



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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: 2025-B-268-z Nipocalimab**

Stand: November 2025

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

**Nipocalimab  
[Myasthenia Gravis]**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>Thymektomie, Plasmapherese/ Immunadsorption</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Nutzenbewertung nach §35a SGB V</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rozanolixumab; Beschluss vom 15. August 2024</li> <li>• Zilucoplan; Beschluss vom 15. August 2024</li> <li>• Ravulizumab; Beschluss vom 20. April 2023</li> <li>• Efgartigimod alfa; Beschluss vom 17. Februar 2023 und vom 19. September 2024</li> </ul> <p>Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI - Off-Label-Use:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschluss vom 20. Juli 2017: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis; Aktualisierung</li> <li>• Beschluss vom 20. März 2014: Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Myasthene Krise/schwere Exazerbationen)</li> <li>• Beschluss vom 19. September 2013: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit.)</li> </ul>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen</p>	<p>Siehe systematische Literaturrecherche</p>

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

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nipocalimab	„Imaavy wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.“
<b>Glukokortikoide</b>	
Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...]
Prednison H02AB07 Prednison acis	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...]
<b>Nicht-steroidale Immunsuppressiva</b>	
Azathioprin L04AX01 Azathioprin Heumann	[...] Azathioprin Heumann ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin Heumann wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden.
<b>Cholinesterasehemmer</b>	

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

Pyridostigmin bromid N07AA02 Mestinon® 10	Mestinon 10 ist ein Cholinesterasehemmer und wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet. Mestinon 10 kann gemeinsam mit Mestinon 60 (überzogene Tabletten mit 60 mg Pyridostigminbromid) angewendet werden, um eine individuelle Einstellung der erforderlichen Wirkstoffmenge zu erreichen.
Neostigminmetil- sulfat N07AA01 Neostigmin- Rotexmedica	[...] Myasthenia gravis (Erkrankung mit vorzeitiger Ermüdung der Muskeln bei Belastung).
Distigminbromid N07AA03 Ubretid® Injektionslösung	Zur Behandlung von – Neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. – Postoperativer Darmatonie. – Myasthenia gravis.
<b>Sonstige</b>	
Eculizumab L04AA25 Soliris	[...] Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit – Refraktärer generalisierter Myastheniagravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten (siehe Abschnitt 5.1)
Efgartigimod alfa L04AA58 Vyvgart	Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	[...] <i>Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)</i> Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit gMG.
Zilucoplan L04AJ06	Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

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

Zilbrysq	
Rozanolixizumab L04AG16 Rystiggo	Rystiggo wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) J06BA02 Gamunex 10%	[...] <u>Immunmodulation bei Erwachsenen (mindestens 18 Jahre):</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis</li></ul>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Vorgang: 2025-B-286z (Beratung nach § 35a SGB V)**

### **Nipocalimab**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 24. Oktober 2025

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	18
Referenzen .....	21

## Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFPP	Double-filtration plasmapheresis
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
IA	Immunoabsorption
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenous immunoglobulin
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MG	myasthenia gravis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTMG	Non-thymomatous myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
PE	Plasma exchange
PLEX	plasma exchange
QMG	quantitative myasthenia gravis scores
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
CSR/PR	clinical stable remission/pharmacological remission

## 1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiv (AChR+) oder muskelspezifische Tyrosinkinase-Antikörper-positiv (MuSK+) oder Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4-Antikörper-positiv (LRP4+) oder seronegativ sind.

*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 Myasthenia gravis 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 der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 11.08.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 334 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. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. 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 3 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Pavlekovics M et al., 2023 [3].

Plasma Exchange versus Intravenous Immunoglobulin in Worsening Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis with Special Attention to Faster Relapse Control

#### **Fragestellung**

Currently used rescue interventions to prevent rapid myasthenic deterioration are plasma exchange (PLEX) and intravenous immunoglobulin (IVIG). We investigated the evidence to determine whether the two methods were interchangeable or whether one was superior to the other

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with moderate-to-severe myasthenia gravis (MG)

##### Intervention:

- Plasma exchange (PLEX)

##### Komparator:

- intravenous immunoglobulin (IVIG)

##### Endpunkte:

- changes in quantitative myasthenia gravis scores (QMG), adverse events

##### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (using PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, Scopus, and Embase. PROSPERO registration was completed on 22 October 2021

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs

##### Charakteristika der Population/Studien:

	Country	Number of Centers	Randomized	Blinded	Mean Age of PLEX Group	Number of Patients/ Sexes in PLEX Group	Baseline QMG of PLEX Group	Number of PLEX Treatments	Mean Age of IVIG Group	Number of Patients/ Sexes in IVIG Group	Baseline QMG of IVIG Group	IVIG Dosage
Barth, D. et al. (2011) [38]	Canada	Single-centered	Yes	Evaluator masked	58 ± 17	17M/24F	14.44 ± 3.8	5/every second day	57 ± 18	19M/24F	14.26 ± 4.0	2/2 day (1g/kg/d)
Liu et al. (2009) [39]	China	Single-centered	Yes	Evaluator masked	55.2 ± 1.4	9M/6F	19.4 ± 2.2	3/24-48 h	53.2 ± 1.7	8M/7F	16.5 ± 1.7	5/5day (0.4 g/kg/d)

Qualität der Studien:

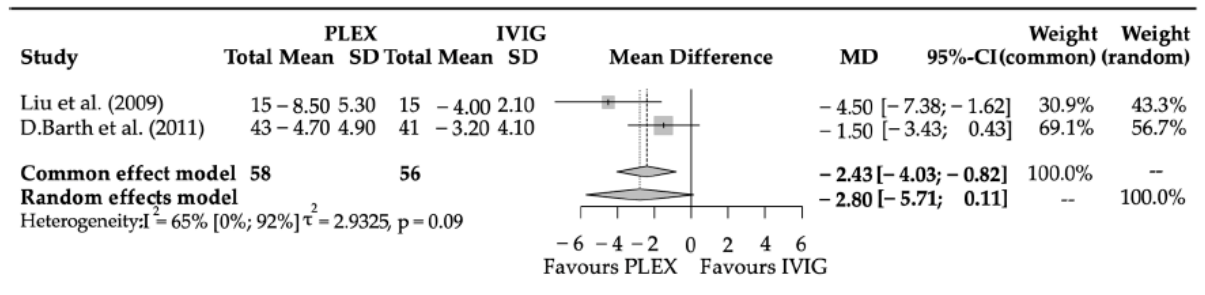
Efficacy related parameters						
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Barth [38] (2011)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Liu (2009) [39]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Adverse events related parameters						
Barth [38] (2011)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Liu (2009) [39]	(+)	(-)	(+)	(-)	(!)	(-)
Low risk (+)		Some concerns (!)		High risk (-)		

D1: Randomization process  
D2: Deviations from the intended interventions  
D3: Missing outcome data  
D4: Measurement of the outcome  
D5: Selection of the reported result

Studienergebnisse:

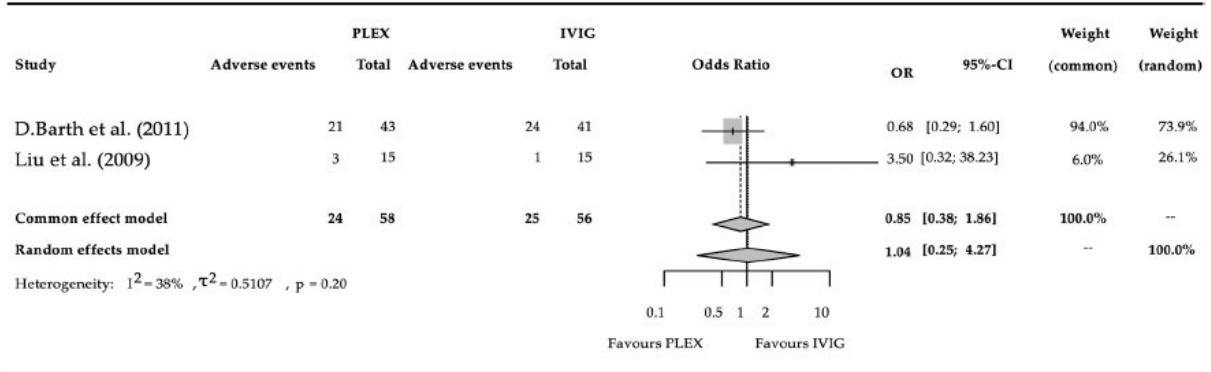
QMG

- Two studies were included in the meta-analysis for outcome, covering a total of 114 patients. The mean difference (95% confidence interval) of points in the QMG between the groups was -2.8 (-5.614-0.113) (p = 0.0596)



Adverse events

- The pooled odds ratio was 1.04 (95% CI: 0.25-4.27) (p = 0.9591).



**Anmerkung/Fazit der Autoren**

Although publications in medical literature indicate that PLEX and IVIG are equally effective in the long run [11,21,24], it is surprising to see that the number of properly designed RCTs comparing PLEX with IVIG in MG relapse is very limited: we found only four RCTs available on this topic, and only two were suitable for strict analysis. Albeit statistically not significant, PLEX may have a faster beneficial effect on myasthenia crisis prevention, with a difference of more than 2.5 points in the improvement of the QMG score at week two when compared to IVIG therapy. No significant difference was found between the two modalities in terms of the side effect profile. The high risk of bias should be taken into account when assessing this result.

### 3.3 Leitlinien

#### Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2024 [1].

Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 7.0.

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche: Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2– 5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 26.04.2022). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Konsensusstärke ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültig bis: 11. November 2029.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe oben

#### LoC / GoR

Tab. 4.1: Empfehlungsgraduierung

Beschreibung	Ausdrucksweise
starke Empfehlung	soll/soll nicht
Empfehlung	sollte/solltenicht
Empfehlung offen	kann erwogen/verzichtet werden

#### Feststellung der Konsensusstärke

Die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 4.2 klassifiziert.

Tabelle 4.2: Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

#### Empfehlungen

#### Therapie

Grundsätzlich soll Pat. mit diagnostizierter MG neben einer symptomatischen Therapie (Kap. 2.4.1) eine „verlaufsmodifizierende“ (Immun-)Therapie (Abb. 2.2) angeboten werden, sofern die Therapiebegleitung durch i) adäquate Infrastruktur, ii) adäquates

Krankheitsassessment, iii) kontinuierliches Monitorieren der Erkrankung, aber auch der Therapie und iv) Kenntnis, Erkennen sowie Behandlung von Therapienebenwirkungen gegeben ist.

(...) Die Auswahl der optimalen verlaufsmodifizierenden Therapie auf Basis der Kenntnis des jeweiligen Wirkmechanismus verläuft heute nach zwei hauptsächlichen Behandlungsansätzen. Sie beruhen auf der Evaluation des Risikos des weiteren MG-Verlaufs und der Risiken vs. Wirksamkeit verlaufsmodifizierender Therapien.

1) Die erste Variante ist ein sogenannter Eskalationsansatz. Hier wird mit niedrigpotenteren Medikamenten mit lange bekanntem und relativ sicherem Risikoprofil begonnen und bei Nachweis von weiterer Erkrankungsaktivität eine Eskalation zu potenteren Medikationen durchgeführt. Dies ist aktuell in der Myasthenie-Therapie die gebräuchlichere Vorgehensweise und wird für die milde/moderate MG empfohlen.

2) Die alternative Vorgehensweise ist die Initiierung einer Medikation höherer Wirkeffizienz, die für die (hoch-)aktiven Verläufe empfohlen wird, ggf. schon frühzeitig nach Diagnosestellung.

In der Erstlinienbehandlung hat der Auto-Ak-Status bislang keinen Einfluss auf die medikamentösen Therapieprinzipien. Somit kommt bei milder und moderater MG initial ein Stufenschema mit AChE-I, Glukokortikosteroiden (GKS) und Azathioprin (AZA) zum Einsatz. Im Fall einer unvollständigen Krankheitskontrolle mittels Erstlinienbehandlung oder einer bereits initial (hoch-)aktiven MG kommen zunehmend und auch früher Ak-spezifische Behandlungskonzepte zum Einsatz (die im Einzelfall auch als Erstlinientherapie infrage kommen können). (...)

<b>Empfehlung 2.4-1</b>	<b>Geprüft [2024]</b>
Die Therapie <b>soll</b> unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Ak-Status (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert				
		AChR-Ak positiv <sup>a</sup>		MuSK-Ak positiv		
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Azathioprin</li> <li>Mycophenolat-Mofetil<sup>f</sup></li> <li>Ciclosporin A</li> <li>Methotrexat</li> </ul>	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Azathioprin</li> <li>Thymektomie<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Mycophenolat-Mofetil<sup>f</sup></li> <li>Ciclosporin A</li> <li>Methotrexat</li> <li>Tacrolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Azathioprin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Mycophenolat-Mofetil<sup>f</sup></li> <li>Ciclosporin A</li> <li>Methotrexat</li> <li>Tacrolimus</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Korrektur-OP</li> </ul>	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere <sup>a</sup> (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere				
	Krise/Krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komplement-Inhibitoren (Eculizumab<sup>d</sup>, Ravulizumab<sup>d</sup>, Zilucoplan<sup>e</sup>)</li> <li>FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>e</sup>, Rozanolixizumab<sup>e</sup>)</li> <li>CD20-Antikörper (z.B. Rituximab)</li> <li>Thymektomie<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IVIg<sup>f</sup></li> <li>Plasmapherese/Immunadsorption</li> <li>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid<sup>g</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FcRn-Modulator (Rozanolixizumab<sup>e</sup>)</li> <li>CD20-Antikörper (z.B. Rituximab)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IVIg<sup>f</sup></li> <li>Plasmapherese/Immunadsorption</li> <li>AHSCT, Bortezomib, Cyclophosphamid<sup>g</sup></li> </ul>	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>IVIg<sup>f</sup></li> <li>Plasmapherese/Immunadsorption</li> <li>Steroidpulstherapie<sup>h</sup></li> </ul>				

Quelle: eigene Abbildung

<sup>#</sup> Eine (hoch-)aktive generalisierte MG (inklusive therapierefraktäre MG) kann definiert werden als moderater/hocher MGFA-Status (≥ MGFA IIb) und/oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVlg, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (≥ MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahrs trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (≥ MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

Anmerkung: Die Bemessung des Schweregrads orientiert sich an der MGFA-Klassifikation. Allerdings berücksichtigt der hier verwendete MGFA-Status nur den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad.

<sup>‡</sup> Seronegative und LRP4-Antikörper-positive MG werden in der Regel wie die AChR-Ak-positive MG behandelt.

Kursiv: formal *Off-label*-Therapie

- a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden.
- b) Altersfenster (i. d. R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i. d. R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymomverdacht
- c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig.
- d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab und Zilucoplan sind als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.
- e) Efgartigimod ist als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. Rozanolixumab ist als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak- und die MuSK-Ak-positive gMG zugelassen.
- f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt.
- g) cave: Steroid-Dip
- h) Compassionate Use

#### Empfehlung 2.4-2

Geprüft [2024]

Zur symptomatischen Therapie der MG **sollen** die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin **soll** als symptomatische Therapie bei allen MG-Formen in nicht retardierter und/oder retardierter Form in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und der individuellen therapeutischen Breite in Dosen von bis zu 720 mg eingesetzt werden. Dosen oberhalb von 720 mg p. o. werden nur in Ausnahmefällen vertragen. Bei Kindern und Jugendlichen **soll** auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden.

Konsensstärke: starker Konsens

#### Empfehlung 2.4-3

Geprüft [2024]

Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin **kann** bei Pat. mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin **erwogen werden**.

Konsensstärke: starker Konsens

### Therapie für die milde/moderate MG

#### Empfehlung 2.4-4

Geprüft [2024]

Orale GKS **sollen** zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven gMG/jMG und der oMG als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Konsensstärke: starker Konsens



Empfehlung 2.4-5	Geprüft [2024]
<p>Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG<sup>1</sup> von milder/moderater Aktivität <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/- Thymektomie) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden.</p> <p>Alternativ zu AZA <b>können</b> bei der gMG in der zweiten Wahl MMF<sup>2</sup>, CSA, Tacrolimus oder MTX <b>erwogen werden</b> (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen).</p> <p>Alternativ zu AZA <b>können</b> bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus <b>erwogen werden</b>.</p> <p><sup>1</sup>für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9 <sup>2</sup>positives G-BA-Votum <sup>110</sup></p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-6	Geprüft [2024]
<p>Für die oMG <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/- AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA <b>kann</b> der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA <b>erwogen werden</b>.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

### Intensivierte Therapie

Empfehlung 2.4-7	Modifiziert [2024]
<p>Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bei AChR-Ak-positivem Status <b>sollen</b> Komplementinhibitoren (Eculizumab<sup>1</sup>, Ravulizumab<sup>1</sup>, Zilucoplan<sup>1</sup>) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>2,3</sup>, Rozanolixizumab<sup>2,4</sup>) +/- Thymektomie verwendet werden.</li><li>▪ Bei LRP4-Ak-positivem<sup>5</sup> oder seronegativem<sup>5</sup> Status <b>können</b> Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren +/- Thymektomie <b>erwogen werden</b>.</li><li>▪ Bei AChR-Ak-positivem<sup>6</sup>, LRP4-Ak-positivem<sup>6</sup> oder seronegativem<sup>6</sup> Status <b>kann</b> eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/- Thymektomie als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation <b>erwogen werden</b>.</li></ul> <p>Der Einsatz von Komplementinhibitoren ist nur bei Nachweis von Verlaufsformen mit einem komplementabhängigen Mechanismus gerechtfertigt.</p> <p>Als Therapien der zweiten Wahl <b>sollten</b> IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen <b>können</b> auch weitere Verfahren <b>erwogen werden</b> wie AHST, Bortezomib und Cyclophosphamid.</p> <p><sup>1</sup> Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab und Zilucoplan als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen sind. <sup>2</sup> Efgartigimod und Rozanolixizumab sind in der Schweiz nicht zugelassen. <sup>3</sup> Efgartigimod ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. <sup>4</sup> Rozanolixizumab ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive und MuSK-Ak-positive gMG zugelassen (siehe auch Empfehlung 2.4-9). <sup>5</sup> Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan, Efgartigimod und Rozanolixizumab sind bei LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status off-label. <sup>6</sup> Rituximab ist bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status off-label.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

## Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie

Empfehlung 2.4-9	Modifiziert [2024]
<p>Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/- AZA als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Pat. mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rozanolixumab<sup>1</sup> oder Rituximab<sup>2</sup>. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl <b>sollen</b> analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden.</p>	
<p><sup>1</sup> Rozanolixumab ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die MuSK-Ak-positive und AChR-Ak-positive gMG zugelassen (siehe auch Empfehlung 2.4-7).</p>	
<p><sup>2</sup> Rituximab ist in dieser Indikation off-label.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

## Chirurgische Therapie

Empfehlung 2.4-10	Modifiziert [2024]
<p>a) Bei Pat. mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren <b>sollte</b> die Thyrektomie (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.</p>	
<p>b) Die Thyrektomie <b>kann</b> auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren <b>erwogen werden</b>.</p>	
<p>c) MuSK-Ak-positiver MG-Pat. <b>sollen</b> nicht thyrektomiert werden.</p>	
<p>d) Die Thyrektomie <b>kann</b> auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG <b>in Erwägung gezogen</b> und individuell entschieden werden. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren kann die Thyrektomie erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren <b>sollte</b> wie unter a) weiter verfahren werden.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

Empfehlung 2.4-11	Geprüft [2024]
<p>a) Jeder/jede MG-Pat. <b>soll</b> auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome <b>sollen</b> in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen <b>sollte</b>, in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund <b>sollte</b> adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden.</p>	
<p>b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht <b>sollen</b> eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden.</p>	
<p>c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operateurs/der Operateurin <b>können</b> minimalinvasive neben transsternalen Operationstechniken <b>erwogen werden</b>.</p>	
<p>d) Auch bei Kindern und Jugendlichen <b>soll</b> ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

## 2.4.6 Therapie der jMG

Empfehlung 2.4-12	Modifiziert [2024]
<p>Die juvenile gMG und oMG <b>sollen</b> medikamentös behandelt werden wie die MG bei Erwachsenen – entsprechend Ak-Subtyp und Krankheitsaktivität. Bei präpubertären Kindern sind spontane Remissionen zu berücksichtigen. Bei AChR-Ak-positiver juveniler gMG mit therapierefraktärem Verlauf <b>soll</b>, bei AChR-Ak-positiver juveniler gMG mit (hoch-)aktivem Verlauf <b>sollte</b> Eculizumab<sup>1</sup> verwendet werden. Auch die Therapie mit Rituximab <b>sollte</b> bei juveniler gMG als Off-label-Möglichkeit individuell in Betracht gezogen werden. In der Krise <b>können</b> PE/IA in <b>Erwägung gezogen werden</b>, die Gabe von IVIG <b>kann erwogen werden</b>.</p> <p><sup>1</sup> Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive juvenile gMG (Alter von 6 bis 17 Jahren) zugelassen.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

### Narayanaswami P et al., 2021 [2].

International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 Update.

#### Zielsetzung/Fragestellung

To update the 2016 formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG) based on the latest evidence in the literature.

To develop formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG).

#### Methodik

*Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst und es wurde angegeben, wie mit COI umgegangen wurde.
- Es wurde angegeben, dass eine Literaturrecherche durchgeführt wurde, jedoch nicht systematisch.
- Keine systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren über peer-Review Verfahren der veröffentlichenden Zeitschrift.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

#### LoE

- Nicht angegeben

## GoR

- The panel rated each recommendation for appropriateness on a nine point scale (1-3: inappropriate, 4-6: uncertain, and 7-9: appropriate). Median and range were calculated for each recommendation to assess appropriateness and agreement per the RAM method.

## **Empfehlungen**

### **Thymectomy**

- 1a. In non-thymomatous, generalized MG patients with AChR-Ab, aged 18-50 years, thymectomy should be considered early in the disease to improve clinical outcomes and to minimize immunotherapy requirements and need for hospitalizations for disease exacerbations. (Median 9, range 2-9)
- 1b. Thymectomy should be strongly considered in patients with AChR-Ab+ generalized MG if they fail to respond to an initial adequate trial of immunotherapy or have intolerable side effects from that therapy. (Median 9, range 5-9)
- 2. Thymectomy for MG is an elective procedure and should be performed when the patient is stable and deemed safe to undergo a procedure where postoperative pain and mechanical factors can limit respiratory function. (Median 9, range 9)
- Recommendations 4 and 5 below are unchanged from the 2016 consensus guidance.<sup>1</sup>
- 3. Endoscopic and robotic approaches to thymectomy are increasingly performed and have a good track record for safety in experienced centers. Data from randomized, controlled comparison studies are not available. Based on comparisons across studies, less invasive thymectomy approaches appear to yield similar results to more aggressive approaches. (Median 9, range 4-9)
- 4. Thymectomy may be considered in generalized MG patients without detectable AChR-Ab if they fail to respond adequately to immunosuppressive (IS) therapy, or to avoid/minimize intolerable adverse effects from IS therapy. Current evidence does not support an indication for thymectomy in patients with MuSK, low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) or agrin antibodies. (Median 9, range 6-9)

The multicenter, randomized, rater-blinded MGTX trial enrolled patients < 65 years of age with acetylcholine receptor antibody positive (AChR-Ab+) generalized non-thymomatous MG of < 5 years duration.<sup>3</sup> Sixty-six subjects underwent extended transsternal thymectomy and received prednisone using a standard dosing schedule, while 60 subjects received the standardized prednisone dosing schedule alone. An effect favoring thymectomy was seen in both of the coprimary outcome measures: reductions in the time-weighted average Quantitative MG (QMG) score and the time-weighted average alternate-day prednisone dose. Secondary outcome measures including azathioprine use, intravenous immunoglobulin (IVIg) use and hospitalizations for MG exacerbations, also favored thymectomy plus prednisone. Benefits were seen within the first year and were sustained through year 3. In a post-hoc analysis, neither the prednisone dose nor QMG scores were significantly different between the two treatment groups in patients 50 years or older.<sup>3</sup> An extension of the MGTX trial followed 68 (61%) participants from the original trial for two additional years. At 60 months, lower time-weighted average QMG scores and a reduction in average time-weighted prednisone dose favored thymectomy plus prednisone.<sup>4</sup> A recent AAN Practice Advisory recommended that clinicians should discuss thymectomy with patients with AChR Ab+ generalized MG and should counsel patients considering minimally invasive thymectomy techniques that it is uncertain whether the benefit attained by extended transsternal thymectomy will also be attained by minimally invasive approaches (Level B).<sup>5</sup>

### **Ocular MG:**

- 1. Ophthalmoparesis or ptosis in ocular MG that is not responding to anti-cholinesterase agents should be treated with immunosuppressant agents if symptoms are functionally limiting or troublesome to the patient. (Median 9, range 7-9)
- 2. Corticosteroids should be used as the initial IS agent in ocular MG. Steroid-sparing IS agents may be needed when corticosteroids alone are ineffective, contraindicated or not tolerated. (Median 9, range 6-9)

- 3. Data from a single small RCT suggest that low-dose corticosteroids may be effective for ocular MG and may avoid side effects associated with high-dose corticosteroids. (Median 9, range 4-9)
- 4. AChR Ab+ patients with ocular MG who do not respond adequately to acetylcholinesterases and who either prefer not to take IS therapy or have contraindications to or are refractory to IS agents may be offered thymectomy. (Median 8, range 5-9)

A small RCT comparing prednisone to placebo in 11 ocular MG patients who had previously failed to achieve minimal manifestation (MM) status after 4-6 weeks of pyridostigmine, found that five of six participants (83%) in the prednisone group achieved the primary end-point of sustained MM status at a median of 14 weeks on prednisone (median dose 15mg/day), compared to none of 5 in the placebo group.<sup>6</sup> Three of the five placebo participants switched to prednisone (60 mg/day) with rapid taper; two attained sustained MM status. A prospective cohort study of 13 consecutive ocular and 76 generalized MG patients evaluated the effect of immunosuppressive (IS) agents on ophthalmoparesis.<sup>7</sup> Fifty-nine percent of patients had complete resolution of ophthalmoparesis within 12±2 months of initiation of IS agents. Patients with milder ophthalmoparesis had greater odds of symptom resolution in the first year of treatment. Median time to resolution was 7 months after IS agents were started.

Evidence for the efficacy of thymectomy in ocular MG is limited by the retrospective design of most published studies. In a case control study of 47 patients with non-thymomatous ocular MG who underwent thymectomy matched to 67 patients who refused surgery, there was no difference in the proportion of patients achieving stable remission at a median follow-up of 100-116 months.<sup>8</sup> A retrospective analysis of 236 patients with thymomatous and non-thymomatous MG reported no improvement after thymectomy in 25 patients, of whom 17 (68%) were ocular or predominantly ocular, over 12 months of follow-up. <sup>9</sup> In another retrospective case series of 52 patients with MG, only 2 of 11 patients with ocular MG (18%) achieved remission post thymectomy, in contrast to 28%-50% of generalized MG patients.<sup>10</sup>

A retrospective case series of 110 patients with ocular MG who underwent extended transsternal thymectomy reported that at a median follow up of 33.5 months, 26% achieved complete remission (defined as asymptomatic without medications for 12 months).<sup>11</sup> Five patients had a thymoma.<sup>11</sup> A retrospective case series of 49 non-thymomatous ocular MG and 12 ocular MG with thymoma undergoing thymectomy followed for a mean duration of 9 years reported a cure defined as asymptomatic without need for medications in 51%.<sup>12</sup> In yet another retrospective case series of transcervical thymectomy in MG, 57% of 12 patients with ocular MG achieved MGFA post-intervention status (PIS) of complete stable remission (CSR)<sup>13</sup> at 5 years. <sup>14</sup> A subsequent case series of 151 patients with MG who underwent transcervical thymectomy followed for 5 years showed a higher odds ratio for remission in ocular MG compared to generalized MG without controlling for other variables (analysis performed by PN).<sup>15</sup> In 12 patients with ocular MG undergoing thymectomy because of an abnormal chest CT scan, all but one required additional immunosuppression after thymectomy; 6 achieved remission at mean follow-up of 81 months.<sup>16</sup> In a retrospective analysis of 50 juvenile MG patients undergoing thymectomy, of whom 46% were ocular, 50% showed improved PIS at a mean of 3.5 years follow-up.<sup>17</sup> There was no difference between ocular and generalized MG. In a meta-analysis of 26 studies of thymectomy in non-thymomatous MG, the pooled CSR rate was 0.51.<sup>18</sup> There was high heterogeneity in the meta-analysis model, indicating substantial differences among the included studies.

## **Rituximab:**

Recommendation 1 is unchanged from the 2016 consensus guidance.<sup>1</sup>

- 1. Rituximab should be considered as an early therapeutic option in patients with MuSKAb+ MG who have an unsatisfactory response to initial immunotherapy. (Median 9, range 4-9)
- 2. The efficacy of rituximab in refractory AChR-Ab+ MG is uncertain. It is an option if patients fail or do not tolerate other IS agents. (Median 8, range 4-9)

Most studies of rituximab (RTX) are retrospective and some combine patients with AChR-Ab, MuSK-Ab and seronegative MG. A multicenter blinded prospective review of MuSK-Ab+ MG patients demonstrated that 14 of 24 (58%) of patients treated with RTX achieved MM status and required only low dose IS therapy, compared to 5 of 31 (16%) of the non-RTX group.<sup>19</sup> In a prospective open label study of 22 refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+, and seronegative MG, MG Manual Muscle testing (MMT) scores revealed significant improvement from baseline at mean follow-up of 29± 19 months in the AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ groups.<sup>20</sup> Another prospective open label study of 14 patients with refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+ and seronegative MG reported improvement in MMT scores at mean follow-up of 22 months.<sup>21</sup> The time to peak response after a single cycle of RTX was 4.5± 1 months. A retrospective multicenter study of MuSK-Ab+ MG reported that RTX given in the dose of 375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks and then monthly for the next 2 months was associated with lower relapse rates (18%) compared to a regimen of two 1 gm infusions separated by 2 weeks (80%).<sup>22</sup> A retrospective Austrian nationwide study of 56 patients with AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ MG reported that 26% of patients were in remission 3 months after treatment with varying dosing protocols of RTX. At a median of 20 months, 43% were in remission and 25% achieved MM status.<sup>23</sup> A single center retrospective study of 21 AChR-Ab+, 3 MuSK-Ab+ and 4 double seronegative MG patients found that muscle strength improved significantly from baseline at 6 months, and then stabilized up to 36 months, and PIS was improved in 43% at 6 months.<sup>24</sup> A retrospective combined analysis of previously

published case reports of 169 patients between January 2000 and August 2015 reported that 72% of MuSK-Ab+ MG and 30% of AChR-Ab+ MG patients treated with RTX achieved MM status or better.<sup>25</sup> The number of cycles of RTX varied but did not have an effect on the response. A recent systematic review of previous studies of 165 patients with AChR-Ab+ MG treated with RTX concluded that despite heterogeneous outcome measures, significant clinical improvement was seen in 113 patients (68%), with 36% achieving remission.<sup>26</sup> A Phase II RCT of RTX (Beat-MG) enrolled 52 patients with generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG on a stable regimen of prednisone for 4 weeks or prednisone plus another IS agent for 6 months.<sup>27</sup> Two cycles of RTX 6 months apart were compared to placebo with the primary outcome being a steroid-sparing effect ( $\geq 75\%$  reduction in mean daily prednisone requirements in the 4 weeks prior to week 52 compared to the 4-week period prior to randomization). The study was designed to assess futility (non-superiority). Preliminary results reported that the area under the curve for prednisone was not significantly different between RTX and placebo groups, with 60% on RTX and 56% on placebo achieving the primary outcome. There were no significant differences in mean QMG or MG-composite (MGC) changes between the groups. The study suggests that in mildly to moderately symptomatic generalized AChR-Ab+ MG, RTX is unlikely to have a clinically meaningful steroid-sparing effect over 12 months.

Three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported in MG. One was RTX related, although the patient had previously received other IS agents,<sup>28</sup> another patient was on azathioprine and prednisone<sup>29</sup> and the third patient was on prednisolone, IVIg and azathioprine.<sup>30</sup>

### **Methotrexate:**

- 1. While evidence from RCTs is lacking, oral methotrexate may be considered as a steroid-sparing agent in patients with generalized MG who have not tolerated or responded to steroid-sparing agents that are better supported by RCT data. (Median 9, range 5-9)

Studies on the use of methotrexate (MTX) in MG are limited and the available data do not provide convincing evidence of efficacy. In a retrospective case series of 16 patients with MG treated with MTX, (abstract only) 8 patients reduced pyridostigmine doses and 6 showed "clinical improvement."<sup>31</sup> A prospective open-label case series published only as an abstract reported that 14 of 16 MG patients treated with MTX had an improved PIS on mean follow-up of 20.6 months.<sup>32</sup> In a single-blinded trial, 24 patients with generalized MG on prednisone were randomized to MTX (11) or azathioprine (13).<sup>33</sup> At 24 months the average prednisone dose required to achieve and maintain MM status was lower in both MTX and azathioprine treated patients but was not different between the groups. At months 10 and 12, the prednisone dose was lower in the MTX group but the confidence interval includes clinically meaningful and nonmeaningful effects. Similar proportions of both groups achieved MM status, and there were no differences in QMG or MG-activity of daily living (MG-ADL) scores between the groups.<sup>33</sup> An RCT enrolled 50 patients with AChR-Ab+ MG taking prednisone at a dose of  $\geq 10\text{mg/day}$ .<sup>34</sup> Patients were randomized 1:1 to MTX 20 mg/week or placebo. There was no difference in the primary outcome measure, the area under the prednisone dose-time curve between months 4 and 12, and the mean 12-month change in QMG, MMT, MG-Quality of life (MG-QoL), MG-ADL and MGC were no different between treatment groups.

### **Eculizumab:**

- 1. Eculizumab should be considered in the treatment of severe, refractory, AChR-Ab+ generalized MG. (Median 9, range 2-9)
- 2. The role of eculizumab in the treatment of MG is likely to evolve over time. Until further data become available to allow comparisons of cost and efficacy with other treatments, eculizumab should be considered after trials of other immunotherapies have been unsuccessful in meeting treatment goals. (Median 9, range 5-9)
- 3. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) or other local guidelines regarding immunization against meningococcal meningitis should be followed prior to treatment with eculizumab. (Median 9, range 8-9)
- 4. Future research should include assessment of the duration of eculizumab therapy necessary to achieve and maintain treatment goals, its efficacy in other MG populations (MG with thymoma, seronegative MG), and in other stages of disease (MG crises, exacerbations, early therapy in non-refractory AChR-Ab+ MG). (Median 8, range 4-9)

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against the terminal C5 complement molecule.<sup>35</sup> Eculizumab prevents the formation of the membrane attack complex (MAC) and reduces damage caused by complement-fixing AChR antibodies.<sup>36</sup> In a Phase II crossover RCT of 14 patients with refractory generalized AChR-Ab+ MG, at the end of the first treatment period, 6/7 (86%) of eculizumab-treated patients achieved the primary endpoint of a 2-point reduction in the QMG score, compared to 57% with placebo.<sup>37</sup> A repeated measures mixed model of data from all visits revealed significant differences in QMG score favoring eculizumab. Eculizumab was well tolerated. In a phase III international multicenter RCT of 125 patients with refractory generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG (REGAIN), the primary outcome measure of change in MG-ADL score from baseline to week 26, measured by worst-rank ANCOVA, was not significantly different ( $p=0.0698$ ) between eculizumab and placebo arms.<sup>38</sup> However, QMG score change on worst-rank

ANCOVA, all pre-specified secondary endpoints (changes in QMG, MGC and MG-QOL15 scores and responder analyses of QMG and MG-ADL scores) and multiple sensitivity analyses showed a significant benefit for eculizumab. Participants who completed the 26-week REGAIN study were followed in an open label extension (OLE) within 2 weeks of completing REGAIN.<sup>39</sup> A pre-planned interim analysis of the OLE at 22.7 months median follow-up found a reduction in MG exacerbations by 75% compared to the year before REGAIN. In addition, 56% (65/116) of patients achieved MM status or pharmacologic remission. The magnitude of response on all clinical measures for the placebo patients in REGAIN who crossed over to receive eculizumab in the OLE was similar to the eculizumab treated patients in REGAIN. A clinically meaningful response in MG-ADL and QMG scores was seen in 55% and 39.7% of patients, respectively. Eculizumab was well tolerated. One case of meningococcal meningitis occurred despite vaccination in the OLE and the patient was successfully treated.

Vaccination against *Neisseria meningitidis* (both meningococcal conjugate MenACWY and serogroup B or MenB) is required at least 2 weeks prior to starting treatment with eculizumab. The conjugate ACWY vaccines available in the USA include Menveo<sup>®</sup> (1 dose, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Menactra<sup>®</sup> (1 dose, single booster 4 years after initial dose if needed, Sanofi Pasteur, Inc.). The two brands of MenB vaccine are Bexsero<sup>®</sup> (2 dose series, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Trumenba<sup>®</sup> (3 dose series, Pfizer, Inc.). The brands are not interchangeable, and a course should be completed with the same brand of the vaccine for all doses. The vaccine does not confer absolute protection against meningococcal meningitis. Antibiotic coverage, for at least 4 weeks after immunization is recommended if eculizumab is started prior to the two-week period post-vaccination. The recommendations for antibiotic coverage vary. Penicillin VK 250-500 mg every 12 hours is usually the first line chemoprophylaxis. 40, 41 Erythromycin 500 mg twice daily, Azithromycin 500 mg daily or Ciprofloxacin 500 mg daily are alternatives for penicillin allergic patients.<sup>40-42</sup> However, both fluoroquinolones and macrolides can worsen MG. Chemoprophylaxis of meningococcal infections in penicillin allergic patients can therefore be challenging, and infectious disease consultation may be required.

### **Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs):**

- 1. The risk of MG and other immune-mediated neurologic illnesses should be discussed with patients who are candidates for ICIs. (Median 9, range 5-9)
- 2. At this time, there is no evidence to either support or refute the utility of AChR antibody testing in patients without MG prior to starting ICIs. (Median 8, range 7-9)
- 3. MG associated with ICIs is generally severe, with a high rate of respiratory crises. (Median 8, range 5-9)
- 4. Pre-existing MG does not constitute an absolute contraindication to the use of ICIs, at least in patients with well-controlled disease (MM status or better). However, in these patients:
  - a. It may be prudent to avoid combined therapy (anti-CTLA-4 plus anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies), given the higher potential for severe irAEs.
  - b. Close clinical monitoring, particularly of respiratory and bulbar function, is mandatory.
  - c. Although the therapeutic response to ICIs seems to be less satisfactory in patients receiving immunosuppressants, MG treatment should be maintained and may even be restarted in patients whose MG is in remission prior to treatment with ICIs. (Median 8, range 5-9)
- 5. Early aggressive treatment with high-dose steroids in combination with plasma exchange or IVIg may be required in patients who develop overt MG while on ICIs. The decision to withdraw ICIs is determined by the oncologic status. (Median 8, range 7-9)

Immune checkpoints (ICPs) are most often inhibitory molecules expressed on the surface of T cells, which modulate the immune response and prevent host tissue damage due to uncontrolled responses to foreign or self-antigens. The immune inhibitory cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PDL1) are the best-characterized ICPs and are targeted in cancer immunotherapy. CTLA-4 reduces T-cell activation, competing with CD28 in binding B7 molecules (CD80 and CD86) on antigen-presenting cells. PD-1 binds its ligands (PD-L1 and PD-L2) and reduces activated T-cell proliferation through the inhibition of specific phosphorylation pathways.<sup>43, 44</sup> Monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 and PD-L1 act by blocking these inhibitory ICP molecules in order to stimulate antitumor immunity (immune checkpoint inhibitors, ICIs). These include the CTLA-4 inhibitor ipilimumab, PD-1 inhibitors pembrolizumab, nivolumab and cemiplimab, and the PDL-1 inhibitors atezolizumab, durvalumab, and avelumab. Because of the up-regulation of the immune response, multisystem immune-related adverse events (irAEs) such as skin rash, thyroid dysfunction, pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, hypophysitis, and neurologic disorders including MG have been reported in patients receiving checkpoint inhibitors. The literature on irAEs of these drugs is rapidly evolving. De novo MG has been reported in patients treated with anti-CTLA-4 agents (ipilimumab),<sup>45</sup> PD1 inhibitors (nivolumab or pembrolizumab)<sup>45-47</sup> and with combined (anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 or

PD-L1) therapy.<sup>45</sup> The estimated frequency of MG among patients treated with PD-1 inhibitors ranges from 0.12% to 0.2%.<sup>48-52</sup> Exacerbation of pre-existing MG and subclinical AChR-Ab+ MG has been reported in patients treated with PD-1 inhibitors.<sup>45, 53, 54</sup>

MG onset or exacerbation varies in severity and generally occurs in the early phase of treatment. MG can overlap with other immune-mediated peripheral and central neurological syndromes.<sup>48, 55</sup> In a review of the literature combined with a single center experience, of 63 patients with MG due to ICIs, 52 had new onset MG and 11 had a flare of preexisting MG. Most received PD1 therapy. Concurrent myositis was diagnosed in 24 patients (37%), and myocarditis in five (8%); two had the triad of MG/myositis/myocarditis. Median time from ICI initiation to developing MG was 4 weeks (6 days- 16 weeks). Respiratory failure requiring mechanical ventilation occurred in 29 patients (45%). Patients with MG/myositis/myocarditis developed respiratory failure more frequently than those with MG alone (54% vs. 42%). AChR-Ab titers were elevated in 37/56 (66%) of tested patients. Three patients had AChR-Ab when tested before ICI initiation and antibody titers increased at least 2-fold after ICI initiation. Intravenous corticosteroids were used in 59/63 patients. Thirty-eight patients received steroids as first line therapy and 24 (63%) improved. Four patients with ocular MG developed respiratory insufficiency after corticosteroid treatment. MG symptoms completely resolved in 12 patients (19%), improved in 34 (55%), and worsened in 16 (26%).<sup>51</sup> In a review of 1834 patients receiving ICIs, four had MG, of whom one was AChR- Ab+. Three were associated with myositis. Three MG patients received combined CTLA-4 and PD1 ICIs and one received a CTLA4 ICI. Concurrent occurrence of MG with myocarditis and thyroiditis was also noted.<sup>50</sup> The diagnosis of ICI related MG can be challenging. Many cancer patients have fatigue or generalized weakness. The recognition of underlying neuromuscular disease may be delayed by the focus on the oncologic illness. Concurrent myositis may make MG difficult to diagnose especially when associated with ocular and bulbar weakness. Seronegative MG appears to be more frequent in these patients, making the diagnosis even more challenging.<sup>50</sup> The severity of the illness may be the result of multiple concurrent conditions including MG, myositis and myocarditis. Central nervous system involvement may occur in conjunction with MG or MG-myositis overlap.<sup>50</sup> Corticosteroid therapy appears to result in favorable outcomes.<sup>50</sup>

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2025)  
am 11.08.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees
2	(myastheni*):ti,ab,kw
3	(Lambert AND Eaton*):ti,ab,kw
4	MeSH descriptor: [Neuromuscular Junction Diseases] this term only
5	MeSH descriptor: [Neuromuscular Diseases] this term only
6	("neuromuscular junction" OR "neuro-muscular junction" OR "neuromuscular transmission" OR "neuro-muscular transmission"):ti,ab,kw
7	((neuromuscular OR "neuro-muscular") AND (disease* OR disorder*)):ti
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present, in Cochrane Reviews
10	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present, in Cochrane Reviews
11	#9 NOT #10

### Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 11.08.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.*

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	myasthenia gravis[mh]
2	myastheni*[tiab]
3	Lambert[tiab] AND Eaton*[tiab]
4	AChR[tiab] OR acetylcholine receptor*[tiab] OR ACh receptor*[tiab] OR cholinergic receptor*[tiab]
5	MuSK[tiab] OR (muscle specific[tiab] AND kinase[tiab])
6	LRP4[tiab] OR ((lipoprotein[tiab] OR LDL[tiab]) AND related[tiab] AND protein[tiab])
7	MG[tiab] OR AB[tiab] OR antibod*[tiab] OR autoantibod*[tiab]
8	(#4 OR #5 OR #6) AND #7
9	"Neuromuscular Junction Diseases"[Mesh:NoExp]
10	"Neuromuscular Diseases"[Mesh:NoExp]

#	Suchschritt
11	neuromuscular junction[tiab] OR neuro-muscular junction[tiab] OR neuromuscular transmission[tiab] OR neuro-muscular transmission[tiab]
12	(neuromuscular[ti] OR neuro-muscular[ti]) AND (disease*[ti] OR disorder*[ti])
13	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	<b>systematische Reviews</b>
17	#1 OR #2 OR #3 OR #8
18	(#17) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[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 synthes*[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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
19	(#18) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#20) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
22	#21 NOT #16
23	(#22) AND ("2023/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
24	#22 NOT #23

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.08.2025**

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- 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. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 7.0 [online]. AWMF-Registernummer 030-087. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 11.08.2025]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087I\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome\\_2025-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087I_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2025-01.pdf).
2. **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96(3):114-122.
3. **Pavlekovics M, Engh MA, Lugosi K, Szabo L, Hegyi P, Terebessy T, et al.** Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in worsening myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis with special attention to faster relapse control. *Biomedicines* 2023;11(12):3180.

---

[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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo