

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-367 Efgartigimod

Stand: Februar 2024

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

**Efgartigimod
zur Behandlung der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP)**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

- Plasmapherese
- Maßnahmen gemäß Heilmittel-Richtlinie:
 - Physiotherapie
 - Ergotherapie

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod L04AA58 Vyvgart™	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: „Efgartigimod PH20 SC wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.“
Immunglobulin vom Menschen	
IgG intravenös J06BA02 Octagam®	Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre) bei: [...] - Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) [...]
IgG subkutan J06BA01 Hizentra®	Immunmodulationstherapie bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0-18 Jahre): [...] - Chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) [...]
Glukokortikoide (systemisch), z.B.	
Prednison H02AB07 generisch	Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: [...] - chronisches Guillain-Barre-Syndrom. [...]
Prednisolon H02AB06 generisch	Dieses Arzneimittel ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad: [...] - chronisches Guillain-Barre-Syndrom. [...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-367 (Efgartigimod)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	15
Referenzen	18

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 03.01.2024 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 85 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Zis P et al., 2022 [2].

Immunoglobulin Use for the Management of Painful Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Fragestellung

The aim of this systematic review and meta-analysis was to study the potential of IG for the treatment of painful peripheral neuropathy (PPN). The outcome of interest was the percentage of patients with PPN who achieved pain relief following IG administration.

Methodik

Population:

- patients with CIDP

Intervention:

- Immunoglobulin (four studies, IG were administered intravenously, while in one study IG were administered subcutaneously)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- The outcome of interest was the percentage of patients with PPN who achieved pain relief following IG administration.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature search on March 17, 2022, in the PubMed database

Qualitätsbewertung der Studien:

- For the evaluation of randomised controlled trials (RCTs), we used the Cochrane Collaboration's tool
- The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist was used for the evaluation of case series, which contains ten items

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 studies (Of the included studies, three were placebocontrolled randomized controlled trials and two were retrospective open-label studies)

Charakteristika der Population/Studien:

- Two studies included patients with CIDP, one study patients with diabetic peripheral neuropathy (DPN), and two patients with small fiber peripheral neuropathy (Table 1).

Qualität der Studien:

- Papers were of adequate methodological quality.

Studienergebnisse:

Table 1 Characteristics of the included studies

Study	Type of study	n (IG/placebo)	Disease	Means of diagnosis	IG type	IG dose and frequency	Means of determining PNP response to treatment	F/U period
Kuitwaard [19]	Retrospective open label	77	CIDP	EFNS/PNS criteria	IV	2 g/kg over 5 days	Self-report	NR
Liu [20]	Retrospective open label	32	Apparently autoimmune SFN	Symptoms and skin biopsy. Had autoimmune disease comorbidity	IV	≥ 1 g/kg/4 weeks (range: 1.3–2.0 g/kg/4 weeks)	NRS > 30% reduction	3 months
Hartung [21]	RCT	115/57	CIDP	EFNS/PNS criteria	SC	0.2 g/kg or 0.4 g/kg weekly for 24 weeks	NRS score reduction by 1 point	6 months
Jann [22]	RCT	11/12	DPN	Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group criteria (symptoms and abnormal NCS or symptoms and abnormal SFN test)	IV	2 g/kg over 5 days	NRS > 50% reduction	4 weeks
Geerts [23]	RCT	30/30	Idiopathic SFN	Symptoms and skin biopsy. Normal NCS-only length-dependent pattern	IV	2 g/kg over 2 days and additional 3 g/kg over 6 weeks	Self-report	3 months

RCT randomized controlled trial, *IG* immunoglobulin, *CIDP* chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, *SFN* small fiber neuropathy, *DPN* diabetic peripheral neuropathy, *NCS* nerve conduction studies, *IV* intravenously, *SC* subcutaneously, *PNP* peripheral neuropathic pain, *NRS* numerical rating scale, *F/U* follow-up

- In four studies, IG were administered intravenously, while in one study IG were administered subcutaneously.
- Response to IG Treatment
 - The pooled response to treatment was 65% (96% CI 58–71%). There was substantial heterogeneity across the included studies ($I^2 = 90\%$).
 - This was not a statistically significant difference. There was substantial heterogeneity across the included studies ($I^2 = 62\%$).
 - The likelihood of achieving pain relief with immunoglobulin treatment was 2.9 times higher (95% CI 1.6–5.2) compared to placebo ($p = 0.0003$).
 - Immunoglobulins appear to have a potential for the treatment of pain in patients with peripheral neuropathy, however more studies are needed.
- Adverse events
 - Common adverse events of IG use included headache, nausea, and dizziness [20, 24]; however, no more dropouts have been reported in the IG-receiving groups compared to placebo

Anmerkung/Fazit der Autoren

The use of IG for the treatment of pain due to peripheral neuropathy has a potential therapeutic benefit. Further studies across patients with different types of painful peripheral neuropathy are needed to better characterize this effect. Registration number on PROSPERO: CRD42022319614.

Kommentare zum Review

Die eingeschlossene Patientenpopulation umfasst auch Personen mit Komorbiditäten.

3.3 Leitlinien

Van den Bergh PYK et al., 2021 [1].

European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society

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

Zielsetzung/Fragestellung

The EFNS/PNS consensus guideline on the diagnosis and management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) was published first in 2005 (1,2) and revised in 2010 (3,4). The aim of this second revision is to update the 2010 guideline according to the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology (5) and to formulate evidence-based recommendations and consensusbased Good Practice Points for clinical practice.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The literature search for each PICO was conducted between June 2018 and July 2019 without restrictions regarding publication date.

LoE/GoR

- The methodology for the development of this guideline followed the frameworks provided by AGREE II (15) and GRADE (5), and the recommendations of the EAN on the development of a neurological management guideline (16).

Sonstige methodische Hinweise

/

Treatment of CIDP

Corticosteroids (PICO 8) Recommendation (strongly recommended treatment with corticosteroids)

- The Task Force strongly recommended treatment with corticosteroids.
- The best corticosteroid regimen is not known.
- Pulsed high-dose corticosteroid treatment with oral dexamethasone or IV methylprednisolone may be considered as an alternative to daily oral prednisone/prednisolone or dexamethasone treatment.
- Long-term corticosteroid treatment may induce significant-side effects.

- Since patients with motor CIDP may deteriorate after corticosteroids, IVIg should be considered as the first-line treatment in motor CIDP (Good Practice Point).

Evidence: Although it is uncertain (very low certainty evidence with 1 trial, 28 participants) (151) whether daily oral prednisone (120 mg daily slowly tapered over 4 months) improved impairment compared with no treatment, observational studies and the abundant clinical practice experience strongly suggest that corticosteroids are effective in CIDP. Daily oral corticosteroid doses commonly used are prednisone or prednisolone 60 mg equivalent to methylprednisolone 48 mg, slowly tapered over 6-8 months, depending on clinical response and possible sideeffects. Although some centres prefer to start with a daily dose of 1-2 mg/kg of prednisolone, there is no evidence that this is superior. An alternative to daily corticosteroid regimens could be pulsed treatment with oral or IV corticosteroids. There is moderate certainty evidence (1 trial, 41 participants) (152), that 6 months' treatment with pulsed high-dose oral dexamethasone (4 days 40 mg monthly) did not improve disability more than daily oral prednisolone (60 mg, slowly tapered over 8 months). There is very low certainty evidence from open follow-up studies or randomized controlled trials that pulsed corticosteroid treatment (40 mg/day for 4 days per month) gave similar improvement in disability to daily oral prednisolone (60 mg, slowly tapering over 8 months). There is very low certainty evidence from open follow-up studies or randomized controlled trials that pulsed corticosteroid treatment (40 mg/day oral dexamethasone or 500 mg/day IV methylprednisolone, each daily for 4 days per month for 6 months) may induce more frequent and longer remission than daily oral corticosteroid treatment (153,154). Low to

Rationale: Because of abundant clinical practice experience, corticosteroid treatment can be used as first-line treatment. However, in patients with (relative) contra-indications for long-term high-dose corticosteroid treatment, IVIg (or subcutaneous immunoglobulin (SCIg)) may be the preferred treatment. Patients should be carefully monitored for treatment response, which usually starts after several weeks or months. Reduction of the corticosteroid dose should be attempted regularly to investigate whether the current high dose is still required or whether the patient is in remission. Addition of calcium and bisphosphonate treatment should be considered. Potential side-effects of corticosteroids (e.g., osteoporosis, gastric ulceration, diabetes, cataracts, avascular necrosis of long bones, arterial hypertension) may outweigh the benefit from treatment in low disability disease.

2 – Immunoglobulin (PICO 9)

2a – IVIg versus placebo (strongly recommended treatment with IVIg)

- The Task Force strongly recommended treatment with IVIg. □ Induction treatment: The usual total IVIg dose is 2 g/kg, divided over 2-5 days. Since not all patients respond to this first course, 2-5 repeated doses of 1g/kg IVIg every 3 weeks may be required before either the patient improves or it can be decided that IVIg is ineffective. Alternatively, clinical experience indicates that a second course of 2g/kg a few weeks after the first course may be sufficient to decide whether IVIg is ineffective.
- Maintenance treatment: Most patients require IVIg maintenance treatment. The best IVIg maintenance dose and schedule are not known.
- Objective end-of-dose deterioration before the next IVIg infusion should be minimised. If it occurs, the IVIg dose may be increased or the infusion interval shortened.
- If the patient is clinically stable, it is recommended to check periodically whether the IVIg dose can be reduced (e.g., by 25% per infusion), the treatment interval lengthened, or the treatment discontinued. Based on clinical experience, this could be done once every 6-12 months for the first 2-3 years of treatment, then less frequently (e.g., every 1-2 years).

Evidence: According to high certainty evidence (5 trials, 269 participants) (98), induction treatment with IVIg produced more short-term improvement than placebo. Adverse events were more common with IVIg than placebo (high certainty evidence), but serious adverse events were not observed (moderate certainty evidence, 3 trials, 315 participants) (98). The ICE randomized controlled trial showed that 94% of patients responded to 2g/kg induction treatment and two subsequent treatments of 1g/kg at 3 weeks intervals (157). The open PRIMA and PRISM studies indicated that a treatment response sometimes may only be observed after 3-5 infusions of 1g/kg every 3 weeks (155,156). Alternatively, clinical experience indicates that most patients respond objectively to no more than two initial courses of 2 g/kg (39). It is not well

known whether an objective response following only after several treatments is due to a delayed treatment response or to the requirement of a different treatment regimen. The 1g/kg every 3 weeks regimen used in the ICE trial for 6 months is often considered as a standard maintenance treatment (157,158), although the IMC trial comparing IVIg with corticosteroids used an IVIg maintenance dose of 2 g/kg every 4 weeks (159). Experience from clinical practice indicates that the IVIg maintenance dose can be lower (0.4 – 1g/kg every 2-6 weeks), but this should be individually adjusted (39,160-162). There is no evidence of a difference in efficacy between different IVIg preparations for treating CIDP. A randomized controlled trial in 27 patients with CIDP comparing 5% freeze-dried and 10% liquid IVIg preparations showed no difference in treatment efficacy (163). Clinical experience indicates that a switch to another preparation may be helpful to relieve sideeffects.

Rationale: The Task Force considered that the demonstrated efficacy of IVIg in trials, together with extensive practical experience of effectiveness, outweigh the frequent minor and the rare but more serious side-effects. IVIg treatment is acceptable and feasible. The major barriers are the high cost, the inconvenience for the patients, and the need for venous access. The initial IVIg treatment course is usually given in a hospital or day care facility. Maintenance IVIg infusions usually can be administered at a day care facility, infusion centre, or in some countries at home with proper monitoring. Potential burden of repeated infusions and high health care costs of IVIg may outweigh the benefit from treatment in low disability disease.

2b – IVIg versus corticosteroids (weakly recommended either IVIg or corticosteroid treatment)

- Both IVIg and oral or IV corticosteroids are first-line treatments for CIDP. Based on the level of evidence, the Task Force did not recommend an overall preference for either treatment modality and weakly recommended either IVIg or corticosteroid treatment.
- Both short- and long-term effectiveness, risks, ease of implementation, and cost should be considered:
 - IVIg may be preferable when it comes to short-term treatment effectiveness, or when (relative) contraindications for corticosteroids exist.
 - There is some indication that pulsed corticosteroids may be preferable for long-term treatment effectiveness, because of a possible higher rate and longer duration of remission, or when IVIg is unaffordable or unavailable.

Evidence: There is little or no difference in short-term improvement of disability with IVIg in comparison with oral prednisolone (moderate certainty evidence; 1 trial, 29 participants) or long-term improvement after IV methylprednisolone (high-certainty evidence; 1 trial, 45 participants) (98). Clinical improvement after IVIg however may be faster and the adherence to the treatment seems to be better after IVIg than after IV methylprednisolone (159). Side-effects of long-term treatment are probably in favour of IVIg (real-life experience). Pulsed IV corticosteroid treatment, however, may increase the rate and duration of remission after 6 months as compared with IVIg based on one small study (low certainty evidence) (154). A trial comparing standard oral prednisolone versus pulsed dexamethasone treatment did not show a difference in remission rate (152).

Rationale: The reason for selecting either IVIg or corticosteroid treatment is based on a series of patient-oriented considerations. Chronic high-dose oral corticosteroid treatment probably has a higher chance of side-effects compared with IVIg, but data on long-term (> 6 months) corticosteroid treatment in CIDP are not available. IVIg is considerably more costly than corticosteroids. Co-morbidity may be important for the choice of treatment. IVIg is preferable when there is an increased risk of developing osteoporosis or diabetes. In children, tablets are better tolerated than regular IV treatments but an effect on growth should be considered.

2c – IVIg versus plasma exchange (weakly recommended treatment with IVIg compared with plasma exchange)

- Although the evidence from studies is limited, the Task Force weakly recommended treatment with IVIg compared with plasma exchange, mainly based on the ease of administration of IVIg.
- In some patients with good vascular access, plasma exchange may be an acceptable option for chronic treatment.

Evidence: Both treatments are considered effective, although the research evidence based on comparative studies is sparse (very low certainty evidence). For induction treatment, plasma exchange and IVIg seem equally effective (98,164,165). Doses used in comparative studies are for IVIg: 0.4 g/kg weekly for 3 weeks, then 0.2 g/kg weekly for the next 3 weeks, and for plasma exchange: 2x/week for 3 weeks, then 1x/week for 3 weeks. For maintenance treatment, no proper studies on long-term efficacy and safety of plasma exchange exist. Long-term treatment effects of IVIg are much better known. Especially in small children, IVIg is preferred over plasma exchange, mainly for practical reasons. Non-controlled studies indicated that plasma exchange can still be effective if treatment with IVIg or corticosteroids fails (166).

Rationale: The main advantage of IVIg is the relative ease of administration (although plasma exchange often can be delivered through peripheral vein access if using a centrifugal machine). IVIg infusion does not require special equipment. If plasma exchange can be delivered through a peripheral vein, the side-effect profile is usually good. Both treatments are expensive, but IVIg is usually even more expensive than plasma exchange. The cost of plasma exchange is dependent not only on the costs of the equipment, but also on the costs of replacement fluids such as albumin or fresh frozen plasma. These costs may vary in different countries. In children, IVIg is preferred over plasma exchange, mainly for practical reasons.

2d – SCIg (siehe nachfolgend)

- The Task Force strongly recommended using SCIg for maintenance treatment in CIDP.
- The Task Force recommended no preference for either IVIg or SCIg for maintenance treatment in CIDP.
- During follow-up, the dose should be tailored according to individual treatment response. The Task Force weakly recommended against using SCIg for induction treatment in CIDP.
- Empfehlung 3 (Empfehlungsgrad)

Evidence: Efficacy of SCIg, compared with placebo, has been demonstrated in two randomized controlled trials with high certainty evidence (PATH trial in 172 patients (168) and another randomized controlled trial in 30 patients (169) in CIDP patients previously responsive to IVIg. There is insufficient evidence that a higher dose (0.4 g/kg weekly) is superior to a lower dose (0.2 g/kg weekly) for maintenance treatment (88). However, a 24-week open-label extension study indicated that there were lower relapse rates in the higher dose group (168). Therefore, long-term dosing should be individualized and tailored to find the most appropriate dose. There are frequent minor side-effects (mainly skin reactions). Limited available information indicates that patients with CIDP might in some cases require higher mean doses of SCIg compared with their previous IVIg dose. There is only very low certainty evidence for using SCIg as induction treatment (one randomized controlled cross-over trial in 20 patients) (169).

Rationale: When CIDP patients switch from IVIg to SCIg, it is reasonable to start using the same mean dose (1:1) per week. If the treatment effect is insufficient, the dose should be adjusted using reliable outcome measures. If the dose is high (> 20-30 g/infusion), an option is to split doses, increase frequency or to use multiple injection sites for subcutaneous infusions. Patients' personal preferences should be considered in choosing SCIg or IVIg. Arguments favouring SCIg include the autonomy and convenience of self-treatment at home, avoiding intravenous cannulation, and possibly fewer systemic side-effects. Disadvantages of SCIg include local side-effects (subcutaneous swelling and pain) and more frequent infusions. Maintenance treatment with SCIg is acceptable and usually feasible.

3 – Plasma exchange (PICO 10) (strongly recommended treatment with plasma exchange)

- The Task Force strongly recommended treatment with plasma exchange.
- The initial treatment may start with 5 exchanges over 2 weeks, thereafter the plasma exchange interval should be individually adapted. If possible, peripheral veins should be used.

Evidence: According to moderate certainty evidence (2 trials, 59 participants), twice-weekly plasma exchange produced more short-term (at 3 or 4 weeks) improvement in disability than sham exchange (98,170-172). In the largest observational study, 3.9% of plasma exchange procedures had complications (173).

Rationale: Plasma exchange requires good vascular access and specialized equipment. In patients with difficult vascular access, who require multiple exchanges in a short period of time, a catheter inserted in a non-peripheral vein can be used. For single exchanges during long-term maintenance treatment, tunneled

catheters may be used. These drawbacks make plasma exchange, despite its effectiveness and relative safety, the third option for chronic treatment after corticosteroids and IVIg.

4 – Other treatments (PICO 11)

4a – Methotrexate (weakly recommended against using methotrexate)

- The Task Force weakly recommended against using methotrexate.

Evidence: According to low certainty evidence (1 randomised parallel-group trial, 60 participants) (174), increasing methotrexate doses to 15 mg weekly for 32 weeks did not allow more participants to reduce corticosteroid or IVIg doses by more than 20% (primary outcome). Serious adverse events were no more common with methotrexate (3 cases) than with placebo (1 case).

Rationale: In making this recommendation, the lack of efficacy in one trial was crucial (174). However, it is acknowledged that the patient selection (insufficient assessment of active disease prior to enrollment) and the relatively low 15mg weekly methotrexate dose used in this trial may have led to an underestimation of the potential efficacy of methotrexate. Observational data that suggests methotrexate might work in some cases (175-178). Nevertheless, given the current lack of demonstrated efficacy and the potential side-effects such as teratogenicity, abnormal liver function, and pulmonary fibrosis (98), methotrexate is not recommended in patients with CIDP.

4b - Interferon beta 1a (strongly recommended against using interferon beta-1a)

- The Task Force strongly recommended against using interferon beta-1a.

Evidence: According to moderate certainty evidence (2 trials, 87 participants), interferon beta-1a (IFN beta-1a), in comparison with placebo, did not allow more patients with CIDP to withdraw from IVIg (179,180). A possible increase in serious adverse events could not be confirmed (low certainty evidence). The drug may have serious adverse events (none in the cross-over trial with 20 participants, but 4 in the IFN beta 1a and none in the placebo group in the randomized controlled trial with 67 participants).

Rationale: In making this recommendation, the Task Force judged the demonstrated lack of efficacy from two randomized controlled trials to be crucial (179,180). The drug may have serious side-effects.

4c – Fingolimod (weakly recommended against using fingolimod)

- The Task Force weakly recommended against using fingolimod.

Evidence: This recommendation is based on the lack of efficacy of fingolimod (0.5 mg once daily) in a randomized controlled trial in 106 patients who were previously treated with IVIg or corticosteroids, providing moderate certainty evidence (181). However, the study design may have led to an underestimation of the potential efficacy, because IVIg was stopped abruptly in all 41 patients who had been receiving IVIg and who were randomized to fingolimod. Therefore, some patients might have relapsed shortly after the start of the trial even before fingolimod had the time to show efficacy. Due to the trial design, some patients may not have had active disease when randomized. Adverse events occurred in 76% of participants receiving fingolimod and 85% on placebo, and serious adverse events such as headache, hypertension, and extremity pain, occurred in 17% and 8% of the patients, respectively.

Rationale: The Task Force did not favour the use of fingolimod to treat CIDP given the current lack of demonstrated efficacy and the associated safety profile of fingolimod.

4d - Other immunosuppressive drugs (siehe nachfolgend)

- Although there is only very low certainty evidence, the Task Force weakly recommended for using azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporin, mycophenolate mofetil and rituximab (after failure of proven effective treatments or as add-on medication).
- The Task Force weakly recommended against using alemtuzumab, bortezomib, etanercept, fampridine, fludarabine, immunoabsorption, interferon alpha, abatacept, natalizumab, and tacrolimus.
 - Azathioprine, mycophenolate mofetil, and ciclosporin may be considered as immunoglobulin or corticosteroid-sparing agents in CIDP patients treated with either immunoglobulin or corticosteroids as maintenance treatment.

- Cyclophosphamide, ciclosporin and rituximab may be considered in patients who are refractory to the proven effective treatments (IVIg, corticosteroids and plasma exchange).

Evidence: Azathioprine and mycophenolate mofetil are frequently used in CIDP as immunoglobulin- or corticosteroid-sparing agents, although their effectiveness to lower immunoglobulin or corticosteroid dose is uncertain (182-189). Although there is only very limited evidence from case series, cyclophosphamide (190-195), ciclosporin (196-199), and rituximab (200-202) may be considered in patients insufficiently responding or refractory to conventional treatment. The Task Force suggested that rituximab may be tried in children after failure of proven effective treatments, instead of cyclophosphamide because of a better side-effect profile. The Task Force considered the available evidence on effectiveness too limited, and potential harms too great, to support the use of alemtuzumab (203), bortezomib (204), etanercept (205), fampridine (206), fludarabine (207), immunoadsorption (208,209), interferon alpha (210), abatacept (211), natalizumab (212), tacrolimus (213). The Task Force noted that there is insufficient evidence for a positive effect of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Since there are significant morbidities and a mortality risk with HSCT, this treatment should only be considered as a last resort option in specialised CIDP centres (214,215).

5 – Pharmacological treatment of pain (PICO 12) (strongly recommended assessment and treatment of pain)

- The Task Force strongly recommended assessment and treatment of pain when present in CIDP.

In patients with CIDP and pain:

- Assess the cause(s) of the pain, whether neuropathic or nociceptive (especially musculoskeletal) pain. Either might be a consequence of CIDP or unrelated to CIDP. Consider alternative diagnoses mimicking CIDP (such as POEMS, vasculitis, diabetes, amyloidosis, CMT1B) in which neuropathic pain may be even more prevalent.
- For neuropathic pain or dysaesthesia, consider treating according to published guidelines (216,217). These recommend tricyclic antidepressants, pregabalin, gabapentin or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (duloxetine or venlafaxine) as first line treatments.

Evidence: The prevalence of pain (of any type, but with no alternative cause other than CIDP) at any time during the course of CIDP was estimated as 46% in a systematic review (218) and varied between 7 - 72% in different studies, reviewed by Thakur et al. (219). Neuropathic pain was present in 20% of 79 CIDP patients in the study by Bjelica et al (220), and an additional 20% had previously taken medication for neuropathic pain. The quality of pain encompassed many different typical symptoms of neuropathic pain such as burning, dysaesthesiae and others. Non-neuropathic pain in CIDP has not been specifically studied but nociceptive/mechanical pain may be secondary to degenerative changes related to muscle weakness, altered gait and muscle usage patterns, and foot collapse. Radicular pain due to compression of hypertrophic spinal roots has been reported rarely in CIDP (221). There is low certainty evidence for treatment of pain in CIDP. The use of anti-neuropathic pain drugs in CIDP is described in only a few small uncontrolled series (218,220). This limited evidence does not suggest that treatment of neuropathic pain in CIDP should differ from other neuropathic pain conditions. Immune treatment (mostly steroids and/or IVIg), although primarily given to treat motor and sensory deficit, also improved pain in 89% of 46 patients with painful CIDP in pooled uncontrolled small series reviewed by Michaelides et al. (218). However, this evidence is very low certainty, and pain has not been investigated as an outcome in controlled trials demonstrating efficacy of immune treatments. The Task Force does not recommend using immune treatment primarily for treating pain. There are no reports on treatment of nociceptive/mechanical pain in CIDP.

Rationale: Despite the absence of evidence of efficacy of pharmacological treatments for neuropathic pain in CIDP, its widespread use in practice in patients with neuropathic pain and CIDP, and their proven efficacy in other neuropathic pain disorders justifies its use in CIDP patients with pain. Drugs for neuropathic pain often cause sideeffects, but in patients with severe pain the potential gains were judged to outweigh these. Pain treatment is feasible, acceptable and reasonably affordable.

Recommendations and Good Practice Points for treatment of CIDP (Flowchart 3):

For induction treatment

1. IVIg or corticosteroids should be considered in typical CIDP and CIDP variants in the presence of disabling symptoms (strong recommendation). Plasma exchange is similarly effective but may be less well tolerated and more difficult to administer (strong recommendation). The presence of relative contraindications to any of these treatments may influence the choice (weak recommendation). The advantages and disadvantages should be explained to the patient who should be involved in the decision making (Good Practice Point).

2. If the objective response is inadequate or the maintenance doses of the initial treatment (IVIg, corticosteroids, or plasma exchange) result in significant side-effects, the other first-line treatment alternatives should be tried before considering combination treatments (strong recommendation). Adding an immunosuppressant or immunomodulatory drug may be considered, but there is no sufficient evidence to recommend any particular drug (Good Practice Point).

3. In motor CIDP, IVIg should be considered as the initial treatment (Good Practice Point).

For maintenance treatment

1. If the first-line treatment is effective, continuation should be considered until the maximum benefit has been achieved (strong recommendation) and then the dose reduced or the interval increased to find the lowest effective maintenance dose (Good Practice Point).

2. Subcutaneous immunoglobulin (SCIg) and IVIg can both be considered as maintenance treatment in IVIg-responsive patients with active disease (strong recommendation).

3. Neuropathic pain should be treated with drugs according to published guidelines on treatment of neuropathic pain (Good Practice Point).

3 – Plasma exchange (PICO 10) (strongly recommended treatment with plasma exchange)

4. Advice about foot care, exercise, diet, driving, and life style management should be considered. Depending on the needs of the patient, orthoses, physiotherapy, occupational therapy, psychological support and referral to a rehabilitation specialist should be considered (Good Practice Points). Information about patient support groups should be offered (Good Practice Point).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2024)
am 03.01.2024

#	Suchfrage
1	[mh "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"]
2	(polyneuropath* OR polyradiculopath* OR polyradiculoneuropath* OR polyneuroradiculopath*):ti,ab,kw
3	((chronic AND inflammatory) OR ((autoimmune OR immune) AND demyelinat*)):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(lewis-sumner OR MADSAM):ti,ab,kw
6	CIDP:ti,ab,kw
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jan 2019 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 03.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating[mh]
2	(polyneuropath*[tiab] OR polyradiculopath*[tiab] OR polyradiculoneuropath*[tiab] OR polyneuroradiculopath*[tiab])
3	(chronic[tiab] AND inflammatory[tiab]) OR ((autoimmune[tiab] OR immune[tiab]) AND demyelinat*[tiab])
4	#2 AND #3
5	lewis-sumner[tiab] OR MADSAM[tiab]
6	cidp[tiab]
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab])

#	Suchfrage
	OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 03.01.2024

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Polyradiculoneuropathy[mh:noexp]
2	polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating[mh]
3	(polyneuropath*[tiab] OR polyradiculopath*[tiab] OR polyradiculoneuropath*[tiab] OR polyneuroradiculopath*[tiab])
4	(chronic[tiab] AND inflammatory[tiab]) OR ((autoimmune[tiab] OR immune[tiab]) AND demyelinat*[tiab])
5	#3 AND #4
6	lewis-sumner[tiab] OR MADSAM[tiab]
7	cidp[tiab]
8	#1 OR #2 OR #5 OR #6 OR #7
9	(#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
10	(#9) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 03.01.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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):3556-3583.
 2. **Zis P, Liampas A, Pozotou T, Parperis K, Artemiadis A, Hadjigeorgiou G.** Immunoglobulin use for the management of painful peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain Ther* 2022;11(4):1219-1227.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-367

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	22. Januar 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
...wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Maßgeblich ist die Leitlinie der European Academy of Neurology und der internationalen Peripheral Nerve Society von 2021, die sich durch eine starke Evidenz-Basierung mit GRADE-Methodik und Mitarbeit von zwei Cochrane-Methodikern auszeichnet (1). Die S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien von 2018 ist im März 2023 abgelaufen, kommt aber zu ähnlichen Empfehlungen wie die neuere internationale Leitlinie (2). Als Erstlinientherapien mit starkem Empfehlungsgrad („strongly recommends...“) nennt die internationale Leitlinie Kortikosteroide (tägliche orale Gaben oder monatliche hochdosierte Pulstherapien oral oder intravenös) und Immunglobuline intravenös oder subkutan in dreiwöchigen Abständen (in der Erhaltungstherapie auch mit längeren Abständen). Beide Therapien werden als insgesamt gleichwertig eingeschätzt. Im Einzelfall kann es Kontraindikationen gegen eine der beiden Therapieoptionen geben, beispielsweise eine Osteoporose als Kontraindikation für eine Steroidtherapie. Aus den Empfehlungen lässt sich ableiten, dass bei Nichtansprechen auf eine der beiden Therapien der Wechsel auf die jeweils andere Erstlinientherapie in Betracht kommt. Dies entspricht auch der klinischen Praxis in Deutschland. Wenn also die o. g. Indikation „...trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen“ bedeutet, dass bislang nur eine der beiden Optionen versucht wurde, dann wäre als ZVT die jeweils andere Therapie angemessen. Patientinnen und Patienten, die auf beide Therapieverfahren nicht angesprochen haben, sind im Versorgungskontext selten. Die CIDP ist mit 0,8–8,9/100.000 ohnehin keine häufige Erkrankung. Die Ansprechraten liegen für beide Erstlinientherapien um 50–60 %, sodass etwa 20 % als

Therapieversager zu erwarten sind. Für diese Patientengruppe gibt die Internationale Leitlinie eine starke Empfehlung für Plasmapheresen (zunächst fünf Mal über zwei Wochen, dann in größeren Abständen), allerdings nur für die Induktionstherapie, da für die längerfristige Therapie keine geeigneten Studien vorlagen. Weitere Einschränkungen der Plasmapherese sind die Belastungen der Patientinnen und Patienten durch den Zeitaufwand von mehreren Stunden pro Sitzung und den großkalibrigen venösen Zugang, der oft die Punktion einer Halsvene erfordert. Daher ist die Empfehlung der Leitlinie für die längerfristige Anwendung zurückhaltend: „In some patients with good vascular access, plasma exchange may be an acceptable option for chronic treatment“ (1). Im Studienkontext kommt als weitere Limitation hinzu, dass zur Verblindung eine Schein-Plasmapherese in der Kontrollgruppe erforderlich würde. Als ZVT scheidet die Plasmapherese damit praktisch aus.

Patienten, die auf Steroide und Immunglobuline nicht angesprochen haben, können nach der internationalen Leitlinie mit folgenden Immunsuppressiva behandelt werden: Cyclophosphamid, Ciclosporin oder Rituximab. Die Empfehlung ist nicht stark („advises..., may be used“), da die Evidenzgrundlage nur schwach ist („very low certainty evidence“) und lediglich auf Fallserien beruht. Azathioprin und Mycophenolatmofetil werden nur als Ko-Medikation zu Steroiden oder Immunglobulinen empfohlen, um deren Dosis reduzieren zu können. Von anderen Wirkstoffen und Therapieverfahren rät die Leitlinie explizit ab: Alemtuzumab, Bortezomib, Etanercept, Fampridin, Fludarabin, Immunadsorption, Interferon alpha, Abatacept, Natalizumab und Tacrolimus.

Als ZVT für CIDP-Patientinnen und Patienten, die auf Steroide **und** Immunglobuline nicht angesprochen haben, eignen sich daher Cyclophosphamid, Ciclosporin und Rituximab (Die zugrunde liegenden Studien finden sich als Referenzen Nr. 195–207 in der internationalen Leitlinie (1)). Diese Wirkstoffe sind in neurologischen Krankenhausabteilungen (und eventuell in universitären Ambulanzen) bekannt und werden eingesetzt, auch zur Behandlung anderer neuroimmunologischer Erkrankungen. Niedergelassene Neurologinnen und Neurologen gehen mit diesen Wirkstoffen in aller Regel nicht um, da aufgrund der Seltenheit die Erfahrung fehlt und da Handhabung und Überwachung aufwendig sind.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt keine Kriterien für die eine oder andere Therapie nach diagnostischen Subgruppen, solange die Diagnose einer CIDP gesichert oder hochgradig wahrscheinlich ist und andere Ursachen ausgeschlossen wurden. Vermeintliche CIDP-Therapieversager haben oft andere Erkrankungen und sollten daher erneut diagnostisch evaluiert werden, bevor weitere risikobehaftete Therapien zum Einsatz kommen (3). Auch zur Diagnostik gibt die internationale Leitlinie Empfehlungen (1).

Patientenindividuelle Gesichtspunkte können dagegen relevant sein. Beispielsweise würde man bei rezidivierenden Blasenentzündungen möglichst nicht mit Cyclophosphamid behandeln, das selbst hämorrhagische Zystitiden verursachen kann. Oder man würde bei einem guten Ansprechen auf Plasmapheresen in einer schweren Krankheitsphase im Einzelfall prüfen, ob eine Erhaltungstherapie mit weiteren Plasmapheresen wirksam und verträglich ist. Daher ist es für die ZVT sinnvoll, aus mehreren Therapieoptionen auswählen zu können, wobei Plasmapheresen aus den genannten Gründen im Studienkontext wenig praktikabel sind.

Referenzliste:

1. 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. J Peripher Nerv Syst 2021;26(3):242-268. doi:10.1111/jns.12455.
2. Sommer C et al. Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden, S2e-Leitlinie, April 2018; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. AWMF-Registernummer: 030/130. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-130l_S2e_Neuropathien_Neuritiden_2019-03-abgelaufen.pdf.
3. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy-diagnostic pitfalls and treatment approach. Muscle Nerve 2021;63(2):157-169. doi:10.1002/mus.27046.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-367

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
Datum der Erstellung	31. Januar 2024

Indikation
...wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) mit aktiver Erkrankung trotz Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Dies ist laut DGN-Leitlinie (1) sowie laut EAN-PNS Leitlinie (2) der aktuelle Behandlungsstandard: Kortikosteroide, intravenöse oder subkutane Immunglobuline können gegeben werden. Plasmapherese kann angewendet werden. Im Detail: Kortikosteroide können als wiederholte Pulstherapie, z.B. mit Methylprednisolon 500–1000 mg/Tag über 3 Tage, Wiederholung alle 4 Wochen, oder als orale Dauertherapie, Beginn mit 1 mg/kg Prednisolonäquivalent und langsamem Ausschleichen über Monate gegeben werden. Es ist nicht bekannt, was das beste Kortikosteroidschema und das beste Ausschleichschema ist. Immunglobuline sollen i. v. (IVIG) mit einer Initialdosis von 2 g/kg KG, verteilt auf 2-5 Tage, gegeben werden. Die Erhaltungstherapie wird mit 1 g/kg KG alle 3 Wochen durchgeführt. Bei Langzeitbehandlung können Dosis und Intervall bedarfsorientiert adaptiert werden (Dosissteigerung oder Dosisreduktion, Intervallverlängerung oder Intervallverkürzung). Alternativ können zur Erhaltungstherapie subkutane Immunglobuline (SCIG) gegeben werden, die Dosis hier beträgt 0,2 bis 0,4 g/kg wöchentlich und soll bedarfsorientiert adaptiert werden. Plasmapheresen sollen bei akuten Verschlechterungen oder bei Therapieversagen von Kortikosteroiden und Immunglobulinen angewendet werden. Die übliche Behandlung besteht in 5 Plasmaaustauschen, verteilt auf 2 Wochen. Bei fehlendem Ansprechen auf die o.g. Therapieoptionen wird zunächst eine Überprüfung der Diagnose empfohlen (1). In vielen Fällen (genaue Zahlen sind unbekannt) handelt es sich um andere Diagnosen, wie z.B. eine ATTR-Amyloidose, eine andere genetisch bedingte Neuropathie, oder eine autoimmune Nodopathie. In allen diesen Fällen, und auch bei den meisten nicht genannten Differentialdiagnosen, ist eine von der CIDP unterschiedliche Therapie indiziert. Wenn bei fehlendem Ansprechen auf die o.g. Therapieoptionen trotz eingehender

Überprüfung die Diagnose der CIDP aufrecht erhalten wird, kommen folgende Behandlungen in Frage:

Rituximab, Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat Mofetil. Für keines der Medikamente liegen Daten mit hoher Evidenzstufe zur Wirksamkeit bei CIDP vor, wenngleich deren Wirksamkeit in Einzelfällen diskutiert wird.

Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Daten zur Versorgungspraxis in Deutschland liegen nicht vor. Entsprechende Register befinden sich im Aufbau. Nach Einschätzung der an der Beantwortung dieser Anfrage beteiligten Expert:innen werden über 80% der behandelten CIDP-Patienten in Deutschland mit Immunglobulinen therapiert. Entsprechend der an der Beantwortung dieser Anfrage beteiligten Expert:innen werden die verbleibenden Patient:innen in absteigender Häufigkeit behandelt mit Kortikosteroiden > Rituximab > Cyclophosphamid > Azathioprin > weitere Therapien.

Zu Sequenz bzw. Therapiereihenfolge liegen keine Daten vor. Nach Einschätzung der an der Beantwortung dieser Anfrage beteiligten Expert:innen wird in den meisten Fällen aufgrund der überwiegend guten Verträglichkeit eine Therapie mit Immunglobulinen begonnen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Es gibt Anhaltspunkte dafür, dass die rein motorische Variante der CIDP nicht auf Kortikosteroide sondern nur auf Immunglobuline anspricht (3). Dies wird in der Behandlungsentscheidung meist berücksichtigt. Bei einer Erkrankung, die zwar die CIDP-Kriterien erfüllt, sich aber nach Autoantikörper-Testung als autoimmune Nodopathie oder anti-MAG Neuropathie herausstellt, wird die Behandlungsentscheidung meist zugunsten von Rituximab gefällt (1).

Referenzliste:

1. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, Attarian S, Blomkwist-Markens PH, Cornblath DR, Eftimov F, Goedee HS, Harbo T, Kuwabara S, Lewis RA, Lunn MP, Nobile-Orazio E, Querol L, Rajabally YA, Sommer C, Topaloglu HA. 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;28:3556-83.
2. Sommer C. S2e-Leitlinie: Therapie akuter und chronischer immunvermittelter Neuropathien und Neuritiden. DGNeurologie. 2018;1:89-103.
3. Kimura A, Sakurai T, Koumura A, Yamada M, Hayashi Y, Tanaka Y, Hozumi I, Yoshino H, Yuasa T, Inuzuka T. Motor-dominant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol. 2010;257:621-9.

