

## Stellungnahme zur Therapie mit Eculizumab im Erwachsenenalter

Ärztlicher Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft (DMG)

Aktualisierte Version 2

im Mai 2020

**Studiendaten:** Seit August 2017 ist Eculizumab (Soliris®) zur Behandlung der therapie-refraktären generalisierten, Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenia gravis (MG) im Erwachsenenalter durch die Europäische Arzneimittel-Agentur zugelassen. Die wesentliche Grundlage dieser Zulassung sind die Ergebnisse der REGAIN-Studie [1].

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie wurden 62 Patienten mit Eculizumab und 63 Patienten mit Placebo behandelt, und zwar als Add-on zur laufenden Basistherapie. Der primäre Studienendpunkt (Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens gemessen mit der sogenannten worst-rank Ancova Analyse) wurde nicht erreicht, allerdings zeigten fast alle sekundären Endpunkte (Aktivitäten des täglichen Lebens, Lebensqualität und Muskelkraft-Skalen gemessen mit "klassischen" statistischen Vergleichstests) einen signifikanten Vorteil von Eculizumab, beginnend nach 4 Behandlungswochen und über 6 Monate anhaltend. Zudem hatten Patienten der Eculizumab-Gruppe gegenüber denjenigen mit Placebo deutlich seltener klinische Verschlechterungen und benötigten seltener eine Rescue-Therapie mit Plasmapherese (PLEX) oder hochdosierten Immunglobulinen (IVIG). Ähnliche Ergebnisse wurden bereits in einer früheren Phase-2-Studie erzielt [2]. Inzwischen liegen nicht nur weitere Ergebnisse aus der REGAIN-Studie [4,5] sondern auch Erfahrungen aus der Anwendung vor, die zu einer aktualisierten Bewertung des Medikamentes Anlass geben.

**Substanz:** Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper. Er bindet an das Protein C5 des Komplementsystems und blockiert die Aktivierung des sogenannten Membranangriffskomplexes und verhindert damit die Zerstörung der neuromuskulären Endplatte.

**Definition Therapie-refraktäre generalisierte MG im Erwachsenenalter:** Voraussetzung für die Durchführung der Therapie ist die Feststellung einer „Therapie-refraktären generalisierten Myasthenia gravis (TRgMG)“ mit positivem Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-Nachweis. Dabei wurde der Begriff „Therapie-refraktär“ in der Zulassungsstudie gemäß Einschlusskriterien definiert. Gemeint ist einerseits das fehlende Ansprechen ("suboptimal or nonresponse") oder andererseits nicht tolerable Nebenwirkungen auf die bisherigen Standard- und erweiterten Therapien gemäß den aktuellen einschlägigen Leitlinien. Folgende Präzisierungen sehen wir als sinnvoll an: Die Feststellung einer TRgMG berücksichtigt (1) den aktuellen individuellen klinischen Schweregrad der MG, (2) Art und Dauer der vorangegangenen Immunsuppression, (3) nicht tolerable unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen, sowie (4) Häufigkeit schwerer Exazerbationen und myasthener Krisen trotz adäquater Immunsuppression.

- (1) *Klinischer Schweregrad:* Patienten mit einem aktuellen klinischen Schweregrad (entsprechend der MGFA-Klassifikation) von III und höher (mindestens mittelschwere generalisierte MG). Eculizumab ist somit zur Behandlung der okulären Myasthenie nicht zugelassen, auch wenn diese als „therapie-refraktär“ eingeschätzt werden sollte.
- (2) *Vorherige Immunsuppression:* Die Patienten müssen unter Berücksichtigung potentieller Nebenwirkungen (s.u.) mit mindestens zwei immunsuppressiven Therapeutika in ausreichender Dosierung (s. bestehende Leitlinie der DGN) und solange behandelt werden, dass eine Remission zu erwarten wäre. Diese Zeiten betragen im Regelfall für Azathioprin und Mycophenolat mindestens 12 Monate, für Kortison (Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon) in einer Dosis von 1mg /kg KG 4

bis 6 Wochen oder nach Rituximab mindestens 8 Wochen. Die jeweilige Therapiedauer sollte daneben den aktuellen Schweregrad berücksichtigen - je höher der aktuelle Schweregrad (z.B. hochfrequente myasthene Krisen), desto kürzer kann dieser Therapiezeitraum veranschlagt werden. Eine genaue Definition dieses Zeitraums in Korrelation zum Schweregrad anhand von Studien ist jedoch nicht möglich und muss eine Einzelfallentscheidung sein. Zu den therapeutischen Möglichkeiten gehören hier auch eine dauerhafte IVIG- oder SCIG-Therapie oder wiederholte PLEX/Immunadsorptionen ([6,7]). Zur Behandlung der *juvenilen Myasthenie (JMG)* sind keine Daten zu Eculizumab vorhanden. Sein Einsatz bei therapie-refraktärer JMG kann daher nur im off-label Einsatz nach Ausschöpfung aller o.g. Therapiemöglichkeiten (Steroide, Azathioprin, MMF, IVIG, PLEX/Immunadsorption, Thymektomie) erfolgen.

- (3) Nebenwirkungen: Neben der fehlenden oder nicht ausreichenden Wirkung (s.o.) sind nicht tolerable Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Insgesamt sollten bei mindestens 2 der o.g. (Langzeit-)Immunsuppressiva entweder eine fehlende Wirksamkeit oder nicht tolerable Nebenwirkungen festgestellt worden sein.
- (4) *Häufigkeit myasthener Krisen*: Bei einer Häufigkeit von mindestens 2 therapiepflichtigen (IVIG, PLEX oder Immunadsorption) schweren Exazerbationen und/oder myasthenen Krisen pro Jahr mit bulbären Symptomen, respiratorischer Insuffizienz und/oder eingeschränkter Mobilität und hieraus resultierenden ausgeprägten Beeinträchtigungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) und/oder der Lebensqualität (QoL)(nach [1]) bei erwachsenen Patienten. Ein therapierefraktärer Status ist auch dann anzunehmen, wenn eine mehrwöchige intensivmedizinische Behandlung mit adäquaten therapeutischen Interventionen (einschließlich IVIG und/oder PLEX/IA) nicht zu einer Überwindung der Intensivpflichtigkeit geführt haben.

Auch bei Patienten mit therapierefraktärem Verlauf und bereits ausgeprägten Muskelatrophien kann – unabhängig von dem Befund einer Muskelbiopsie - eine Therapie mit Eculizumab gerechtfertigt sein.

### **Hinweise zur Therapie mit Eculizumab:**

*Entscheidung zur Therapie mit Eculizumab*: Diese Entscheidung sollte immer in einem für die Behandlung der MG ausgewiesenen neurologischen Zentrum (wie z.B. einem integrierten Myasthenie-Zentrum oder einer neuromuskulären Schwerpunkteinrichtung) erfolgen. Bei Kindern und Jugendlichen soll diese Therapie nur durch Neuropädiater in einem Zentrum mit entsprechender Expertise in der Behandlung der schweren JMG erfolgen.

*Durchführung der Therapie*: Die Therapie mit Eculizumab soll möglichst immer in einem Zentrum (s.o.) durchgeführt werden. In jedem Fall muss eine engmaschige Begleitung und Überwachung durch einen in der Behandlung von Myasthenie-Patienten sehr erfahrenen Neurologen erfolgen.

Die ersten Gaben des Medikamentes mit 900mg einmal wöchentlich sollten in der Regel stationär erfolgen. Ein infektiologisches Monitoring wird empfohlen. Anschließend erfolgt ab der 5. Woche die 2-wöchentliche Gabe von 1200mg Eculizumab, die bei Erwachsenen ggf. auch ambulant erfolgen kann. Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Gewicht <40 kg muss die Dosis entsprechend angepasst werden.

*Impfung*: Vor Beginn der Therapie mit Eculizumab ist laut Fachinformation eine suffiziente Impfung gegen N. meningitidis (Serogruppen A, C, W135, Y und B) zwingend erforderlich, die durch erfahrene Zentren überwacht werden sollte. Es gelten zudem die STIKO-Richtlinien für allgemein empfohlene und Indikationsimpfungen für immunsupprimierte Patienten, demnach auch die Empfehlung zur Pneumokokken-Vakzination unabhängig vom Lebensalter. Wenn die Wirksamkeit der Impfung nicht abgewartet werden kann oder ein Impferfolg aufgrund der immunsuppressiven Behandlung nicht anzunehmen ist, so kann eine

prophylaktische Antibiotikatherapie zusätzlich zur Impfung oder zur Ermöglichung einer schnelleren Therapie auch laut Fachinformation empfohlen.

*Therapieerfolg:* Dieser tritt üblicherweise nach 4 bis 8 Wochen ein; ein späteres Ansprechen wird jedoch berichtet. Zur Bewertung des Therapieerfolgs sollen – wie in der Zulassungsstudie [1] – der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score dokumentiert werden (vor Beginn, dann monatlich). Von einem Therapieerfolg kann ausgegangen werden, wenn sich der MG-ADL Score um mindestens 3 Punkte reduziert. Der Therapieeffekt ist regelmäßig zu überprüfen. Begleitend sollte das Scoring entsprechend der MGFA-Klassifikation fortgeführt werden. Ergänzend wird der Einsatz des Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QOL-15) Fragebogen und des Quantitativen Myasthenia Gravis (QMG) Scores empfohlen.

Bei fehlender klinischer Verbesserung (s.o.) sollte die Therapie in der Regel nach 3 Monaten als unwirksam eingestuft und abgebrochen werden (Non-Responder). Eine anschließende Überwachung ist erforderlich, da auch noch verzögert unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können.

*Therapiedauer:* Grundsätzlich gibt es nach aktuellem Datenstand keine maximale Dauer der Therapie, allerdings gibt es bislang sehr wenige Daten für Patienten unter Langzeittherapie. Nach klinischer Stabilisierung kann eine Ausweitung der Infusionsintervalle erwogen werden. Klare Empfehlungen zur Therapiedauer können nicht gegeben werden. In Abhängigkeit des Verlaufs können auch Therapiepausen durchgeführt werden, dies kann nur nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung und in enger Abstimmung zwischen Arzt und Patient entschieden werden.

Bei relevanter Verschlechterung der Symptomatik kann eine Fortführung/ Wiederaufnahme der Therapie erfolgen und, sofern möglich, die kausale immunsuppressive Therapie modifiziert/intensiviert werden. Aktuell stehen Langzeitdaten über 3 Jahre Eculizumab-Therapie zur Verfügung, die einen anhaltenden Nutzen (Reduktion von Exazerbationen, ATL, QoL und Muskelkraft) ohne neue Sicherheitssignale nachweisen [4].

*Begleitende Immuntherapie:* Die bisherige Datensituation setzt Eculizumab zusätzlich, also add-on zu einer weiter bestehenden Immuntherapie ein. Dies erscheint grundsätzlich ratsam, da Eculizumab aufgrund des Wirkmechanismus in die Effektor-Kaskade eingreift, die zugrundeliegende Immundysregulation und autoreaktive Produktion humoraler und zellulärer Elemente nicht oder nur unwesentliche beeinflusst. Welche Medikamente mit Eculizumab kombiniert werden, bleibt derzeit eine Einzelfallentscheidung, da keine belastbaren Daten, insbesondere aus kontrollierten Studien vorliegen.

*Corona-Pandemie:* Auf Grund des Wirkungsmechanismus und der bisher vorliegenden Daten gibt es keinen Grund anzunehmen, dass Eculizumab das Risiko für eine Infektion mit dem neuen Corona-Virus SARS-CoV-2 erhöht oder den Verlauf der Covid-19-Erkrankung negativ beeinflusst. Die Eculizumab-Therapie kann daher auch während der Corona-Pandemie fortgesetzt werden. Eine Neueinstellung auf Eculizumab ist auf Basis der genannten Kriterien ebenfalls möglich.

## **Referenzen**

1. Howard Jr JF et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Lancet Neurology 2017; Epub Oct 20
2. Howard Jr. JF, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. Muscle Nerve 2013; 48:76–84, 2013

3. Gilhus NE. Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis? *Lancet Neurol* 2017 Epub Oct 20
4. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Nowak RJ, Andersen H, Casasnovas C, de Bleecker JL, Vu TH, Mantegazza R, O'Brien FL, Wang JJ, Fujita KP, Howard JF Jr; Regain Study Group. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019 Jul;60(1):14-24. doi: 10.1002/mus.26447.
5. Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF Jr; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res*. 2019 Aug;28(8):2247-2254. doi: 10.1007/s11136-019-02148-2.
6. Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: A prospective, open-label trial. *Neurology*. 2017; 89:1135-1141
7. Bourque PR, Pringle CE, Cameron W et al. Subcutaneous Immunoglobulin Therapy in the Chronic Management of Myasthenia Gravis: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One* 2016 Aug 4; 11(8):e0159993

**Autoren der aktualisierten Version (für den Ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft, DMG):**

M Schroeter (federführend; Köln), A Meisel (Berlin), B Schalke (Regensburg), F Blaes (Gummersbach), A Della Marina (Essen), S Jander (Düsseldorf), A Marx (Mannheim U Schara (Essen), T Ruck (Münster), , G Thayssen (Hamburg), A Thieme (Erfurt), P Kalischewski (Leipzig), JC Rückert, J Kaiser (Bonn), C Jacobi (Frankfurt am Main), T Hagenacker (Essen), A Totzeck, (Essen), P Urban (Hamburg), H. Wiendl (Münster), B. Berger (Freiburg)