signifikant später einen Rückfall als nach einem Therapiestopp. Da aus Sicht der AkdÄ die Studiendaten aus ADHERE ungeeignet zur Nutzenbewertung sind (siehe oben), wird auf die Ergebnisse hinsichtlich sekundärer Endpunkte nicht eingegangen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 90–222]

Tabelle 3: Primärer Endpunkt der Phase B der Studie ADHERE in der ProReAcT-Teilpopulation

	Efgartigimod alfa n = 48	Placebo n = 47	HR (95 % CI) p-Wert
klinische Verschlechterung (Anstieg ≥ 1 Punkt des aIN-CAT)	27 %	68 %	0,27 (0,138–0,523) p < 0,0001

aINCAT: adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; HR: Hazard Ratio

In Phase B der Studie ADHERE traten in der ProReAcT-Teilpopulation mehr unerwünschte Ereignisse (UE) unter Efgartigimod alfa auf als unter Placebo (75 % vs. 57 %). Diese Häufung von UE betraf insbesondere Infektionen (44 % vs. 34 %) und Injektionsreaktionen (31 % vs. 6 %). Schwere UE waren selten und nicht gehäuft unter Efgartigimod alfa.

Ergänzend werden durch den pU die Ergebnisse der offenen, unkontrollierten **Studienphase A** von ADHERE vorgelegt. Studienteilnehmer, die in der Run-in-Phase nach Absetzen ihrer bisherigen Medikation einen Rückfall erlitten, erhielten in Phase A offen Efgartigimod alfa. 68 % der Teilnehmer der ProReAcT-Teilpopulation sprachen in Phase A klinisch auf Efgartigimod alfa an (Details zur Operationalisierung der „klinischen Verbesserung“ siehe Dossier pU Modul 4A, S. 99f.). Wie oben erläutert, besteht aufgrund des Studiendesigns ein hohes Verzerrungsrisiko. Auffällig ist jedoch, dass mit Immunglobulin vorbehandelte Patienten deutlich häufiger die Studie abbrachen als mit Kortikosteroid vorbehandelte Patienten oder therapienave Patienten (in der Gesamtpopulation 33 % vs. 13 % vs. 9 %, keine Angaben zur ProReAcT-Teilpopulation). Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren dabei fehlende Wirksamkeit und das Auftreten von UE.

Eine Fallserie (7) weist ebenfalls auf ein erhöhtes Umstellungsrisiko bei Vorbehandlung mit Immunglobulinen hin: Bei vier von neun mit Immunglobulin vorbehandelten Patienten verschlechterte sich die Symptomatik nach einem Wechsel auf Efgartigimod alfa klinisch relevant. Nach Einschätzung der Autoren war das Ausmaß der Verschlechterung größer als es bei einer bloßen Beendigung der Immunglobulin-Therapie zu erwarten gewesen wäre. Der Abstand zwischen der letzten Immunglobulin-Gabe und dem Beginn von Efgartigimod alfa lag bei diesen Patienten zwischen zwölf und 42 Tagen und war damit kürzer als in der Studie ADHERE. Aus Sicht der AkdÄ lassen sich aktuell die Risiken einer Umstellung auf Efgartigimod alfa bei mit Immunglobulin vorbehandelten Patienten nicht beurteilen. Diese Einschätzung teilen auch die Autoren der Zulassungsstudie ADHERE (5): „The optimal approach to transition a patient from IgG therapy to subcutaneous efgartigimod PH20 is yet to be determined.“

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Wie oben dargelegt, untersucht Phase B der Studie ADHERE keine für die Nutzenbewertung relevante Fragestellung. Phase A der Studie ADHERE kann aufgrund des erheblichen Verzerrungsrisikos durch das unkontrollierte, unverblindete Design nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Da keine geeigneten Studiendaten vorgelegt wurden, ist nach Einschätzung der AkdÄ der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa nicht belegt. Darüber

hinaus besteht das Risiko eines zusätzlichen Schadens für eine Subgruppe der Zielpopulation (Patienten, die mit Immunglobulinen vorbehandelt wurden). [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 13-I. 14; Dossier pU, Modul 4A, S. 116-122]

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Efgartigimod alfa bei Erwachsenen mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen **nicht belegt** ist. Aufgrund der Hinweise auf ein erhöhtes Schadenspotential bei mit Immunglobulin vorbehandelten Patienten wäre aus Sicht der AkdÄ eine erneute Nutzenbewertung sinnvoll, nachdem der PU systematisch Daten zur Sicherheit von Efgartigimod alfa, einschließlich Verschlechterung der CIDP-Symptomatik in der klinischen Anwendung erhoben hat. Dabei sollten Patienten im Hinblick auf die Vorbehandlung stratifiziert werden (Steroide bzw. Immunglobuline).

Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S1-Leitlinie Leitlinie Diagnostik bei Polyneuropathien: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0671_S1_Diagnostik-Polyneuropathien_2025-08.pdf (letzter Zugriff: 12. November 2025). Langversion, Version 6.1, Stand: April; 2024 AWMF-Registernummer: 030/067.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S2e-Leitlinie Leitlinie Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-1301_S2e_Neuropathien_Neuritiden_2019-03-abgelaufen.pdf (letzter Zugriff: 12. November 2025). Langversion, Version 3.1, gültig bis 31.03.2023, Stand: April; 2018 AWMF-Registernummer: 030/130.
3. van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA 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):3556-83. doi: 10.1111/ene.14959.
4. Bus SR, Haan RJ de, Vermeulen M, van Schaik IN, Eftimov F. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2024; 2(2):CD001797. doi: 10.1002/14651858.CD001797.pub4.
5. Allen JA, Lin J, Basta I, Dysgaard T, Eggers C, Guptill JT 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):1013-24. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00309-0.
6. 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. doi: 10.1016/j.jns.2024.123355.
7. Levine T, Muley S. Early deterioration of CIDP following transition from IVIG to FcRn inhibitor treatment. J Neurol Sci 2025; 468:123313. doi: 10.1016/j.jns.2024.123313.