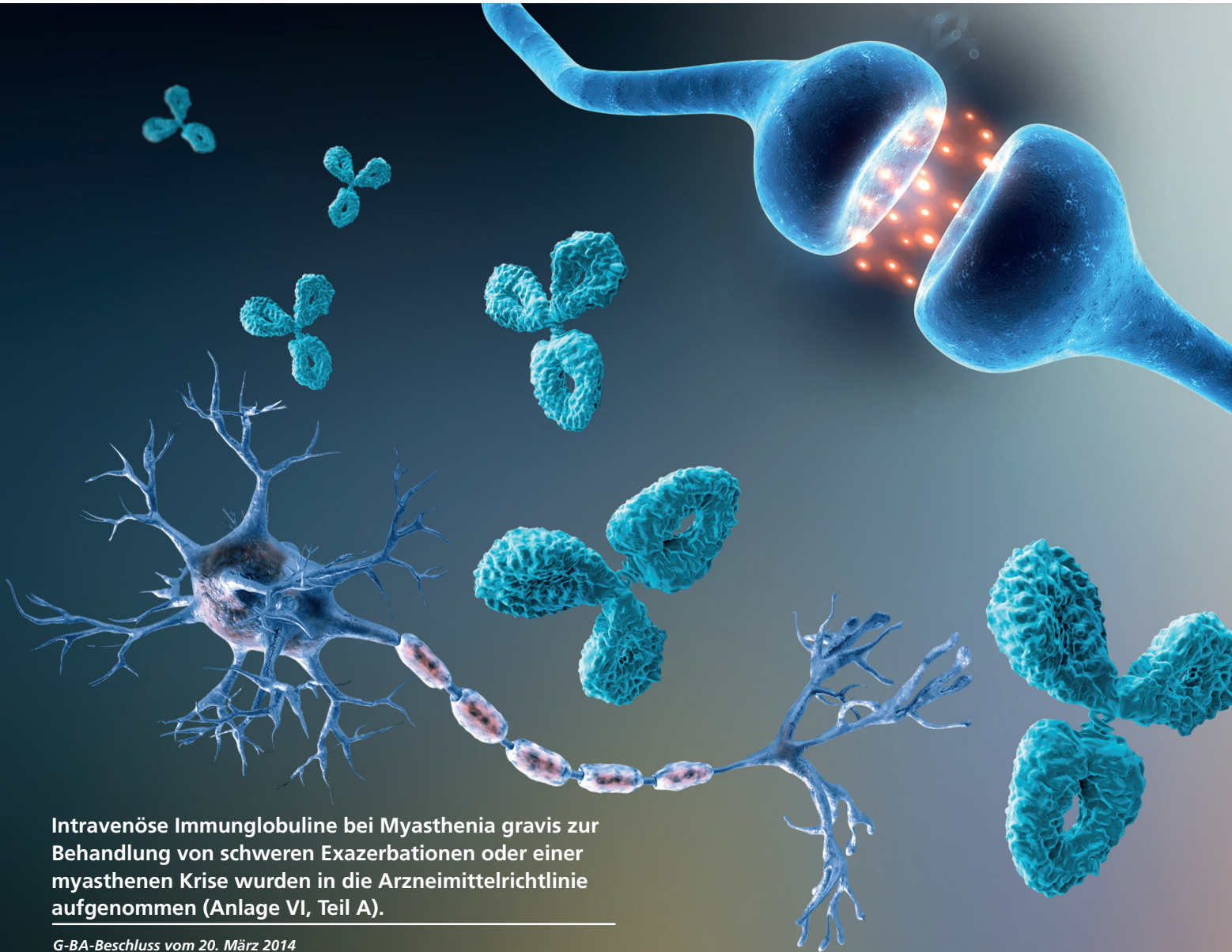


# Immunglobuline bei Myasthenia gravis



Intravenöse Immunglobuline bei Myasthenia gravis zur Behandlung von schweren Exazerbationen oder einer myasthenen Krise wurden in die Arzneimittelrichtlinie aufgenommen (Anlage VI, Teil A).

*G-BA-Beschluss vom 20. März 2014*

## Wissenschaftliche Information zum G-BA-Beschluss

**octapharma**<sup>®</sup>

For the safe and optimal use of human proteins

# G-BA-Beschluss zum Einsatz intravenöser Immunglobuline

## § Rechtlicher Hintergrund

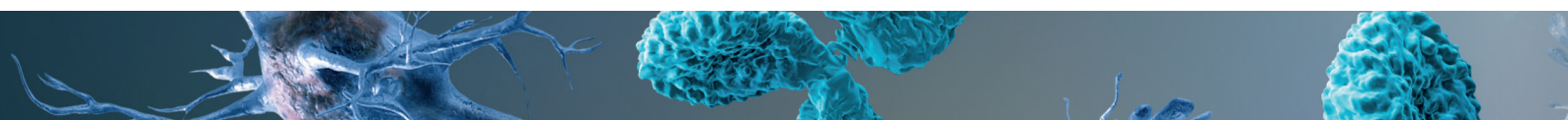
Beim off-label Gebrauch eines Arzneimittels muss für jeden Einzelfall bei den Krankenkassen ein Antrag auf Kostenübernahme gestellt werden. Eine Ablehnung führt in vielen Fällen zu einer gerichtlichen Auseinandersetzung mit ungewissem Ausgang. Daher hat der Gesetzgeber ein Verfahren etabliert, um zu prüfen, ob ein zugelassenes Arzneimittel im off-label Gebrauch zu Lasten der Krankenkassen eingesetzt werden kann.

- Im Sozialgesetzbuch V (§ 35c Abs. 1) wird das Bundesministerium für Gesundheit verpflichtet, Expertengruppen einzuberufen, die auf wissenschaftlicher Basis bewerten, ob der Einsatz eines Arzneimittels im off-label Gebrauch gerechtfertigt ist.
- Die Expertengruppen leiten ihre Empfehlungen an den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weiter. Bei einer positiven Bewertung werden diese Empfehlungen in die Arzneimittelrichtlinie aufgenommen (Anlage VI, Teil A).
- Durch die Aufnahme in die Arzneimittelrichtlinie können Arzneimittel mit den dort aufgeführten Wirkstoffen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden. Es muss in diesen Fällen kein Antrag bei den Kassen zur Kostenübernahme gestellt werden.
- Durch Zustimmung zu diesem Beschluss stellt ein herstellendes Unternehmen den Einsatz bei diesen Indikationen haftungsrechtlich dem Gebrauch bei zugelassenen Indikationen gleich.



### Wichtig:

- Eine gesicherte Diagnosestellung
- Beachtung der Indikationsstellung im G-BA-Beschluss
- Nachvollziehbare Dokumentation des Krankheitsverlaufs und der Therapie



# bei Myasthenia gravis



## IVIG bei Myasthenia gravis

Unter folgenden Bedingungen können IVIG zu Lasten der Krankenkassen verordnet werden:

**Indikation** Bei Patienten mit einer Myasthenia gravis, die eine myasthene Krise oder eine schwere Exazerbation entwickeln, auch unter laufender immunsuppressiver Langzeittherapie

**Dosierungsempfehlung**

- 1 g/kg Körpergewicht über zwei Tage oder
- 0,4 g/kg Körpergewicht an fünf aufeinander folgenden Tagen

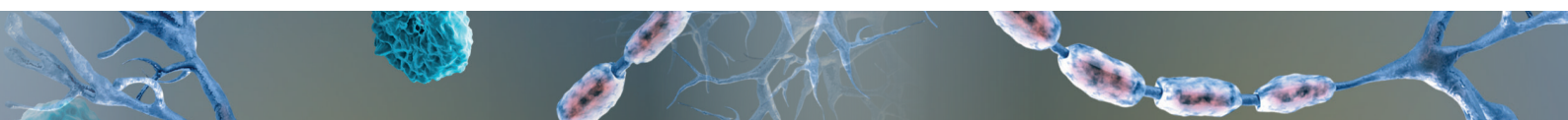
**Behandlungsziel**

- Vermeidung oder Verkürzung einer Intensivbehandlung
- Verbesserung des Myasthenie-Muskel-Scores, einschließlich der Atem- und Schluckfunktion

**Behandlungsdauer**

- Tritt nach 14 Tagen keine Besserung ein, ist die Therapie abzubrechen

Octapharma hat für seine intravenösen Immunglobulinpräparate dem bestimmungsmäßigen Gebrauch in der oben genannten Indikation zugestimmt und damit diese Indikation rechtlich dem Einsatz in zugelassenen Indikationen gleichgestellt.





## Medizinische Grundlagen<sup>1,2</sup>

### Myasthenia gravis – Häufigkeit und Symptome

Myasthenia gravis (MG) ist eine autoimmunbedingte neurologische Erkrankung, die durch eine Muskelschwäche oder auch den Ausfall einzelner Muskeln gekennzeichnet ist. Die Ursache dafür ist eine Störung der Signalübertragung zwischen Nerven und Muskel. Am häufigsten wird diese neuromuskuläre Übertragungsstörung durch Autoantikörper ausgelöst, die die Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte blockieren. Die Muskelschwäche kann spontan auftreten, wird typischerweise unter Belastung schlechter und kann sich nach einer Erholungsphase wieder zurückbilden.

Die MG ist eine relativ seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 0,2 bis 2,0 pro 100.000 Einwohner und Jahr. Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten. Frauen sind etwas häufiger betroffen als Männer. Besonders häufig tritt sie bei Frauen ab dem 20. Lebensjahr auf, bei Männern zu einem späteren Zeitpunkt. In etwa 10% der Fälle sind Kinder unter 16 Jahren betroffen.

Die Symptome, die bei MG auftreten, sind vielfältig und unterscheiden sich von Patient zu Patient. Betroffen sind Muskeln und Muskelgruppen der quergestreiften Muskulatur. Häufig sind zunächst nur die äußeren Augenmuskeln betroffen (okuläre Myasthenie). Typische Beschwerden sind dann Doppelbilder oder eine Lidheberschwäche. Die Mehrzahl dieser Patienten entwickelt innerhalb von 24 Monaten eine generalisierte Myasthenie, bei der alle Muskeln betroffen sein können wie Gesichts-, Schlund-, Hals-/Nacken- oder Skelettmuskulatur.

In seltenen Fällen kommt es zu einer lebensbedrohlichen Exazerbation bzw. einer myasthenen Krise mit schweren Lähmungen, Schluckstö-

rungen sowie respiratorischer Insuffizienz und Aspirationsgefahr. Die betroffenen Patienten müssen intensivmedizinisch behandelt werden. Ursachen sind meist Infektionen, Medikamenteneinnahmefehler und/oder die unzureichende Immunsuppression oder gar deren zu frühe Beendigung. Als besonders gefährdet gelten Patienten mit instabilen bulbären und respiratorischen Symptomen und multimorbide Patienten im höheren Lebensalter.

### Diagnose

Die Diagnose beruht auf einer Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungen. Dazu gehören klinische Untersuchungen wie die Quantifizierung verschiedener Muskelfunktionen, elektrophysiologische Untersuchungen oder pharmakologische Tests. Die Labordiagnostik, vor allem die Bestimmung von Autoantikörpern wie z.B. Anti-AChR-Antikörper, spielt eine wichtige Rolle.

### Therapie

Ziel der Therapie ist eine Verbesserung der Muskelfunktionen und Verhinderung von lebensbedrohlichen Verschlechterungen. Nach nationalen und europäischen Leitlinien (Leitlinien der DGN und EFNS) kommen mehrere Behandlungsansätze in Betracht. Als Basistherapie werden in der Regel verschiedene Immunsuppressiva eingesetzt wie z.B. Glukokortikoide oder Azathioprin. Als symptomatische Therapie zur Verbesserung der Signalübertragung werden Acetylcholinesterase-Inhibitoren eingesetzt. Dadurch kann eine deutliche Besserung der Muskelschwäche erreicht werden. Auch operative Maßnahmen wie eine Entfernung des Thymus (Thymektomie) können in einigen Fällen eine langfristige Besserung erzielen. Bei schweren Exazerbationen oder einer myasthenen Krise wird die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunsorbition empfohlen.

# Ausgewählte Studienergebnisse (1)

Die Wirksamkeit von IVIG bei schweren Exazerbationen der Myasthenia gravis oder einer myasthenen Krise ist in verschiedenen randomisierten, kontrollierten klinischen Studien gezeigt worden. Zahlreiche Fallserien bestätigen den Effekt der IVIG-Gabe in diesen Fällen. Im Folgenden sind exemplarisch die Ergebnisse aus drei klinischen Studien zusammengefasst, die den positiven Effekt von intravenösen Immunglobulinen zeigen.

## IVIG bei akuter Exazerbation der Myasthenia gravis im Vergleich zum Plasmaaustausch

Gajdos et al. 1997: Randomisierte, kontrollierte Vergleichsgruppenstudie <sup>3</sup>	
<b>Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>87 Patienten mit myasthener Exazerbation</li> <li>Durchschnittsalter: IVIG-Gruppe 49 Jahre (20 - 83), Plasmapherese-Gruppe 51 Jahre (15 - 91)</li> </ul>
<b>Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,4 g/kg KG IVIG täglich für 3 Tage (n = 23) oder für 5 Tage (n = 23) oder Plasmapherese an Tag 1, 3 und 5 (n = 41)</li> <li>Beobachtungsdauer: 15 Tage</li> <li>Fortführung der Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren oder Immunsuppressiva</li> </ul>
<b>Ergebnisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleichbare Wirksamkeit in beiden Gruppen nach 15 Tagen: Verbesserung im MMS (myasthenic muscular score) um + 15,5 in der IVIG-Gruppe und + 18 in der Plasmapherese-Gruppe</li> <li>Die beiden IVIG-Dosierungen unterscheiden sich nicht in der Wirksamkeit</li> <li>Gute Verträglichkeit ohne schwerwiegende Nebenwirkungen, aber bessere Verträglichkeit von IVIG im Vergleich zum Plasmaaustausch: 1 Patient mit Nebenwirkungen unter IVIG, 8 Patienten mit Nebenwirkungen bei Plasmaaustausch</li> </ul>

Barth et al. 2011: Randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Vergleichsgruppenstudie <sup>4</sup>										
<b>Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>84 Patienten mit mäßiger bis schwerer MG: QMG (quantitative myasthenia gravis)-Score &gt; 10,5</li> <li>Durchschnittsalter: IVIG-Gruppe 57 Jahre (19 - 84), Plasmapherese-Gruppe 58 Jahre (20 - 84)</li> </ul>									
<b>Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 g/kg KG IVIG verteilt auf 2 Tage (n = 41) oder Plasmapherese (n = 43)</li> <li>Beobachtungsdauer: 14, 21 und 28 Tage</li> <li>Fortführung der Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren oder Immunsuppressiva</li> </ul>									
<b>Ergebnisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Verbesserung des QMG-Scores im Vergleich zum Basiswert (<math>p &lt; 0,0001</math>) bei allen Patienten:</li> </ul> <div data-bbox="454 1523 1034 2027" data-label="Figure"> <p>The bar chart displays the QMG-Score for two treatment groups: IVIG and Plasmaaustausch. For each group, scores are shown at 'initial' and '14 Tage' (14 days). The y-axis represents the QMG-Score, ranging from 0 to 20. Error bars are included for each data point.</p> <table border="1"> <caption>QMG-Score Data from Barth et al. 2011</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Initial</th> <th>14 Tage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IVIG</td> <td>~14.5</td> <td>~11.5</td> </tr> <tr> <td>Plasmaaustausch</td> <td>~14.5</td> <td>~9.5</td> </tr> </tbody> </table> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>Signifikante Verbesserung des klinischen Status im PIS (post-intervention status) für alle Patienten</li> <li>Vergleichbare Wirksamkeit zwischen der IVIG- und der Plasmapherese-Gruppe</li> </ul>	Group	Initial	14 Tage	IVIG	~14.5	~11.5	Plasmaaustausch	~14.5	~9.5
Group	Initial	14 Tage								
IVIG	~14.5	~11.5								
Plasmaaustausch	~14.5	~9.5								

# Ausgewählte Studienergebnisse (2)

## IVIG bei zunehmender Verschlechterung der Myasthenia gravis im Vergleich zu Placebo

Zinman et al. 2007: Doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie<sup>5</sup>

<b>Patienten</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>51 Patienten</li> <li>Durchschnittsalter: IVIG-Gruppe 56 Jahre (22 - 81), Placebo-Gruppe 55 Jahre (20 - 83)</li> </ul>												
<b>Behandlung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 g/kg KG IVIG verteilt auf 2 Tage (n = 24) oder Placebo (n = 27)</li> <li>Beobachtungsdauer: 14 und 28 Tage</li> <li>Fortführung der Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren oder Immunsuppressiva</li> </ul>												
<b>Ergebnisse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach 14 Tagen signifikante Verbesserung im QMG-Score unter IVIG-Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe, die über 28 Tage anhält:</li> </ul> <div data-bbox="422 907 1061 1422" data-label="Figure"> <table border="1"> <caption>QMG-Score Data</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>initial</th> <th>14 Tage</th> <th>28 Tage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IVIG</td> <td>~12</td> <td>~10</td> <td>~9</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>~12</td> <td>~11</td> <td>~11</td> </tr> </tbody> </table> </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der positive IVIG-Effekt ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer MG (QMG-Score &gt;10.5) deutlich stärker</li> <li>Signifikante Verbesserung des klinischen Status im PIS</li> <li>Gute Verträglichkeit: 18 IVIG-Patienten mit nicht-schwerwiegenden Nebenwirkungen (überwiegend Kopfschmerzen)</li> </ul>	Group	initial	14 Tage	28 Tage	IVIG	~12	~10	~9	Placebo	~12	~11	~11
Group	initial	14 Tage	28 Tage										
IVIG	~12	~10	~9										
Placebo	~12	~11	~11										

### Literatur:

- Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) „Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms“ (AWMF-Registernummer: 030/087)
- Elovaara I et al. (2008) EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol 15: 893-908
- Gajdos P et al. (1997) Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Ann Neurol 41(6):789-96
- Barth D et al. (2011) Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology 76:2017-2023
- Zinman L et al. (2007) IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology 68:837-841



### Octapharma GmbH

Elisabeth-Selbert-Straße 11  
D-40764 Langenfeld  
Tel: +49 (0) 2173 917-0  
Fax: +49 (0) 2173 917-111  
info@octapharma.de  
www.octapharma.de