

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Natalizumab

Vom 16. Oktober 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Würdigung der Stellungnahmen	5
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	55
6.	Literatur	82

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von Natalizumab (z. B. Tysabri®) bei Multipler Sklerose bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen incl. Literatur ausgewertet.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren hinaus sind keine Studien publiziert. Vergleichsstudien zwischen Natalizumab und etablierten Basistherapeutika bei MS (Interferon beta, Glatiameracetat) bzw. Mitoxantron in der Eskalationstherapie liegen nicht vor.

Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.

Natalizumab ist ausschließlich für die Monotherapie zugelassen und nur zur Behandlung der hochaktiven schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS).

Der Einsatz von Natalizumab ist nur beim Vorliegen bestimmter, im Therapiehinweis benannter Voraussetzungen wirtschaftlich.

3. **Verfahrensablauf**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2008 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155) wie in der Anlage 5.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 21. Januar 2008 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 5.1) SGB V bis zum 20. Februar 2008 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 5.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie (GPT)	07.02.2008
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA)	19.02.2008

Nicht-Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Uniklinik Würzburg, Vorstand ärztl. Beirat DMSG BV	20.02.2008
Uniklinik Düsseldorf, Vorstand ärztl. Beirat DMSG BV	20.02.2008

Nach Fristende

Stellungnehmende Organisation:	Datum des Posteingangs
Uniklinik Würzburg, Vorstand ärztl. Beirat DMSG BV	21.02.2008
Berufsverband Deutscher Neurologen (BDN)	25.02.2008

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Natalizumab im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 4. September 2008 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
35. Sitzung UA „Arzneimittel“	8. Februar 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
45. Sitzung UA „Arzneimittel“	13. Dezember	Konsentierung des Entwurfs zur Einlei-

tel“	2007	tung des Stellungnahmeverfahrens
41. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs.5 SGB V	17. Januar 2008	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
54. Sitzung UA „Arzneimittel“	4. September 2008	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

4. Würdigung der Stellungnahmen

Stellungnahme der Vorsitzenden der DMSG (Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft)

- Einwand (1):

„Natalizumab ist ausschließlich für die Monotherapie zugelassen und nur zur Behandlung der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS)“

Diese Aussage entspricht nicht dem Zulassungstext. Natalizumab ist zugelassen für „Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon beta Therapie angesprochen haben. (...)“; oder „Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (...)“ [Fachinformation Tysabri]. Es werden somit zwei unterschiedliche, wenn auch komplementäre Indikationen durch die Zulassungsbehörden benannt, die in Ihrem Text nicht klar getrennt dargestellt werden. Dies sollte genauer formuliert werden. Die Zulassung ist im Übrigen europaweit durch die EMA erfolgt. Änderungen der Zulassungskriterien seitens der Kostenträger würden damit die Behandlung deutscher Patienten einseitig erschweren und verschlechtern. Zudem wären Klagen von Betroffenen zu erwarten.

Stellungnahme:

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ des Therapiehinweises werden dem Vertragsarzt Hinweise gegeben, wie er Natalizumab unter Zugrundelegung des Anwendungsgebietes bei geeigneten Patienten im Rahmen der GKV wirtschaftlich verordnen kann.

Dabei stellt die Zulassung eine notwendige Voraussetzung dar. Die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung ist damit aber noch nicht zwingend gegeben.

Therapiehinweise stellen eine Beziehung zwischen Nutzen und Risiken eines Arzneimittels im Vergleich zu anderen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten unter Berücksichtigung der Kosten her. Die Anwendungsgebiete laut Fachinformation werden im Abschnitt „Indikation“ des Therapiehinweises wiedergegeben.

Therapiehinweise geben Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, an die der Vertragsarzt nicht gebunden ist und von denen er in medizinisch begründeten Einzelfällen nach §31 Satz 4 abweichen kann.

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird daher auch formuliert: „Es sollten deshalb nur...“. Damit wird ausgedrückt, dass der Vertragsarzt in besonders zu rechtfertigenden Einzelfällen von der genannten Beschränkung abweichen kann.

Im Übrigen heißt es in der Fachinformation wörtlich:

TYSABRI ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert (Hervorhebung durch Bearbeiter):

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta;
oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose.

Der kritisierte Satz entspricht demnach nahezu wörtlich der Zulassung. Die beiden danach genannten Patientengruppen sind als Untergruppen der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose zu verstehen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (2):

„Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatiramerazetat nicht ausreichend angesprochen haben und für die eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron nicht in Frage kommt.“

„Schwierig zu verstehen ist in diesem Absatz der Aspekt, dass Patienten, die einer Therapie mit Natalizumab zugeführt werden sollen, nicht für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron in Frage kommen. Hier entstehen eine Vermischung von Indikationen und einer Risikobewertung von Mitoxantron, die wir nicht für adäquat halten. Mitoxantron ist neben hochaktiven Patienten mit schubförmiger MS auch insbesondere für Patienten mit sekundär chronisch progredienter MS zugelassen, also auch für ein Indikationsfeld, für das Natalizumab bisher nicht vorgesehen ist. Insofern erscheint diese Formulierung verwirrend und könnte bei niedergelassenen Kollegen dazu führen, dass Mitoxantron grundsätzlich einer Therapie mit Natalizumab vorgezogen wird. (Hervorhebung durch den Bearbeiter) Dies erscheint auch unter dem Aspekt der Risikobewertung nicht gerechtfertigt.“

Hingewiesen wird außerdem auf das Nebenwirkungsprofil von Mitoxantron und das Problem, dass eine Umstellung der Behandlung von Mitoxantron auf Natalizumab nach Expertenkonsensus nur nach einer 6 monatigen Auswaschphase empfohlen wird.

Entspricht Einwand (1) des BDN und Einwand (9) des VFA

Stellungnahme:

Laut Fachinformation von Ralenova® (Wirkstoff Mitoxantron) lautet das zugelassene Anwendungsgebiet: „...für die Behandlung von nicht-rollstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.“ (Hervorhebung durch Bearbeiter)

Das Anwendungsgebiet von Natalizumab erstreckt sich u.a. auf „...Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT.“ (Hervorhebung durch Bearbeiter).

Hieraus ergibt sich, dass bei Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, die durch eine bereits fortgeschrittenere Behinderung gekennzeichnet sind, auch Mitoxantron als Therapiealternative im Rahmen des Anwendungsgebietes erwogen werden kann.

Dies entspricht auch der Einschätzung der MSTKG 2006¹:

„Unter den jetzt vorliegenden Zulassungsbedingungen kann Natalizumab daher als Präparat der Eskalationstherapie bei schubförmig verlaufender MS ohne Zeichen der sekundären Progression, aber nicht ausreichendem Effekt einer Basistherapie mit IFN- β oder Glatirameracetat, angesehen werden. Bisher war nach den Empfehlungen der MSTKG allein Mitoxantron hierfür vorgesehen.

Bei Mitoxantron ist zu beachten, dass dieses Medikament ebenso mit einem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (Kardiomyopathie und Medikamenten-assoziierte Leukämie – auch vor Erreichen der kumulativen Grenzdosis) - unter oder nach der Therapie von 0,2 – 0,4 % behaftet ist.“

Sollte der Einwänder sich auf die Konsensus-Definitionen von Lublin et al. 1996 beziehen, in der die progressive-relapsing MS im Gegensatz zur relapsing-progressive MS als eigene, seltene Krankheitsform definiert wird, die von der relapsing-remitting MS als Verlaufsform abzugrenzen ist, so ist anzumerken, dass

- eine progressive-schubförmige MS als selbstständige Verlaufsform in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der MSTKG keine Erwähnung findet und in Deutschland kein gebräuchlicher, eigenständig, definierter Begriff ist
- die der Zulassung für Mitoxantron zugrunde liegende MIMS-Studie² diesen Begriff anders verwendet als Lublin et al.. In der Studie werden die Definitionen von Lublin zwar vorgestellt, bei den Einschlusskriterien wird jedoch die progressive-relapsing MS nicht von der relapsing-remitting MS abgegrenzt sondern als sich

¹ Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen, Stand: September 2006, www.dmsg.de/dokumentearchiv/ist_stand_september_2006.doc.pdf [20.10.07]

² [Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group \(MIMS\)](#), Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multi-centre trial, Lancet 2002, 360: 2018 - 25

verschlechternde Form der relapsing-remitting MS definiert: „*stepwise progression of disability between clinical relapses (progressive-relapsing MS also termed worsening relapsing - remitting MS) or gradual progression of disability with or without superimposed relapses (secondary progressive MS)*“.

Beschluss

Präzisierung der Formulierung:

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon beta und Glatiramerazetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatiramerazetat nicht ausreichend angesprochen haben und für die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind. in Frage kommt.

• Einwand (3):

„Der Einsatz von Natalizumab ist nur wirtschaftlich, wenn die Patienten folgende Krankheits- und Verlaufsmerkmale erfüllen: Gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von McDonald et al. (immer einschl. eines positiven Liquorbefundes mit Nachweis oligoklonaler Banden und/oder eines erhöhten IgG-Indexes)“.

Das Nicht-Vorliegen oligoklonaler Banden schließt die Diagnose einer MS nicht kategorisch aus, so dass insbesondere für die Indikationsstellung von Natalizumab das Kriterium des Vorhandenseins oligoklonaler Banden nicht sinnvoll wirkt.

Stellungnahme:

Bei Natalizumab handelt es sich um eine Substanz mit erhöhtem Risiko- und Nebenwirkungspotenzial. Es ist daher erforderlich, dass vor Beginn der Behandlung mit höchstmöglicher Sicherheit das Vorliegen einer Multiplen Sklerose festgestellt wird. Es muss mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die festgestellten Krankheitssymptome durch eine andere Hirnerkrankung besser zu erklären sind. Sowohl die aktuellen Therapieempfehlungen der MSTKG 2006 als auch die Leitli-

nien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)³ weisen auf die differenzialdiagnostische Bedeutung des Liquorlabors bei der Diagnostik der Multiplen Sklerose besonders hin: „...In gleichem Maße gewinnt die sichere differenzialdiagnostische Abgrenzung gegenüber ähnlichen Krankheitsbildern wie Kollagenosen, Borreliose, Sarkoidose, zerebrovaskulären oder metabolischen Erkrankungen an Bedeutung....Die Liquoruntersuchung spielt in der Diagnostik der MS weiterhin eine zentrale Rolle...“

Ein erhöhter IgG-Index und oligoklonale Banden im Liquor liegen bei bis zu 95 % der Multiple-Sklerose-Patienten vor und sollten daher über die Diagnosekriterien nach McDonald's hinaus mitbestimmt werden.

Dieser Sicherheitsaspekt gewinnt insbesondere dadurch an Bedeutung, dass eine der beiden MS-Patienten, die mit Natalizumab in Kombination mit einem Immunsuppressivum beziehungsweise Immunmodulator behandelt wurden und an einer PML erkrankten, im Liquor keine oligoklonalen Banden und keinen pathologischen IgG-Index aufwies. Bei dieser Patientin waren in der postmortalen histologischen Hirnuntersuchung neben den typischen PML-Veränderungen keine mit der Diagnose Multiple Sklerose zu vereinbarenden Plaques nachweisbar.⁴

Es sollten daher die angegebenen Liquoruntersuchungen zumindest durchgeführt werden.

Beschluss

„Gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von McDonald et al. (immer einschl. eines ~~positiven~~ Liquorbefundes mit ~~Nachweis~~ Bestimmung oligoklonaler Banden und/oder eines ~~erhöhten~~ des IgG-Indexes)“

³ Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, Stand: 16.10. 2004, www.awmf-online.de [20.10.07]

⁴ Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL: Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis, in: N Engl J Med 2005, 353:369 - 374
Langer-Gould A, Steinman L, What went wrong in the natalizumab trials? In: Lancet 2006, 367 : 708-10
Ransohoff RM: Natalizumab for Multiple Sclerosis, in: N Engl J Med 2007, 356:2622 – 2629
Chaudhuri A, Lessons from clinical trials for natalizumab in multiple sclerosis, in: BMJ 2006, 332:416–9

- Einwand (4):

„Rasch fortschreitende, schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr“.

Wie bereits zuvor ausgeführt, so sollte sich die Indikation für Natalizumab an der seitens der EMEA definierten Zulassung und den Leitlinien/Konsensusempfehlungen orientieren und nicht davon abweichen, da dies eher irreführend ist.

Stellungnahme:

Es wird an dieser Stelle nicht die Zulassungsindikation dargestellt, sondern Voraussetzungen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise. Die Zulassung ist eine notwendige, aber noch nicht hinreichende Voraussetzung einer wirtschaftlichen Verordnung.

Therapiehinweise bewerten Nutzen und Risiken eines Arzneimittels im Vergleich zu verfügbaren alternativen Behandlungsmöglichkeiten unter Berücksichtigung der Kosten.

Konsensusempfehlungen und Leitlinien liegen bislang nur von der MSTKG und NICE vor.

Vor dem Hintergrund, dass in den USA eine Primärtherapie mit Natalizumab nicht zugelassen ist, hat die Amerikanische MS-Gesellschaft eine Stellungnahme veröffentlicht, in der sie Hinweise gibt, welche Kriterien für ein Therapieversagen unter Basistherapeutika sprechen und damit eine Indikation für eine Natalizumab-Behandlung sein könnten⁵. Sie misst dabei einer zunehmenden Behinderungsprogression gemessen am EDSS das größte Gewicht bei.

Das kanadische Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) hat aufgrund einer negativen Kosten-Nutzen-Bewertung die Kostenübernahme für Natalizumab im kanadischen Gesundheitssystem nicht empfohlen.

⁵ Medical Advisory Board, National MS Society, Patient Access to Tysabri®, Expert Opinion Paper (Treatment Recommendations for Physicians) 2008, www.nationalmssociety.org/for-professionals/healthcare-professionals/publications/expert-opinion-papers/index.aspx [2.7.2008]

Die Empfehlungen des NICE decken sich mit den Voraussetzungen einer wirtschaftlichen Verordnungsweise des Therapiehinweises hinsichtlich Frequenz und Schwere der Schübe und der geforderten MRI-Aktivität. Eine Vortherapie mit Interferon oder Glatirameracetat wird nicht grundsätzlich gefordert, da die Sentinel-Studie vom NICE nicht als Beleg der Wirksamkeit der Monotherapie nach Therapieversagen von Interferon akzeptiert wurde und die auf Basis indirekter Vergleiche durchgeführte Kosten-Effektivitäts-Analyse für diese Patienten negativ bewertet wurde.

NICE-Guidance⁶:

Seite 4: 1.1 Natalizumab is recommended as an option for the treatment only of rapidly evolving severe relapsing–remitting multiple sclerosis (RES). RES is defined by two or more disabling relapses in 1 year, and one or more gadolinium-enhancing lesions on brain magnetic resonance imaging (MRI) or a significant increase in T2 lesion load compared with a previous MRI.

Seite 11: The Committee therefore concluded that the use of natalizumab for people with RES [rapidly evolving MS = rasch fortschreitende MS nach Subgruppenanalyse der Affirm-Studie] would be a cost-effective use of NHS resources and that it should be recommended for use within the NHS for the treatment of people with RES.

Seite 12: It therefore concluded that natalizumab would not be a cost-effective use of NHS resources in this group of people [suboptimal treatment group = Therapieversagen unter Interferon nach den Kriterien der Sentinel-Studie].

Die MSTKG bewertet die Behandlung mit Natalizumab als Alternative in der Eskalationstherapie, womit ein Therapieversagen von Glatirameracetat oder Interferon impliziert ist. Anders als in den Voraussetzungen der wirtschaftlichen Verordnungsweise werden aber keine Empfehlungen zur Definition eines Therapieversagens abgegeben. Die Primärtherapie wird als Ausnahmeindikation gewertet, deren Indikationsstellung MS-Zentren vorbehalten sein sollte.

⁶ National Institute for Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing - remitting multiple sclerosis, Issue date: August 2007, www.nice.org.uk/TA127 [20.10.07]

MSTKG 2006:

Seite 15: Tysabri stellt daher als Monotherapie nach der aktuellen Datenlage eine Alternative in der Eskalationstherapie der schubförmigen MS dar. Konkret empfiehlt die MSTKG im Hinblick auf die derzeitige Datenlage und die Zulassungsbestimmungen der EMEA zunächst folgende Vorgehensweise beim Einsatz von Tysabri:

- *Indikationsstellung und Anwendung von Tysabri soll vorzugsweise in MS-Zentren erfolgen.*
- *In Abhängigkeit von nationalen Gegebenheiten erscheint die Verabreichung von Tysabri auch außerhalb von klinischen MS-Zentren möglich, wenn entsprechend etablierte Notfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen vorhanden sind und eine standardisierte MRT-Verlaufsdagnostik möglich ist (Einige Zentren empfehlen, vor Therapie aktuell Liquor zu untersuchen und einzufrieren, um zum Vergleich mit späteren Untersuchungen Basisliquor zu asservieren)*
- *Dokumentierte Aufklärung der Patienten über die besonderen Risiken der Therapie.*
- *Einsatz nur als Monotherapie in zugelassener Dosierung und Applikationsintervallen bei immunkompetenten Patienten (normales Differenzial-Blutbild und Infektausschluss) nach Versagen einer Therapie mit rekombinantem IFN-s oder Glatiramacetat (nach aktueller Einschätzung mindestens 14 Tage therapiefreies Intervall vor der ersten Tysabri-Gabe).*
- *Einsatz von Tysabri bei Patienten mit vorangegangener Immunsuppression nur unter genauer individueller Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses (nach aktueller Einschätzung/Expertenmeinung mindestens drei Monate therapiefreies Intervall vor der ersten Tysabri-Gabe; es liegen aber noch keinerlei Erfahrungen zum zeitlichen Abstand vor!*
- *Vor Beginn der Therapie kranielles MRT als Basisuntersuchung und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung „atypischer MS-Läsionen“ .*
- *Vierteljährliche neurologische Kontrolluntersuchungen durch MS-Zentren unter besonderer Berücksichtigung kognitiver und neuropsychologischer Funktionen (z. B. Aphasie, Apraxie, kortikale Blindheit als möglicher Hinweis für eine PML).*
- *Bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML (klinisch oder MRT nach den Leitlinien der DGN) sollte die Therapie mit Natalizumab zunächst unterbrochen und ein MRT sowie eine LP mit PCR zum Nachweis/Ausschluss von JCV-DNS durchgeführt werden. Bei*

hochgradigem PML-Verdacht, aber negativer PCR, kann eine Hirnbiopsie in Erwägung gezogen werden.

Der Einsatz von Tysabri als Primärtherapie bei Patienten mit mindestens zwei schweren Schüben pro Jahr sollte nur nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden.

Beschluss

Statt „*rasch fortschreitend*“, welches wörtlich der Formulierung der Zulassung für die Primärtherapie entspricht, wird die Formulierung „*hochaktive, schubförmige MS*“ verwendet. Inhaltlich ergibt sich in Verbindung mit den nachfolgend genannten Kriterien keine Änderung.

~~Rasch fortschreitende~~, Hochaktive, schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr

• Einwand (4):

„Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) in Zentren mit raschem Zugang zur MRT-Diagnostik erfolgen“.

Es ist natürlich zu fordern, dass die Durchführung einer Therapie mit Natalizumab durch einen oder unter Einschluss eines Facharztes für Neurologie zu erfolgen hat; dieser muss jedoch nach unserer Auffassung nicht in einem MS-Zentrum tätig sein, da die Infusion eines Antikörpers bei Bereitstellung entsprechender sicherheitsrelevanter medizinischer und praktischer Grundvoraussetzungen prinzipiell auch beim niedergelassenen Facharzt durchgeführt werden kann

Stellungnahme:

Die MSTKG hat in ihren Therapieempfehlungen selber vorzugsweise den Einsatz von Natalizumab in MS-Zentren gefordert (s. Zitat S.9). Mit der Formulierung im Therapiehinweis

waren allerdings nicht spezielle MS-Zentren, sondern Zentren mit raschem Zugang zur MRT-Diagnostik gemeint. Dies soll gewährleisten, dass bei einem Verdacht auf PML sofort ein MRT durchgeführt werden kann.

Beschluss

Der Begriff Zentren wird gestrichen:

Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) ~~in Zentren~~ mit raschem Zugang zur MRT-Diagnostik erfolgen.

• Einwand (5):

Natalizumab hat sich in der seitens der EMEA vorgegebenen Indikationsgebiete zur Therapie der Multiplen Sklerose bewährt, insbesondere bei solchen Patienten, die auf die herkömmlichen, krankheitsmodifizierenden Basistherapeutika wie Interferon beta oder Glatirameracetat, nicht oder nur unzureichend ansprechen. Natalizumab stellt somit für diese Patienten eine wichtige neue Therapieoption dar. Die EMEA hat für diese eng umschriebene Patientengruppe eine Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt und entsprechend positiv bewertet.

Wir möchten Sie daher höflich bitten, die Indikation für Natalizumab gemäß der Fachinformation richtig darzustellen und unsere oben aufgeführten Argumente zu berücksichtigen, damit auch in Zukunft in Deutschland geeignete Patienten von einer Therapie mit Natalizumab profitieren können und keine Unsicherheiten bei behandelnden Ärzten und Patienten entstehen.

Stellungnahme:

Die Indikation wird im Abschnitt „Indikation“ des Therapiehinweises entsprechend der Fachinformation dargestellt.

Ebenso wie die DMSG sieht der G-BA insbesondere die Gabe nach Therapieversagen herkömmlicher Basistherapeutika als wirtschaftlich an. Im Unterschied zu den Empfehlungen der MSTKG wird das Therapieversagen im Therapiehinweis aber enger definiert. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass mit breiterer Anwendung der erst 2001 einge-

fürten Diagnose-Kriterien von MacDonald et al. die Diagnose einer MS frühzeitiger gestellt wird und aufgrund kürzlich erweiterter Zulassungen der Interferone bereits nach dem ersten Schub immunmodulatorisch behandelt werden kann. Damit wäre es in Übereinstimmung mit der jeweiligen Zulassung möglich, nach dem ersten Schub mit Interferon zu behandeln und nach dem zweiten Schub – unabhängig von Schwere oder Remission - von Interferon auf Natalizumab umzustellen, sofern Aktivitätszeichen im MRI vorhanden sind. Sowohl unter dem Aspekt der Kosten als auch der Risiken einer Natalizumab-Behandlung, welche aktuell durch Bekanntwerden zweier weiterer PML-Erkrankungen besonders ernst zu nehmen sind, erscheint dies bedenklich.

Beschluss

Keine Änderung

Stellungnahme des Vorsitzenden des BDN (Bund Deutscher Neurologen)

1. Klinische Wirksamkeit

• Einwand (1):

Entspricht Einwand 2 der DMSG und Einwand 9 des VFA

Die Indikation von Mitoxantron überschneidet sich im Entwurf des Therapiehinweises mit der von Natalizumab. Streng nach Indikationen der Fachinformationen überschneiden sich die Indikationen von Mitoxantron (sekundär-progredient bzw. progressiv-schubförmige MS) und Natalizumab (schubförmig-remittierende MS) nicht. Deswegen kann im Verlauf der MS-Erkrankung Mitoxantron nicht vor Natalizumab eingesetzt werden.

Stellungnahme:

Laut Fachinformation von Ralenova® (Wirkstoff Mitoxantron) lautet das zugelassene Anwendungsgebiet: „Ralenova ist indiziert für die Behandlung von nicht-rolstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.“ (Hervorhebung durch Bearbeiter)

Das Anwendungsgebiet von Natalizumab erstreckt sich u.a. auf „...Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einem oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT.“ (Hervorhebung durch Bearbeiter).

Hieraus ergibt sich, dass bei Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, die durch eine bereits fortgeschrittenere Behinderung gekennzeichnet sind, auch Mitoxantron als Therapiealternative im Rahmen des Anwendungsgebietes erwogen werden kann.

Dies entspricht auch der Einschätzung der MSTKG 2006⁷:

„Unter den jetzt vorliegenden Zulassungsbedingungen kann Natalizumab daher als Präparat der Eskalationstherapie bei schubförmig verlaufender MS ohne Zeichen der sekundären Progression, aber nicht ausreichendem Effekt einer Basistherapie mit IFN- β oder Glatirameracetat, angesehen werden. Bisher war nach den Empfehlungen der MSTKG allein Mitoxantron hierfür vorgesehen.

Bei Mitoxantron ist zu beachten, dass dieses Medikament ebenso mit einem Risiko schwer wiegender Nebenwirkungen (Kardiomyopathie und Medikamenten-assoziierte

⁷ Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen, Stand: September 2006, www.dmsg.de/dokumentearchiv/ist_stand_september_2006.doc.pdf [20.10.07]

Leukämie – auch vor Erreichen der kumulativen Grenzdosis) - unter oder nach der Therapie von 0,2 – 0,4 % behaftet ist.“

Sollte der Einwänder sich auf die Konsensus-Definitionen von Lublin et al. 1996 beziehen, in der die progressive-relapsing MS im Gegensatz zur relapsing-progressive MS als eigene, seltene Krankheitsform definiert wird, die von der relapsing-remitting MS Verlaufsform abzugrenzen ist, so ist anzumerken, dass

- eine progressive-schubförmige MS als selbstständige Verlaufsform in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der MSTKG keine Erwähnung findet und in Deutschland kein gebräuchlicher, eigenständig, definierter Begriff ist.
- die der Zulassung für Mitoxantron zugrunde liegende MIMS-Studie⁸ diesen Begriff anders verwendet als Lublin et al.. In der Studie werden die Definitionen von Lublin zwar vorgestellt, bei den Einschlusskriterien wird jedoch die progressive-relapsing MS nicht von der relapsing-remitting MS abgegrenzt sondern als sich verschlechternde Form der relapsing-remitting MS definiert: *„stepwise progression of disability between clinical relapses (progressive-relapsing MS also termed worsening relapsing - remitting MS) or gradual progression of disability with or without superimposed relapses (secondary progressive MS)“*.

Beschluss

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon beta und Glatiramerazetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatiramerazetat nicht ausreichend angesprochen haben und für die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind. in Frage kommt.

⁸ [Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group \(MIMS\)](#), Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multi-centre trial, Lancet 2002, 360: 2018 - 25

• Einwand (2):

Natalizumab ist weder zugelassen für die benigne Form der MS, noch für die sekundär progrediente MS oder die akute Schubbehandlung. Die Erklärungen sind aus diesem Grund redundant.

Stellungnahme:

Der Therapiehinweis soll den Vertragsarzt angesichts der unklaren Risiken einer Langzeitbehandlung mit Natalizumab eindringlich auf das eng umschriebene Anwendungsgebiet hinweisen. Dies wird bekräftigt durch die Mitteilung der EMEA vom 13.8.2008, dass zwei weitere PML-Erkrankungen unter Therapie mit Natalizumab bekannt geworden sind.⁹

Beschluss

Keine Änderung

• Einwand (3):

Die Indikation von Natalizumab im ersten Teil des Therapiehinweises basiert nicht auf Studiendaten und entspricht somit nicht dem Stand der medizinischen Erkenntnis.

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta (siehe 5.1 der Fachinformation Tysabri)
- oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (siehe 5.1 der Fachinformation Tysabri).

⁹ European Medicines Agency, PRESS RELEASE European Medicines Agency update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri Doc. Ref. EMEA/CHMP/424554/2008, 13.8.2008

Stellungnahme:

Im ersten Teil des Therapiehinweises wird nicht die Indikation der Zulassung wiedergegeben, sondern es werden Voraussetzungen für eine wirtschaftliche Verordnungsweise formuliert. Der Wortlaut der Zulassung findet sich im Abschnitt Indikation des Therapiehinweises.

Die Zulassung ist eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für eine wirtschaftliche Verordnungsweise.

Beschluss

Keine Änderung

Stellungnahme der Biogen Idec GmbH für den Verband forschender Arzneimittelhersteller vom 19.02.2008

Rechtliche Einwände

• Einwand (1):

Der angedachte Therapiehinweis ist rechtswidrig, weil er entgegen § 92 Abs. 2 S. 3 SGB V nicht vergleichbare Wirkprinzipien vergleicht. Dies wird wie folgt begründet:

Nach § 92 Abs. 2 S. 7 i.V.m. S. 3 SGB V können in den AMR Therapiehinweise auch außerhalb von Zusammenstellungen (=Preisvergleichsliste im Sinne von Anlage 1 AMR) gegeben werden „für Arzneimittel mit *pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung*“, um den Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel zu ermöglichen.

Ausweislich der von Ihnen selbst gesetzten Entscheidungsgrundlagen vom 19.07.2007 zur Festbetragsgruppenbildung der Stufen 2 und 3 ist die pharmakologische und therapeutische Vergleichbarkeit von Wirkstoffen in Orientierung an der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation der WHO (ATC-Code) nach Maßgabe des § 73 Abs. 8 S. 5 SGB V vorzunehmen.

Stellungnahme:

Mit Zusammenstellungen von Arzneimitteln sind nach § 92 Absatz 2 S. 1 Zusammenstellungen unter Berücksichtigung der Festbeträge nach § 35 SGB V gemeint, die dem Arzt einen Preisvergleich und die Auswahl therapiegerechter Verordnungsmengen ermöglichen sollen. Nach § 92 Absatz 2 S. 2 ist die Zusammenstellung der Arzneimittel nach Indikationsgruppen und Stoffgruppen zu gliedern. In Satz 3 wird weiter ausgeführt, dass zu einzelnen Indikationsgebieten Hinweise aufzunehmen sind, aus denen sich für *Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzen* auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis unter Berücksichtigung der Rabatte nach § 130a Abs. 1 und 3b und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt.

Nach Interpretation des Einwänders ist mit Satz 1 und Satz 2 die Preisvergleichsliste im Sinne von Anlage 1 AMR gemeint, während Satz 3 sich auf Therapiehinweise bezieht. Dies ist nicht der Fall. Die Hinweise nach Satz 3 sind als Ergänzung der „Preisvergleichsliste“ zu verstehen und finden sich in der Anlage 6 der Arzneimittelrichtlinie. Therapiehinweise können ausdrücklich auch außerhalb dieser Zusammenstellungen gegeben werden. Eine Festlegung, dass Therapiehinweise nur zu vergleichbaren Wirkstoffen, die nach der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation der WHO dem gleichen ATC-Code der 4. Ebene zugeordnet sind, besteht nicht.

Beschluss

Keine Änderung

• Einwand (2):

Der Nutzen darf nicht abweichend von der Beurteilung der Zulassungsbehörde, also der Fachinformation bewertet werden (BSG vom 31.05.2006 – B 6 KA 13/05 R –, Rn. 71).

In der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts ist insoweit geklärt, dass der Gemeinsame Bundesausschuss nicht selbst über den medizinischen Nutzen der Methode zu urteilen hat, sondern sich seine Aufgabe darauf beschränkt, sich einen Überblick über die veröffentlichte Literatur und die Meinung der einschlägigen Fachkreise zu verschaf-

fen und auf dieser Grundlage den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu beschreiben (BSG vom 19.02.2003 – B 1 KR 18/01 R).

Stellungnahme:

Der Einwänder bezieht sich auf das Urteil des BSG zum Therapiehinweis Clopidogrel. Wie der Einwänder richtig darstellt, findet sich dort die Feststellung, dass der G-BA die Kriterien der Qualität, Wirksamkeit und medizinischen Unbedenklichkeit eines Arzneimittels nicht abweichend von der Zulassungsbehörde beurteilen darf. Es wird dort aber auch festgehalten, dass es dem G-BA zusätzlich offen steht, eine Kosten-Nutzen-Abwägung des zu prüfenden Wirkstoffes in Relation zu anderen, bereits in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzten vorzunehmen. Zitate aus dem Urteil:

(71) Im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln an Hand der in der GKV geltenden Maßstäbe ist allerdings - im Unterschied zur Methodenanerkennung – die arzneimittelrechtliche Zulassung eines Wirkstoffs zu beachten, bei der gemäß § 21 Abs 2 AMG Qualität, Wirksamkeit und medizinische Unbedenklichkeit des Wirkstoffs für die vorgesehenen Indikationen geprüft und abschließend bewertet werden (näher BSGE 89, 184, 185 = SozR 3-2500 § 31 Nr 8 S 29). Diese Kriterien darf der G-BA unter dem Aspekt des "medizinischen Nutzens" eines Arzneimittels oder Wirkstoffs nicht abweichend von der Beurteilung der für die Zulassung nach dem AMG zuständigen Behörde bewerten.

(72) Dem G-BA bleibt aber die Möglichkeit - ähnlich wie in § 17 Abs 2 Nr 3 Buchst a bis d der VerfO G-BA festgelegt -, eine Kosten-Nutzen-Abwägung des zu prüfenden Wirkstoffes in Relation zu anderen, bereits in der vertragsärztlichen Versorgung eingesetzten vorzunehmen. Dazu muss er sich einen Überblick über den Stand der medizinisch-pharmakologischen Wissenschaft verschaffen, um eine verlässliche Grundlage für die Beurteilung der therapeutischen Gleichwertigkeit bzw. des therapeutischen Nutzens der in Rede stehenden Wirkstoffe zu gewinnen.

Beschluss

Keine Änderung

Abschnitt: Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

• Einwand (3):

Zu: *„Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren hinaus sind nicht bekannt.“*

Entgegen der Behauptung im ersten Satz des Therapiehinweises liegen inzwischen 3-Jahres-Daten zur Behandlung mit Natalizumab vor: Zitat 1.

Stellungnahme:

Zitat 1 ist ein Poster von O'Connor et al., welches beim Jahrestreffen der Amerikanischen Gesellschaft für Neurologie 2007 präsentiert wurde. Es werden 3-Jahres-Daten der offenen Nachbeobachtungsphase der AFFIRM-Studie berichtet.

Danach sind von den 627 mit Natalizumab behandelten Patienten 531 weiter beobachtet worden. Bei diesen wird insgesamt ein medianer Behandlungszeitraum von 2,7 Jahren überblickt. Zur Wirksamkeit können sie keine gesicherten Aussagen machen (offene Nachbeobachtung, in die oft bevorzugt Responder eingehen, keine Placebokontrolle). Zur Sicherheit werden in diesem Poster keine Angaben gemacht.

Im Übrigen findet sich in der Fachinformation zu Natalizumab ein ähnlich formulierter Satz:

„Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von 2 Jahren hinaus sind nicht verfügbar.“ (s. Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung)

Beschluss

Umformulierung:

Zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren hinaus ~~sind nicht bekannt~~ sind keine Studien publiziert.

- Einwand (4):

„Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.“ Die Ausführungen (...) führen den Vertragsarzt in die Irre, weil sie implizieren, dass die Beschränkung der Zulassung auf bestimmte Formen der Multiplen Sklerose besondere Konsequenzen für die Verordnungspraxis hätten. Unterschlagen wird die Beurteilung der EMEA:

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Vorteile von Tysabri bei der Behandlung von Patienten mit aktiver MS, die auf die Behandlung mit Interferon beta oder Glatirameracetat nicht angesprochen haben oder deren Erkrankung schwer und rasch fortschreitend verläuft, gegenüber den Risiken überwiegen, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tysabri zu erteilen.

Stellungnahme:

Die Ausführungen weisen den Vertragsarzt darauf hin, dass die Indikation zur Therapie mit Natalizumab angesichts der unklaren Risiken einer Langzeittherapie auf bestimmte Formen der MS beschränkt wurde und er daher in der Verordnungspraxis prüfen muss, ob diese Verlaufsformen tatsächlich vorliegen.

Beschluss

Keine Änderung

- Einwand (5) :

„Es sind in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer mögliche Risiken gegen den Nutzen einer Therapie mit Natalizumab abzuwägen.“

Der Satz ist entbehrlich, da selbstverständlich.

Stellungnahme:

Bei der Natalizumabbehandlung besteht ein nicht zu vernachlässigendes erhöhtes Risiko- und Nebenwirkungspotenzial. Dies wird bestätigt durch zwei weitere PML-Erkrankungen, die im Juli 2008 bekannt geworden sind. In einem Rote-Hand-Brief des Herstellers vom August 2008 heißt es dazu: „Diese Fälle unterstreichen die Bedeutung für eine anhaltende klinische Wachsamkeit über die gesamte Dauer der Behandlung hinweg“¹⁰. Die Therapie ist darüber hinaus sehr kostenträchtig. Daher ist der Vertragsarzt bei der Verordnung von Natalizumab im Rahmen der GKV besonders gehalten, auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis während der gesamten Therapiedauer zu achten.

Beschluss

Keine Änderung

• Einwand (6):

„Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass 10 % - 20 % der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit raschem, ungünstigem Verlauf beschränkt bleiben. Gesicherte Prognosekriterien sind nicht vorhanden.“

Beide Sätze sind zu streichen, da wissenschaftlich nicht abgesichert. Der benigne Verlauf der Multiplen Sklerose wird im Schrifttum nämlich kontrovers diskutiert, und es besteht keinerlei Konsens bezüglich des Anteils an Patienten, die solch einen Krankheitsverlauf aufweisen.

¹⁰ Biogen idec, Direkte Benachrichtigung der Fachkreise über den Zusammenhang zwischen Natalizumab (TYSABRI®) und einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), Rote Hand Brief, 20.8.2008, www.akdae.de

Stellungnahme:

Dass es keine validierten Prognosekriterien gibt, um den Verlauf einer MS bei frühzeitiger Diagnose einzuschätzen, ist unstrittig. Bei zunächst gutartiger Verlaufsform kann es auch nach über 10-jährigem Krankheitsverlauf zu einer relevanten Progression der Behinderung kommen. Strittig ist, ob es sich bei der benignen MS um eine eigene Krankheitsentität handelt oder nicht. Einige Autoren nehmen an, dass bei genügend langer Beobachtungszeit auch die zunächst gutartigen Verlaufsformen eine Progression der Behinderung entwickeln. Die kritisierte Aussage im Therapiehinweis behauptet nicht die Existenz einer benignen MS als eigener Krankheitsentität. Kohortenstudien zeigen aber, dass es Verläufe einer schubförmigen MS gibt, die auch nach 20-jähriger Krankheitsdauer keine relevante Behinderung aufweisen, ohne dass es bislang sichere Kriterien gibt, solche Verläufe vorherzusagen. Auch die EMEA geht in ihren Beurteilungsberichten von einer gutartigen Verlaufsform der MS aus (z. B. Beurteilungsbericht zu Betaferon®, Zitat s.u.). Da in aktuellen Leitlinien übereinstimmend eine möglichst frühzeitige Behandlung der MS mit Immunmodulatoren empfohlen wird, ergibt sich zwangsläufig, dass auch Patienten mit gutartigen Verlaufsformen behandelt werden. Vor diesem Hintergrund ist es nicht nur unter Kostenaspekten begründet, eine Therapie mit unklaren Langzeitrissen nachrangig und restriktiv einzusetzen.

Wie hoch der Anteil gutartiger Verlaufsformen ist, hängt in Kohortenstudien von der Beobachtungsdauer und der Definition ab. Insofern sind die Angaben in der Literatur hierzu variabel.

Zitate EMEA, Fachgesellschaften, Publikationen:

EMEA¹¹:

“Most patients with MS present with a relapsing-remitting course. They have a disease course characterised by attacks of neurologic dysfunction (exacerbations or relapses) that are followed by complete or incomplete recovery, which are called remissions. It is commoner in females and has a maximum incidence in the early 30s. Some never develop significant disability (the benign form RRMS) - about 15 % of all patients. However,

¹¹ European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Betaferon-H-C-081-II-41, IA-44, Rev.10, published 23.8.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/betaferon/betaferon.htm [20.10.07]

about 70 % of the RRMS patients develop increasing deficit after initial relatively benign relapses.”

AAN (Amerikanische Gesellschaft für Neurologie)¹²:

“Some patients with RRMS have a benign illness and never develop marked disability. This fact needs to be considered when treatment options are contemplated for individual patients.”

“The clinical course for an individual patient is difficult to predict. Men, patients with early motor or cerebellar symptoms, patients with frequent attacks, patients with residual deficits after early attacks, patients with greater disease burden seen on magnetic resonance imaging (MRI), and patients with moderate disability after 5 years of illness, seem to have a greater likelihood of becoming disabled than patients without these risk factors.”

Europäische Neurologische Gesellschaft¹³:

“Although the pattern of the disease over the first 5 years tends to predict the natural history there is no accurate prognostic indicator for disease progression. Thus it is not currently possible to design an MS service that addresses the needs of those more probable to need long-term support. Until such prognostic indicators are found all people with MS need to be kept under review. It is important to emphasize the highly variable course of the disorder. Around 10 % of the MS population have a benign disease with normal life expectancy and little or no disability.”

National MS Society, USA¹⁴:

“The course of MS is unpredictable and variable on a day-to-day and an individual patient basis”.

¹² Goodin DS et al., Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis, Report of The Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology And The MS Council for Clinical Practice Guidelines, *Neurology*.2002; 58: 169-178:

¹³ Barnes MP et al., European Federation of Neurological Societies, Task force on minimum standards for health care of people with multiple sclerosis: June 1999, *European Journal of Neurology* 2001, 8: 215-220:

¹⁴ Holland JN, Overview of Multiple Sclerosis, A Clinical Bulletin from the Professional Resource Center of the National Multiple Sclerosis Society 2006, www.nationalmssociety.org/for-professionals/healthcare-professionals/publications/clinical-bulletins/index.aspx, Zugriff 26.6.08:

Multiple Sclerosis Society of Canada ¹⁵:

“Benign MS

A sub-type of RRMS in which remission after relapses is almost complete, so that 10-15 years after the onset of the disease, there is still only minimal disability. Ten to fifteen per cent of all cases of MS are benign. In most cases of benign MS, the symptoms mainly affect the senses of sight and/or touch. The proportion of people with MS who still have benign MS decreases with time, from 60 % after 10 years, to 40 % after 20 years, and to 25 % after 30 years.”

Lublin FD et al. ¹⁶:

“Benign MS: The consensus definition is as follows: disease in which the patient remains fully functional in all neurologic systems 15 years after disease onset.”

Ramsaransing et al. ¹⁷:

“We studied a cohort of 496 patients who had Multiple Sclerosis (MS) for at least 10 years. Ten years after disease onset, 151 had benign MS defined as an Extended Disability Status Scale (EDSS) ≤ 3 .”

“Thirty-five of the 51 patients (69 %) with Benign MS at 10 years were still Benign at 20 years. A low 10-year EDSS score was the only clinical variable associated with a Benign course at 20 years. Our results suggest that within the first 5 years from onset it is not possible to predict a Benign course.”

Sayao et al. ¹⁸:

“Twenty-year EDSS scores were obtained for 169 of 200 patients (84.5 %); of these 88 (52.1 %) continued Benign, but 36 (21.3 %) progressed to require the use of a cane (EDSS score ≥ 6). At 10 years from onset, neither an Expanded Disability Status Scale

¹⁵ Multiple Sclerosis Society of Canada, Types of MS, www.mssociety.ca/en/information/types.htm, Zugriff 26.6.08

¹⁶ Lublin FD et al., Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey, *Neurology* 1996;46: 907-911

¹⁷ Ramsaransing GS, De Keyser J, Predictive Value Of Clinical Characteristics For 'Benign' Multiple Sclerosis, *Eur J Neurol* 2007; 14:885-9

¹⁸ Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H, Longitudinal Follow-Up of "Benign" Multiple Sclerosis at 20 Years, *Neurology* 2007; 68:496-500

(EDSS) score \leq 3 nor an EDSS score \leq 2 adequately represented "Benign Multiple Sclerosis (MS)" because an appreciable proportion of patients progressed in disease severity. Appropriate and reliable criteria to identify which patients with MS remain with mild disability over the long term have yet to be determined."

Pittock et al¹⁹:

"In 2001, we followed up all patients from the 1991 Olmsted County Multiple Sclerosis (MS) prevalence cohort. We found that the longer the duration of MS and the lower the disability, the more likely a patient is to remain stable and not progress. This is particularly powerful for patients with benign MS with Expanded Disability Status Scale score of 2 or lower for 10 years or longer who have a greater than 90 % chance of remaining stable. This is important because these patients represent 17 % of the entire prevalence cohort. These data should assist in the shared therapeutic decision-making process of whether to start immunomodulatory medications"

Beschluss

Präzisierung wie folgt (Aufnahme der Quelle in das Literaturverzeichnis):

Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass in Kohortenstudien bis zu 17 %~~10 %~~~~20 %~~ der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit raschem, ungünstigem Verlauf beschränkt bleiben. Gesicherte Prognosekriterien sind nicht vorhanden."

• Einwand (7):

Es führt in die Irre, wenn es heißt, dass „die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit raschem, ungünstigem Verlauf beschränkt bleiben“ sollte. Da Tysabri ausweislich der Fachinformation gerade nicht nur für diese Patientengruppe zugelassen ist, sondern auch für „Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon beta“.

¹⁹ Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56:303–306

Stellungnahme:

Das Anwendungsgebiet laut Fachinformation findet sich im Abschnitt „Indikation“ des Therapiehinweises. An dieser Stelle werden die Überlegungen dargelegt, die die EMA dazu bewegt haben, die Zulassung auf bestimmte Formen der MS zu beschränken.

Hierzu findet sich in der „scientific discussion“ des EPAR die Formulierung, dass aufgrund von Sicherheitsbedenken bei der Zulassung u. a. folgende Aspekte zur Minimierung der Risiken zu berücksichtigen sind:

“clear-cut definition of the target population, i.e. restricted use only for patients with highly active disease without reasonable alternatives”

Um Verwechslungen mit der Formulierung der eigentlichen Zulassungsindikation auszuschließen, wird vorgeschlagen sich alternativ an dieser Formulierung zu orientieren.

Beschluss:

„Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass in Kohortenstudien bis zu 17 % der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit raschem, ungünstigem Verlauf hochaktiver Erkrankung, für die andere angemessene Therapien nicht zur Verfügung stehen, beschränkt bleiben.“

• Einwand (8):

„Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und für die eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron nicht in Frage kommt.“

Zulassungsindikation unzutreffend:

Sie umfasst zwei unterschiedliche Patientengruppen und nur für die Patienten, bei denen die Basistherapeutika versagen oder nicht vertragen werden, ist eine Eskalationstherapie

möglich. Dagegen kann bei Patienten mit rasch fortschreitendem Verlauf Natalizumab als Primärtherapie eingesetzt werden.

Damit der Therapiehinweis die gesetzliche Aufgabe erfüllt, Vertragsärzte über die Fachinformation hinausreichend, aber mit ihr in Einklang stehend, über den Nutzen eines Wirkstoffes zu informieren, halten wir es für notwendig, die Indikation eindeutig entsprechend der Zulassung darzulegen.

Stellungnahme:

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ des Therapiehinweises werden dem Vertragsarzt Hinweise gegeben, wie er Natalizumab bei geeigneten Patienten im Rahmen der GKV wirtschaftlich verordnen kann. Dabei stellt die Zulassung eine notwendige Voraussetzung dar. Die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung ist damit aber noch nicht zwingend gegeben.

Therapiehinweise stellen eine Beziehung zwischen Nutzen und Risiken eines Arzneimittels im Vergleich zu anderen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten unter Berücksichtigung der Kosten her. Die Anwendungsgebiete laut Fachinformation werden im Abschnitt „Indikation“ des Therapiehinweises wiedergegeben.

Im Übrigen geben Therapiehinweise Empfehlungen zur Wirtschaftlichkeit, an die der Vertragsarzt nicht gebunden ist und von denen er in medizinisch begründeten Einzelfällen nach § 31 Satz 4 abweichen kann.

Im Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird daher auch formuliert: „Es sollten deshalb nur...“. Damit wird ausgedrückt, dass der Vertragsarzt in besonders zu rechtfertigenden Einzelfällen von der genannten Beschränkung abweichen kann.

Hiermit in Einklang steht, zusätzlich bei Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für Interferon oder Glatirameracetat den Einsatz von Natalizumab als wirtschaftlich zu bezeichnen.

Beschluss:

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben.....

• Einwand (9):

Die Indikationen von Natalizumab (schubförmig-remittierende MS) und Mitoxantron (sekundär-progredient bzw. progressiv-schubförmige MS) sind somit unterschiedlich und Patienten, die die Indikation für Tysabri erfüllen, kommen definitionsgemäß nicht für eine Therapie mit Ralenova in Frage und umgekehrt. Eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron bei Patienten mit schubförmig-remittierender MS würde einem Einsatz außerhalb der zugelassenen Indikation (Off-Label-Use) entsprechen: Zitat 6.

Stellungnahme:

Zitat 6 entspricht der Fachinformation von Ralenova® (Wirkstoff Mitoxantron). Das zugelassene Anwendungsgebiet lautet: „Ralenova ist indiziert für die Behandlung von nicht-rolstuhlpflichtigen Patienten mit sekundär-progredienter oder progressiv-schubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden.“ (Hervorhebung durch Bearbeiter)

Das Anwendungsgebiet von Natalizumab erstreckt sich u.a. auf „...Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT.“ (Hervorhebung durch Bearbeiter).

Hieraus ergibt sich, dass für Patienten mit hochaktiver schubförmiger MS, die durch eine bereits fortgeschrittenere Behinderung gekennzeichnet sind, auch Mitoxantron als Therapiealternative im Rahmen des Anwendungsgebietes erwogen werden kann.

Dies entspricht auch der Einschätzung der MSTKG 2006²⁰:

„Unter den jetzt vorliegenden Zulassungsbedingungen kann Natalizumab daher als Präparat der Eskalationstherapie bei schubförmig verlaufender MS ohne Zeichen der sekundären Progression, aber nicht ausreichendem Effekt einer Basistherapie mit IFN- β oder Glatirameracetat, angesehen werden. Bisher war nach den Empfehlungen der MSTKG allein Mitoxantron hierfür vorgesehen.

Bei Mitoxantron ist zu beachten, dass dieses Medikament ebenso mit einem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (Kardiomyopathie und Medikamenten-assoziierte Leukämie – auch vor Erreichen der kumulativen Grenzdosis) - unter oder nach der Therapie von 0,2 – 0,4 % behaftet ist.“

Sollte der Einwänder sich auf die Konsensus-Definitionen von Lublin et al. 1996 beziehen, in der die progressive-relapsing MS im Gegensatz zur relapsing-progressive MS als eigene, seltene Krankheitsform definiert wird, die von der relapsing-remitting MS als Verlaufsform abzugrenzen ist, so ist anzumerken, dass

- eine progressive-schubförmige MS als selbstständige Verlaufsform in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der MSTKG keine Erwähnung findet und in Deutschland kein gebräuchlicher, eigenständig, definierter Begriff ist
- die der Zulassung für Mitoxantron zugrunde liegende MIMS-Studie²¹ diesen Begriff anders verwendet als Lublin et al.. In der Studie werden die Definitionen von Lublin zwar vorgestellt, bei den Einschlusskriterien wird jedoch die progressive-relapsing MS nicht von der relapsing-remitting MS abgegrenzt sondern als sich

²⁰ Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen, Stand: September 2006, www.dmsg.de/dokumentearchiv/ist_stand_september_2006.doc.pdf [20.10.07]

²¹ [Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group \(MIMS\)](#), Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multi-centre trial, Lancet 2002, 360: 2018 - 25

verschlechternde Form der relapsing-remitting MS definiert: „*stepwise progression of disability between clinical relapses (progressive-relapsing MS also termed worsening relapsing - remitting MS) or gradual progression of disability with or without superimposed relapses (secondary progressive MS)*“

Beschluss:

Präzisierung der Formulierung:

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, bei denen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Interferon beta oder/und Glatirameracetat bestehen oder die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und für die für eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron unter Berücksichtigung seiner Zulassung und Risiken nicht geeignet sind. ~~in Frage kommt.~~

• Einwand (10):

„Der Einsatz von Natalizumab ist nur wirtschaftlich, wenn die Patienten folgende Krankheits- und Verlaufsmerkmale erfüllen:

- *Gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von McDonald et al. (immer einschl. eines positiven Liquorbefundes mit Nachweis oligoklonaler Banden und/oder eines erhöhten IgG-Indexes)*
- *Rasch fortschreitende, schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr*
- *Aktivitätszeichen im kranialen MRT: mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion oder signifikante Erhöhung von T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, wenige Monate zurückliegenden MRT-Aufnahme“*

Auch in diesem Absatz wird ohne wissenschaftliche Fundierung und entgegen der Fachinformation der zugelassene Indikationsbereich unzutreffend wiedergegeben und damit rechtswidrig eingeschränkt.

Im Risk-Benefit-Assessment wird ausdrücklich zwischen zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen unterschieden, deren medizinischer Bedarf nicht gedeckt ist: Zitat 3, Zitat 5, Zitat 4 auf Seite 30 und 31.

Die Daten, mit denen das CHMP seine Entscheidung begründet, werden im Entwurf nicht mit einbezogen.

Stellungnahme:

Zitat 3 ist die Zusammenfassung des Europäischen Beurteilungsberichtes für Tysabri.

Zitat 4 ist die „scientific discussion“ des Europäischen Beurteilungsberichtes für Tysabri.

Insbesondere wird auf das Risk-Benefit-Assessment auf Seite 30/31 verwiesen.

Zitat 5 ist die Information der „Roten Liste“ zu Tysabri.

Die Zulassung ist eine notwendige, aber noch nicht hinreichende Voraussetzung einer wirtschaftlichen Verordnung.

Im Risk-Benefit-Assessment der EMEA heißt es übersetzt:

„In der klinischen Realität gibt es Patienten mit anhaltend hoher Krankheitsaktivität, definiert durch eine große Zahl aktiver [cerebraler] Läsionen und häufige Schübe, für die keine angemessene Therapie zur Verfügung steht. Bei diesen Patienten besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit der Progression zu bleibender Behinderung mit den damit verbundenen Komplikationen und möglicherweise verkürzter Lebenserwartung. Wenn diese Patienten nicht ausreichend auf Interferone oder Glatirameracetat ansprechen bzw. diese Therapien kontraindiziert sind, ist der Schritt zur nächsten Stufe der Therapieeskalation relativ groß. Den Patienten kann dann nur Mitoxantron, immunsuppressive Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation angeboten werden. Diese Therapien haben ein bekanntes hohes Risiko für schwerwiegende und potenziell tödliche Nebenwirkungen (Kardiotoxizität, Leukämie und andere Krebserkrankungen, ernsthafte systemische Infektionen). Wenn diese Patienten nicht behandelt würden, würden sie schnell rollstuhlpflichtig werden. Für diese Patienten wird Tysabri als mögliche Therapieoption angesehen.“

Ein besonders hoher unbefriedigter medizinischer Bedarf besteht insbesondere bei zwei Patientengruppen:

- *Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon-beta Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen.*

Die für diese Patientengruppe relevanten Daten können von der Sentinel Studie abgeleitet werden. Die Patienten dieser Studie mussten zuvor mindestens ein Jahr mit Interferon behandelt sein (dies kann als vollständiger und angemessener Zyklus angesehen werden) und hierunter dennoch Krankheitsaktivität zeigen. Unglücklicherweise gibt es keine Daten zur Wirksamkeit einer Natalizumab-Monotherapie in dieser Patientengruppe, da das Design der Studie die zusätzliche Gabe von Natalizumab vorsah. Dennoch legen die Wirksamkeitsdaten insgesamt nahe, dass die Wirksamkeit hauptsächlich durch Natalizumab und nicht durch Interferon bedingt war, da Interferon zuvor per definitionem nicht ausreichend wirksam gewesen ist. Daher kann die Wirksamkeits-Datenbasis als ausreichend angesehen werden, eine Wirksamkeit bei Versagen einer Therapie mit Interferon zu belegen. Die andere potenzielle Alternative für den Wortlaut der Indikation in der Fachinformation (z.B. nach Versagen von Glatirameracetat) wird zwar durch die Studienpopulation der Sentinel Studie nicht repräsentiert, aus der klinischen Perspektive kann jedoch angenommen werden, dass Natalizumab wirksam sein wird. Es wird als problematisch erachtet zu fordern, dass Natalizumab erst gegeben werden kann, wenn alle verfügbaren Therapien der schubförmigen MS eingesetzt wurden, da alle diese Therapien nur eine moderate Wirksamkeit zeigen und dies einen erheblichen Zeitverlust bedeuten würde. In diesem Zeitraum könnten die Patienten bereits eine relevante, irreversible Progression erleben.

- *Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT*

des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren in jüngerer Zeit angefertigten MRT.

Zusätzlich zur Auswertung der ITT Population [der Affirm-Studie] wurde eine Post-hoc-Analyse einer Subgruppe von Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose vom Hersteller präsentiert. In dieser Subgruppe mit Patienten mit mindestens 2 Schüben und mindestens einer Gadolinium aufnehmenden Läsion führte Natalizumab im Verlauf von 2 Jahren zu einer Reduktion der jährlichen Schubrate um 81 % und einer Reduktion der Progression der Behinderung um 61 % gegenüber Placebo. Die Schubraten betragen 0,282 in der mit Natalizumab behandelten Gruppe (n=148) und 1,455 in der Placebo-Gruppe (n=61) (p<0,001). Das Risiko-Verhältnis für eine Behinderungsprogression betrug 0,36 (CI 0,17 – 0,76, p=0,008). Diese Daten bestätigten den Behandlungseffekt von Natalizumab in dieser Patientengruppe, und die Effektgröße unterstützt die zusätzliche Indikation für Patienten mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose.

Diese Subgruppen-Analyse sollte mit Vorsicht betrachtet werden, da keine Dokumentation der Schwere der Schübe, weder hinsichtlich des klinischen Verlaufes (mit neurologischem Defizit) noch zur Dauer bei Einschluss in die Studie, erfolgte. Vor dem Hintergrund der belegten Wirksamkeit von Natalizumab kann man jedoch annehmen, dass Natalizumab bei diesen Patienten wirksam sein wird. Aus klinischer Perspektive könnte Natalizumab in der Tat eine Alternative z. B. zu einer hochdosierten Interferon-Therapie bei diesen Patienten darstellen, um keine Zeit zu verlieren und die Zunahme einer Behinderung zu vermeiden.“

Diese Ausführungen machen deutlich, dass für die EMEA bei der Zulassung von Natalizumab ein Problem darin bestand, eine Patientengruppe zu definieren, bei der der Nutzen einer Behandlung mit Natalizumab die Risiken überwiegt. Für die Studienpopulationen der zulassungsrelevanten Studien wurden die Risiken als zu hoch eingeschätzt, so dass auf Post-hoc-Subgruppenanalysen und Analogieschlüsse zurückgegriffen werden musste. Keinesfalls hielt die EMEA eine allgemeine Zulassung für die MS als Firstline-Therapie für gerechtfertigt.

Mittlerweile sind zwei der drei zur Behandlung der MS verfügbaren Interferonpräparate auch zur Behandlung „nach einem ersten demyelisierenden Ereignis mit hohem Risiko für eine klinisch gesicherte MS“ zugelassen (Betaferon® seit 1.6.2006, Avonex® bereits

seit 2002). Die 2001 eingeführten und 2005 modifizierten neuen Diagnosekriterien nach McDonald et al. ermöglichen die Diagnose einer MS frühzeitiger zu stellen. Die Zulassung des dritten Interferonpräparates (Rebif®) wurde 2006 dementsprechend angepasst. Aktuelle Leitlinien betonen, möglichst frühzeitig mit einer immunmodulierenden Therapie mit Interferon oder Glatirameracetat zu beginnen.

Hieraus ergibt sich, dass frühzeitig diagnostizierte und immunmodulatorisch behandelte Patienten in Übereinstimmung mit der Zulassung von Natalizumab bereits nach dem zweiten entzündlichen Schub unabhängig von seiner Schwere und vom Grad der Behinderung mit Natalizumab behandelt werden könnten. Um möglichst Patienten mit hohem Progressionsrisiko zu identifizieren, fordert die Zulassung von Tysabri® zusätzlich das Vorhandensein von mindestens 9 T2-hyperintensiven Läsionen in der kranialen MRT oder mindestens einer Gadolinium anreichernden Läsion. Diese Kriterien basieren auf einer Studie von Barkhof et al.²², der 74 Patienten nach einem ersten Schub über 39 Monate nachverfolgte und feststellte, dass diese Kriterien jeweils mit 70 – 80%iger Wahrscheinlichkeit (positiver prädiktiver Vohersagewert) das Auftreten eines zweiten Schubes bei klinisch isoliertem Syndrom vorhersagen. Somit schließt die Anwendung dieser radiologischen Kriterien nicht aus, dass zu diesem frühen Zeitpunkt auch Patienten erfasst werden, die weniger schwerwiegende Verläufe haben. Aus diesem Grund wird unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit und Risiken eine weitere Einengung der Definition des Therapieversagens von Interferon vorgenommen, bevor Natalizumab eingesetzt werden sollte. Die deutlich teurere Therapie mit Natalizumab sollte erst eingesetzt werden, wenn ein Therapieversagen mit Interferon bzw. Glatirameracetat sehr wahrscheinlich ist.

Auf Basis einer Post-hoc-Subgruppenanalyse der Affirm-Studie hat die EMEA Natalizumab auch für die primäre Behandlung zugelassen. Ein Nutzen ist nach Bewertung der EMEA für die kleine Gruppe der rasch progredienten schweren Verläufe gegeben. Dabei heißt es im Beurteilungsbericht, dass Natalizumab bei diesen Patienten eine Alternative zu hochdosiertem Interferon darstellen könnte, um keine Zeit zu verlieren und eine Zunahme der Behinderung zu vermeiden. Diese Annahme ist jedoch durch vergleichende

²² F. Barkhof et al, Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis, in: Brain (1997) 120, 2059-2069

Studien nicht belegt. Ein indirekter Vergleich mit den Ergebnissen der Interferon-Studien, welcher aufgrund der Auswahl unterschiedlicher Studienkollektive und unterschiedlich definierter primärer Endpunkte nur eingeschränkt möglich ist, weist darauf hin, dass hinsichtlich des klinisch entscheidenden Parameters 'Behinderungsprogression' die Unterschiede möglicherweise nicht groß sind (s. Tabelle).

Studie	Endpunkt	Anzahl Pat.	Ausgangs-EDSS	Behinderungsprogression		Differenz	P-Wert
				Placebo	Komparator		
Natalizumab							
AFFIRM	2 Jahre Behinderungsprogression ¹ mind 12 Wochen anhaltend	942	0 - 5	29%	17%	12%	<0,001
Interferon beta							
MSCRG	2 Jahre Behinderungsprogression ² mind 24 Wochen anhaltend	301	1 - 3,5	25%	15%	10%	p=0,024
Interferon beta 44 Microg ⁴							
PRISMS	2 Jahre Behinderungsprogression ³ mind 12 Wochen anhaltend	560	0 - 5	39%	27%	12%	p=0,01

Angaben zu Interferon beta sind den Beurteilungsberichten der EMEA zu Avonex und Rebif entnommen

¹ Zunahme um mindestens 1 auf der EDSS Skala oder 1,5 bei einem Ausgangswert von 0

² Zunahme um mindestens 1 auf der EDSS Skala

³ Zunahme um mindestens 1 auf der EDSS Skala oder 0,5 bei einem Ausgangswert von 6 - 7

⁴ Hochdosis Gruppe (n=184)

Eine Veröffentlichung der amerikanischen Gesellschaft für Neurologie²³, die die NNT verschiedener Outcome-Parameter entsprechend publizierten 2-Jahres-Studien für Natalizumab, Glatirameracetat, Interferon gegenüber stellt, stützt diese Sichtweise:

²³ Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC, Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology, in: Neurology 2008; 71:766-773

Outcome	IFN beta-1b (250 µg qod)	IFN beta-1a (30 µg qw)	GA (20 mg qd)	IFN beta-1a (22 µg tw)	IFN beta-1a (44 µg tw)	Natalizumab (300 mg q4w)
Relapse count						
Annualized rate ^a	2 (2-5)	7 (4-100)	4 ^b	3 (2-5)	2 (2-5)	2 (1-6)
Relapse free (%)						
1 year	NR	NR	16 (5-∞) ^c	7 (4-16)	4 (3-8)	5 (4-7)
2 years ^d	7 (4-23)	9 (4-∞) ^e	15 (5-∞)	10 (5-51)	6 (4-11)	4 (3-5)
Progression free (%)						
13 (5-∞)	8 (4-38)	33 (7-∞)	12 (5-∞)	9 (5-53)	8 (5-17)	
T1 (Gd) lesion count						
Annualized rate	NR	1.4 ^b	0.09 ^f	0.11 ^g	0.11 ^g	0.91 ^b
No T2 active scans (%)	5 (3-11)	NR	NR	9 (6-26)	4 (3-7)	2 (2-3)
No T1 active scans (%)	NR	8 (4-70) ^f	14 (5-∞) ^g	4 (2-8) ^g	3 (2-6) ^g	4 (3-5)

*NNT values are rounded to the nearest integer (except for T1 (Gd) lesion counts); CIs are in parentheses.

^aNNT per year based on annualized rate over 2 years.

^bThe 95% CI of the differences in annualized relapse rate between Copaxone and placebo is (-0.02 to 0.31); therefore, the 95% CI of the NNT cannot be calculated, although the point estimate is 4.

^c9-month data.

^dApplies to "all subjects as randomized" analysis set. A total of 43% did not complete the study because of its early termination. NNT for the subset (57%) completing 2 years on study.

^eCalculated from the median.

^f12-month data.

NNT = number of patients needed to treat to obtain benefit; IFN = interferon; GA = glatiramer acetate; RRMS = relapsing-remitting multiple sclerosis; qod = every other day; qw = once weekly; qd = once daily; tw = three times weekly; q4w = once every 4 weeks; nr = not reported.

Ein zeitlich begrenzter Behandlungsversuch mit Interferon wäre demnach unter wirtschaftlichem Aspekt zumutbar. Dies gilt besonders vor dem Hintergrund, dass mit den 2001 eingeführten und 2005 modifizierten neuen Diagnosekriterien nach McDonald et al. die Diagnose einer MS frühzeitig gestellt werden kann.

Beschluss:

Statt „*rasch fortschreitend*“, welches wörtlich der Formulierung der Zulassung für die Primärtherapie entspricht, wird die Formulierung „*hochaktive, schubförmige MS*“ verwendet. Inhaltlich ergibt sich in Verbindung mit den nachfolgend genannten Kriterien keine Änderung: ~~Rasch fortschreitende~~, Hochaktive, schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr

• Einwand (11):

Nutzen ist für beide in der Zulassung genannten Patientengruppen nachgewiesen. Dazu Verweis auf die „Scientific Discussion“ der EMEA Zitat 4, S.21, S.30, S.31 sowie auf Zitate 8 und 10.

Die Daten, mit denen das CHMP seine Entscheidung begründet, werden im Entwurf nicht mit einbezogen.

Stellungnahme:

Zitat 4 ist die „Scientific Discussion“ des Europäischen Beurteilungsberichtes für Tysabri

Zitat 8 ist die Sentinel Studie

Zitat 10 ist eine Auswertung zur Lebensqualität der Patienten in der Sentinel und Affirm Studie

Nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin²⁴ ist der Nutzen für die genannten Patientengruppen nicht nachgewiesen, da beide Gruppen durch die Studienpopulationen der zulassungsrelevanten Studien nicht repräsentiert werden. Das NICE hat aus diesem Grund die Ergebnisse der Sentinel-Studie nicht in die Überlegungen zur Definition einer Patientengruppe mit einbezogen, welche bei vertretbaren Risiken von einer Natalizumab-Behandlung profitieren könnte. Die zugelassene Anwendung für Therapieversager unter Interferontherapie wurde vom NICE nicht als belegt angesehen (s. Zitat unten).

Wie bereits dargestellt, ist die Zulassung der EMEA als Kompromiss zwischen Überlegungen zum Nutzen und zu Risiken des Wirkstoffes zu verstehen, wobei post-hoc Subgruppen-Analysen und Analogieschlüsse einbezogen wurden (s. Einwand 11). Dies wird im Therapiehinweis im Abschnitt „Wirksamkeit“ wiedergegeben, die Ergebnisse der post-hoc-Subgruppenanalyse werden dort ebenfalls beschrieben. Im Abschnitt zur „wirtschaftlichen Verordnungsweise“ werden die zugelassenen Indikationen zusätzlich unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten im Vergleich zu anderen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten bewertet werden.

NICE²⁵:

“The Committee noted that there is no direct evidence about the clinical effectiveness of natalizumab monotherapy in the suboptimal therapy group [Therapieversagen unter Interferontherapie entsprechend Einschlusskriterien der Sentinel-Studie]. In addition, the clinical experts confirmed that, although natalizumab may be used in this situation, there

²⁴ laut Verfahrensordnung des G-BA ermittelt der G-BA den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin.

²⁵ National Institute for Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing -remitting multiple sclerosis, Issue date: August 2007, www.nice.org.uk/TA127 [20.10.07]

are no clinical study data to indicate how clinically effective it is in this group. The Committee therefore concluded that the clinical effectiveness of natalizumab in the suboptimal therapy group has not been fully established.”

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (12):

- *„Ein kraniales MRT nicht älter als 3 Monate muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab vorliegen.“*

Die Fachinformation ist nicht korrekt wiedergegeben: Ein aktuelles, kraniales MRT, gewöhnlich nicht älter als 3 Monate, sollte vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab vorliegen, Zitat 5.

Stellungnahme:

In Studien mit Natalizumab sind in Kombination mit anderen immunsuppressiven beziehungsweise immunmodulatorischen Substanzen drei Fälle einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) aufgetreten. Im Juli 2008 sind zwei weitere PML-Erkrankungen unter Therapie mit Natalizumab bekannt geworden.²⁶ Um im Verlauf der Natalizumab-Behandlung eine PML von der MS abgrenzen zu können, ist ein MRT als Ausgangsbefund für spätere Vergleiche erforderlich. Auch ansonsten bereitet die differenzialdiagnostische Einordnung des Krankheitsbildes Multiple Sklerose gelegentlich Schwierigkeiten.

Eine besondere Bedeutung kommt bei der Behandlung mit Natalizumab der Nutzen-Risiko-Abwägung zu. Die Anfertigung eines zeitnahen kranialen MRT vor Beginn der Natalizumab-Therapie gehört daher zu den obligatorischen Untersuchungen.

Beschluss:

Ein kraniales MRT, welches nicht älter als 3 Monate sein sollte, muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab vorliegen.

²⁶ European Medicines Agency, PRESS RELEASE European Medicines Agency update on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri Doc. Ref. EMEA/CHMP/424554/2008, 13.8.2008

- Einwand (13):

„Der Patient muss über mögliche Risiken aufgeklärt werden und in der Lage sein, eine Entscheidung im Sinne des „informed consent“ treffen zu können. Er muss den von der EMEA vorgeschriebenen Patientenpass ausgehändigt bekommen.“

Jede ärztliche Behandlung bedarf der rechtlich wirksamen Einwilligung des Patienten, für die wiederum der „Informed Consent“ regelmäßige Voraussetzung ist. Die Passage lässt sich nur so verstehen, dass der Arzt durch ein Winken mit dem Arzthaftungsrecht von der Verordnung von Tysabri abgeschreckt werden soll.

Stellungnahme:

Bei der Multiplen Sklerose handelt es sich um eine Hirnerkrankung, die häufig mit kognitiven Defiziten einhergeht (s. Zitate aus Leitlinien und Empfehlungen der Fachgesellschaften). Die Leitlinie des NICE empfiehlt deshalb ausdrücklich, bei der Kommunikation mit MS-Patienten sich immer der Möglichkeit bewusst zu sein, dass ein kognitives Defizit bestehen könnte. Die Natalizumab-Behandlung ist eine Therapie mit erhöhtem Risiko- und Nebenwirkungspotenzial. Daher ist es erforderlich, dass sich der verordnende Arzt vergewissert, ob der Patient kognitiv dazu in der Lage ist, die differenzierte Therapieentscheidung für Natalizumab im Sinne einer Nutzen-Risiko-Abwägung aufgrund eigenständiger vernünftiger Erwägungen nachzuvollziehen und mitzutragen.

Zitate Leitlinien, Fachgesellschaften:

Medical Advisory Board, National MS Society (2006)²⁷:

“Studies suggest that cognitive impairment may occur in up to 50 % of all MS patients although the prevalence has not been adequately determined by prospective, population-based studies.

²⁷ Medical Advisory Board, National MS Society. (2006), Assessment and Management of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis, Expert Opinion Paper (Treatment Recommendations for Physicians). (www.nationalmssociety.org/for-professionals/healthcare-professionals/publications/expert-opinion-papers/index.aspx)

MSTKG 2004²⁸:

“Störungen neuropsychologischer Leistungen sind bei MS in individuell sehr unterschiedlichem Ausmaß häufig anzutreffen. Aufmerksamkeits- und Gedächtnisfunktionen, exekutive Funktionen und visuokonstruktive Fähigkeiten sind oft stärker betroffen, implizite Fertigkeiten oder Sprache hingegen seltener. Eine Frequenz von 40 % und mehr wird berichtet.”

NICE 2003²⁹:

“About half of all people with MS experience cognitive losses. Indeed, MS is probably the commonest single cause of acquired severe cognitive loss in adults aged under 65 years. For example in the Oxfordshire audit, 12 of 150 individuals felt they had problems with concentration and 10 of 150 with thinking, and only 2 of 226 people present new cognitive problems over a nine month period of follow-up. In another community-based survey, 43 of 100 individuals had measurable cognitive losses 405 and in a third community study of 200 people, 46 % had measurable cognitive deficits with 34 % having impaired memory and 33 % impaired planning and other ‘frontal lobe functions’. Other studies have shown similar findings. The main implication is that all people, professional and otherwise, who interact with the person with MS should be aware at all times that cognitive loss may be present.”

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (14):

„Die Teilnahme an einer der durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) im Rahmen des Pharmakovigilanz-Planes vorgeschriebenen Anwendungsbeobachtungen zur Sicherheit von Natalizumab soll angestrebt werden (TYGRIS – ROW (Tysabri Global

²⁸ Henze T, Toyka KV, Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG) Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose, Nervenarzt 2004, 75:S1-S39

²⁹ NICE (National Institute for Clinical Excellence), Clinical Guideline 8, Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, 2003, www.nice.org.uk, Zugriff 25.6.08

Observational Program in Safety – Rest of World) oder TOP (Tysabri Observational Program)).“

TOP (Tysabri Observational Program) ist keine von der EMEA im Rahmen des Risiko-Management-Planes vorgeschriebene Anwendungsbeobachtung.

Stellungnahme:

Beide Anwendungsbeobachtungen sind Bestandteil des Pharmakovigilanz-Planes, den die EMEA aufgestellt hat, um weitere Informationen über bekannte und potenzielle Risiken der Natalizumab-Behandlung zu gewinnen. Sie wurden vom Hersteller geplant und durch die EMEA erweitert (z. B. Aufnahme der Beobachtung der Inzidenzen opportunistischer Infektionen).

Beschluss:

Präzisere Formulierung:

Die Teilnahme an einer ~~der durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) im Rahmen des Pharmakovigilanz-Planes vorgeschriebenen~~ im Pharmakovigilanz-Plan der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) vorgesehenen Anwendungsbeobachtungen zur Sicherheit von Natalizumab soll angestrebt werden (TYGRIS – ROW (Tysabri Global Observational Program in Safety – Rest of World) oder TOP (Tysabri Observational Program)).

• Einwand (15):

„Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Therapie zu beenden.“

Abweichung von der Fachinformation, richtig ist: Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Therapie **sorgfältig zu überdenken** (Zitat der Fachinformation).

Stellungnahme:

Der Einwänder zitiert den Wortlaut der Fachinformation korrekt.

Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit, ist die kostenintensive Therapie nach 6 Monaten nicht nur sorgfältig zu überdenken, sondern zu beenden, wenn keinerlei Effekte erkennbar sind.

Der Empfehlung der Fachinformation liegt zugrunde, dass in den zulassungsrelevanten Studien der Therapieeffekt von Natalizumab bereits frühzeitig nach Therapiebeginn erkennbar war.

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (16):

„Natalizumab erbrachte in der Schubbehandlung der Multiplen Sklerose keine schnellere Remission der Symptome als Placebo. Es ist daher für die Schubtherapie nicht geeignet und zugelassen. Für die Therapie chronisch progredienter Verlaufsformen ist Natalizumab ebenfalls nicht zugelassen.“

Weitgehend richtig – korrekt heißt es **akute** Schubbehandlung. Überflüssig, weil Natalizumab für die akute Schubbehandlung gar nicht zugelassen; die Frage stellt sich für den Vertragsarzt nicht, so dass ihn dieser Therapiehinweis nur unnötig verunsichern kann.

Stellungnahme:

Der Therapiehinweis soll den Vertragsarzt angesichts der unklaren Risiken einer Langzeitbehandlung mit Natalizumab eindringlich auf das eng umschriebene Anwendungsgebiet hinweisen. Dem Hinweis, dass es sich um die akute Schubbehandlung handelt, kann gefolgt werden.

Beschluss:

„Natalizumab erbrachte in der akuten Schubbehandlung der Multiplen Sklerose keine schnellere Remission der Symptome als Placebo.“

- Einwand (17):

„Die Zulassung von Natalizumab für die Behandlung des Morbus Crohn wurde von der EMEA am 19. Juli 07 aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung abgelehnt.“

Verunsichert Ärzte, weil es um eine gar nicht einschlägige Indikation geht. Hinweis darauf, dass die FDA im Gegensatz zur EMEA Natalizumab für diese Indikation zugelassen hat: Zitat 7.

Stellungnahme:

Zitat 7 ist eine Pressemitteilung der FDA über die erfolgte Zulassung von Natalizumab zur Therapie bestimmter Verlaufsformen des M. Crohn.

Die Information über die abgelehnte Zulassung durch die EMEA soll dem Vertragsarzt ebenfalls verdeutlichen, wie ernst die Risiken einer Natalizumab-Behandlung durch die EMEA eingeschätzt werden. Da dem G-BA bekannt ist, dass der Einsatz von Natalizumab bei M. Crohn zumindest in Krankenhäusern vorkommt, ist dieser Hinweis auch von praktischer Relevanz.

Beschluss:

Keine Änderung

Abschnitt: Kosten

- Einwand (18):

Bei Natalizumab sollte die Eskalationstherapie ergänzt werden um die „Primärtherapie, bei Patienten mit zugelassener Indikation“, wie im MSTKG-Papier 2006 beschrieben, Zitat 11.

Stellungnahme:

Zitat 11 sind die Therapieempfehlungen der Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG) zur Immunmodulatorischen Stufentherapie der Multiplen Sklerose, Stand: September 2006

Zum Einsatz von Natalizumab finden sich dort u.a. folgende Aussagen:

„Unter den jetzt vorliegenden Zulassungsbedingungen kann Tysabri daher als Präparat der Eskalationstherapie bei schubförmig verlaufender MS ohne Zeichen der sekundären Progression, aber nicht ausreichendem Effekt einer Basistherapie mit IFN- β oder Glatirameracetat, angesehen werden.“

„Der Einsatz von Tysabri als Primärtherapie bei Patienten mit mindestens zwei schweren Schüben pro Jahr sollte nur nach Rücksprache mit einem MS-Zentrum durchgeführt werden.“

Diese Therapieempfehlungen sehen folglich Natalizumab eher als Präparat der Eskalationstherapie und raten dem Vertragsarzt, die Indikation für eine Primärtherapie nicht selbstständig zu stellen.

Unabhängig hiervon verfolgt der Kostenvergleich nicht den Zweck, alle Zulassungsindikationen der aufgeführten Wirkstoffe darzustellen, sondern soll einen Preisvergleich ermöglichen.

Beschluss:

In Analogie zu bisherigen Therapiehinweisen wird vorgeschlagen die Spalte Indikation im Kostenvergleich zu streichen. Stattdessen werden wie im Therapiehinweis zu Azathioprin bei MS die Handelsnamen der Arzneimittel zu den jeweiligen Wirkstoffen genannt.

Abschnitt: Indikation

- Einwand (19):

„Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab soll eine höchstens drei Monate alte kraniale MRT-Aufnahme vorliegen.“

Siehe Einwand 13

Stellungnahme:

Da in diesem Abschnitt die wichtigsten Informationen zur Anwendung in den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechend der Fachinformation wiedergegeben werden, ist es sinnvoll, den Text der Fachinformation wörtlich zu übernehmen.

Beschluss:

Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab soll eine höchstens drei Monate alte kraniale MRT-Aufnahme vorliegen sollte eine aktuelle MRT-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als drei Monate).

• Einwand (20):

„Es ist vorgeschrieben, den Patienten einen speziellen Therapiepass auszuhändigen.“

Patientenpass, nicht: Therapiepass, Zitat 5.

Stellungnahme:

In der Fachinformation wird der Ausdruck Patientenpass verwendet. Dem Einwand kann gefolgt werden.

Beschluss:

Ersatz von „Therapiepass“ durch „Patientenpass“

Abschnitt: Wirksamkeit

• Einwand (21):

Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.

Wichtig erscheint hier noch der Hinweis, dass sich aus der absoluten Schubratenreduktion über ein Jahr eine NNT von 1,8 errechnet, kein Zitat.

Stellungnahme:

Die Berechnung der NNT für die absolute Schubratenreduktion durch den Einwänder ist rechnerisch korrekt. Da das Hauptziel der Behandlung der schubförmigen MS darin besteht, die Progression der Behinderung aufzuhalten, wird dies als klinisch relevantester Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit angesehen. Diese Ansicht wird auch von der EMA geteilt (s. Zitat unten). Aus diesem Grund werden nur für diesen Parameter die errechneten NNT angegeben.

“Efficacy has convincingly been demonstrated at the pre-specified 2-year clinical endpoints, including the clinically highly relevant impact on disability progression, which is the major goal of treatment of RRMS.”

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (22):

Zur Darstellung der AFFIRM-Studie:

Hier fehlt der Hinweis, dass eine Sensitivitätsanalyse des primären Endpunktes für die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 24 Wochen anhaltende Behinderung, eine relative Risikoreduktion von 54 % ergab, kein Zitat.

Stellungnahme:

In beiden zulassungsrelevanten Studien war die für mindestens 12 Wochen anhaltende Behinderungsprogression primärer Endpunkt.

In der Publikation der AFFIRM-Studie von Polman et al. findet sich der Hinweis, dass die Sensitivitätsanalyse der für mindestens 24 Wochen anhaltenden Behinderungsprogression eine signifikante relative Risikoreduktion um 54 % ergab.

In der Publikation der Sentinel-Studie wird ebenfalls als Sensitivitätsanalyse zusätzlich die für mindestens 24 Wochen anhaltende Behinderungsprogression ausgewertet. Hier fand sich eine relative Risikoreduktion um 18 %, die statistisch nicht signifikant war ($p = 0,17$).

Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt, um das Ergebnis des primären Endpunktes zusätzlich zu unterstützen.

In Therapiehinweisen werden nur die relevanten Ergebnisse von Studien dargestellt. Dies sind insbesondere die vorab definierten primären ggf. auch sekundären Endpunkte.

Würde hiervon abgewichen, müsste auch das statistisch nicht signifikante Ergebnis der Sensitivitätsanalyse der Sentinel-Studie dargestellt werden.

Beschluss:

Keine Änderung

• Einwand (23):

Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17.

Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risikoreduktion von 24 %, Zitat 8.

Stellungnahme:

Die relative Risikoreduktion kann zusätzlich aufgenommen werden.

Beschluss:

Ergänzung: *Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17 und einer relativen Risikoreduktion von 24 %.*

- Einwand (24): s. auch Einwand (3)

Erneuter Hinweis auf vorliegende 3-Jahres-Daten zur Behandlung mit Natalizumab und Aufnahme der Ergebnisse in den Therapiehinweis, Zitat 1.

Gewünscht wird etwa folgende Formulierung:

„Die Wirksamkeit von Natalizumab über einen Zeitraum von drei Jahren ist robust, es zeigt sich eine 68 – 81 % relative Reduktion der jährlichen Schubrate, eine 42 – 64 % relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression und signifikante Effekte in allen MRT Parametern (O’Connor et al). Natalizumab zeigte eine anhaltende Wirksamkeit über 3 Jahre, nach dem Therapie-Ende kehrte die Krankheitsaktivität nach 2-3 Monaten langsam wieder, es kam zu keinem “Rebound-Effekt” (O’Connor et al.).“

Stellungnahme:

s. Einwand 3, bei dem Zitat 1 handelt es sich nicht um eine Publikation, sondern um ein Poster. Die Ergebnisse dieser offenen Nachbeobachtungsphase der Affirm-Studie sind formal der Evidenzstufe IV zuzuordnen (Prospektive nicht vergleichende Kohortenstudie). Sofern die Ergebnisse solcher Studien als Publikation vorliegen, sind sie hinsichtlich der Sicherheit einer Substanz relevant. Hinsichtlich der Wirksamkeit können sie keine qualitativ hochwertigen Aussagen machen.

Beschluss:

Keine Änderung

Abschnitt: Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

- Einwand (25):

aktuelle Sicherheitsdaten aus TOUCH und TYGRIS sollen in den Therapiehinweis aufgenommen werden, Verweis auf Zitat 9.

Gewünscht wird etwa folgende Formulierung:

„Nach neuen Sicherheitsdaten von TOUCH und TYGRIS sind mit dem Stand vom 21.09.2007 insgesamt 26200 Patienten weltweit mit Natalizumab behandelt worden. Es traten keine neuen PML-Fälle auf (Panzara et al., 2007).“

Stellungnahme:

Zitat 9 ist ein Poster von Panzara et al., welches auf dem Europäischen ECTRIMS Kongress im Oktober 2007 vorgestellt wurde. Es werden Sicherheitsdaten der Anwendungsbeobachtungen TOUCH und TYGRIS und eines Schwangerschaftsregisters zum Stichtag 23.8.2007 berichtet.

Danach wurden bis dahin bei den 14.010 aufgenommenen Patienten der TOUCH-Studie (USA) und den 654 Patienten der TYGRIS-Studie keine Fälle von PML diagnostiziert. In der TOUCH-Studie befanden sich zu diesem Zeitpunkt nur 319 Patienten, die länger als 12 Monate mit Natalizumab behandelt wurden. Hierdurch wird bestätigt, dass die Erfahrungen in der Langzeittherapie weiterhin sehr begrenzt sind.

Die angegebene Gesamtzahl von 26.200 Patienten, die weltweit mit Natalizumab behandelt wurden, schließt offensichtlich ca. 11.000 Patienten ein, die nicht in der TOUCH- oder TYGRIS-Studie beobachtet wurden. Diese Patienten wurden nicht systematisch hinsichtlich einer PML oder anderer opportunistischer Infektionen beobachtet. Es kann somit allenfalls festgestellt werden, dass weltweit unter den 26.200 Anwendern von Natalizumab bis August 2007 keine neuen PML-Fälle bekannt geworden sind.

Eine Recherche vom 02.07.08 auf der Homepage der EMEA ergibt, dass noch keine Periodic Safety Update Reports zu Natalizumab dokumentiert sind. Auf der Homepage der FDA sind keine aktuellen Auswertungen des TOUCH- oder TYGRIS- Programms auffindbar. Über Medline werden ebenfalls keine relevanten Publikationen seit der letzten Literaturrecherche vom 12.10.07 identifiziert.

Somit lassen sich die Angaben des Einwänders lediglich durch ein Kongress-Poster verifizieren.

Zwischenzeitlich sind der EMEA laut Pressemitteilung vom 13.8. 2008 zwei weitere PML-Erkrankungen unter Natalizumab-Behandlung bekannt geworden. Bei den betroffenen Patienten wurde die Diagnose 14 und 17 Monate nach Beginn der Natalizumab-Therapie gestellt. Einer der beiden Patienten hatte zuvor keine anderen immunsuppressiven oder immunmodulierenden Therapien erhalten.

Die Notwendigkeit einer strengen Indikationsstellung wird hierdurch bekräftigt. Der Einwand des Herstellers erübrigt sich.

Beschluss:

Keine Änderung

Siegburg, den 16. Oktober 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
gem. § 91 SGB V

Hess

5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ueberstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekershaus Jägerstr. 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51603 Köln

Firma	Strasse	Ort
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

5.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schulte

Telefon:
02241 9388395

Telefax:
02241 938836

E-Mail:
monika.schulte@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MGS

Datum:
21. Januar 2008

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu „Natalizumab“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2008 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Natalizumab“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

20. Februar 2008

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von: AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Monika Schutte
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beige-fügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Muster		Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)	
		TI:	(Titel)	
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)	

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Natalizumab

Vom 17. Januar 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Januar 2008 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR

Wirkstoff: Natalizumab (z. B. Tysabri®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BA nz. j j j j, Nr. x x x vom t t . m m . j j j j, S. x x x x x

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Natalizumab über einen Behandlungszeitraum von zwei Jahren hinaus sind nicht bekannt. Vergleichsstudien zwischen Natalizumab und etablierten Basistherapeutika bei MS (Interferon beta, Glatirameracetat) bzw. Mitoxantron in der Eskalationstherapie liegen nicht vor.

Natalizumab hat wegen des Risikos der Entwicklung einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), einer opportunistischen Virusinfektion, welche gewöhnlich zum Tod oder zu einer schweren Behinderung führt, und anderen gravierenden unerwünschten Begleitwirkungen eine streng zu beachtende enge Zulassung erhalten.

Natalizumab ist ausschließlich für die Monotherapie zugelassen und nur zur Behandlung der hochaktiven, schubförmig remittierend verlaufenden Multiplen Sklerose (MS).

Es sind in jedem Einzelfall und über die gesamte Therapiedauer mögliche Risiken gegen den Nutzen einer Therapie mit Natalizumab abzuwägen. Bei unklaren Risiken und Wirkungen einer Langzeittherapie und vor dem Hintergrund, dass 10 % - 20 % der Patienten mit MS auch ohne immunmodulatorische Therapie einen günstigen Verlauf zeigen, muss die

Behandlung mit Natalizumab auf Patienten mit raschem, ungünstigem Verlauf beschränkt bleiben. Gesicherte Prognosekriterien sind nicht vorhanden.

Es sollten deshalb nur solche Patienten mit Natalizumab behandelt werden, die im Verlauf eines Jahres auf Interferon beta oder/und Glatirameracetat nicht ausreichend angesprochen haben und für die eine Eskalationstherapie mit Mitoxantron nicht in Frage kommt.

Der Einsatz von Natalizumab ist nur wirtschaftlich, wenn die Patienten folgende Krankheits- und Verlaufsmerkmale erfüllen:

- Gesicherte Diagnose einer MS nach den Kriterien von McDonald et al. (immer einschl. eines positiven Liquorbefundes mit Nachweis oligoklonaler Banden und/ oder eines erhöhten IgG-Indexes)
- Rasch fortschreitende, schubförmige MS mit mindestens zwei Schüben bei inkompletter Remission und resultierender Behinderungsprogression im vorangegangenen Jahr
- Aktivitätszeichen im kranialen MRT: mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion oder signifikante Erhöhung von T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, wenige Monate zurückliegenden MRT-Aufnahme

Weitere Voraussetzungen für die Anwendung sind:

- Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) in Zentren mit raschem Zugang zur MRT-Diagnostik erfolgen.
- Ein kraniales MRT nicht älter als 3 Monate muss vor Behandlungsbeginn mit Natalizumab vorliegen.
- Kein Anhalt für eine geschwächte Immunkompetenz, unauffälliges weißes Blutbild.
- Keine zusätzliche Einnahme von Immunsuppressiva oder anderen immunmodulatorisch wirkenden Arzneimitteln.

- Therapiemöglichkeiten zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen bei Applikation des Arzneimittels müssen zur Verfügung stehen.
- Der Patient muss über mögliche Risiken aufgeklärt werden und in der Lage sein, eine Entscheidung im Sinne des „informed consent“ treffen zu können. Er muss den von der EMEA vorgeschriebene Patientenpass ausgehändigt bekommen.

Die Teilnahme an einer der durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) im Rahmen des Pharmakovigilanz-Planes vorgeschriebenen Anwendungsbeobachtungen zur Sicherheit von Natalizumab soll angestrebt werden (TYGRIS – ROW (Tysabri Global Observational Program in Safety – Rest of World) oder TOP (Tysabri Observational Program)).

Bei immungeschwächten Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen ist die Therapie kontraindiziert.

Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Therapie zu beenden.

Natalizumab erbrachte in der Schubbehandlung der Multiplen Sklerose keine schnellere Remission der Symptome als Placebo. Es ist daher für die Schubtherapie nicht geeignet und zugelassen. Für die Therapie chronisch progredienter Verlaufsformen ist Natalizumab ebenfalls nicht zugelassen.

Natalizumab anwendende Ärzte sind verpflichtet, sich regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse zu Natalizumab zu informieren.

Die Zulassung von Natalizumab für die Behandlung des Morbus Crohn wurde von der EMA am 19. Juli 07 aufgrund einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung abgelehnt.

Kosten

Gegenüber einer verlaufsmodifizierenden Therapie der schubförmig remittierenden MS mit Interferon beta oder Glatirameracetat können sich die Kosten bis auf fast das Doppelte erhöhen.

Anwendungsgebiet in der MS-Erhaltungstherapie	Wirkstoff	Dosierung ¹	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Basistherapie	Glatirameracetat	20 mg/ 1 x tgl. s.c.	42,94 – 43,49 €	15.673,00 – 15.874,00 €
Basistherapie	IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	30 µg (= 6 Mio. I.E.)/ 1 x pro Woche i.m.	48,29 € - 52,71 €	17.626,00 € - 19.239,00 €
Basistherapie	IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	22 µg (= 6 Mio. I.E.)/ 3 x pro Woche s.c.	45,75 – 47,17 €	16.699,00 – 17.217,00 €
Basistherapie	IFN beta – 1a (CHO-Zellen)	44 µg (= 12 Mio. I.E.)/ 3 x pro Woche s.c.	57,50 – 58,10 €	20.987,00 – 21.206,00 €
Basistherapie	IFN beta – 1b (E.coli)	250 µg (= 8 Mio. I.E.)/ alle 2 Tage s.c.	46,14 – 49,89 €	16.841,00 – 18.210,00 €
Basistherapie, falls IFN-beta nicht möglich oder bisher stabiler Verlauf mit Azathioprin ²	Azathioprin	2 mg – 3 mg/ kg KG/ tgl. oral	bei 75 kg (=225 mg) ² : bis zu 4,50 €	bei 75 kg (=225 mg) ² : bis zu 1.642,00 €
Eskalationstherapie	Mitoxantron	12 mg/ m ² KO alle 3 Monate i.v.	1,68 - 2,08 m ² KO: bis zu 5,40 €	1,68 - 2,08 m ² KO: 1.969,00 €
Eskalationstherapie	Natalizumab	300 mg alle 4 Wochen i.v.	82,41 – 82,95 €	29.998,00 – 30.193,00 €

¹ Standard-Erhaltungsdosis

² Kostenberechnung auf Basis des Festbetrages, Therapiekosten der maximalen Dosierung

Indikation

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen zur Prävention von Schüben und zur Verlangsamung der Behinderungsprogression zugelassen:

- bei Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen Zyklus einer Interferon-beta-Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub unter Interferon beta gekommen sein **und** sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kraniellen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen.

oder

- bei Patienten mit rasch fortschreitender, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, **und** mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer früheren, in jüngerer Zeit angefertigten MRT.

Vor Beginn der Behandlung mit Natalizumab soll eine höchstens drei Monate alte kraniale MRT-Aufnahme vorliegen.

Die Diagnose einer MS muss nach den Kriterien von McDonald et al. gesichert sein.

Die Therapie muss von Fachärzten, die über ausreichende Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von Multipler Sklerose verfügen, eingeleitet und kontinuierlich überwacht werden (Fachärzte für Neurologie oder Nervenärzte). Der rasche Zugang zur kranialen MRT muss gewährleistet sein. Die Zusammenarbeit mit einem in der MRT-Diagnostik der MS erfahrenen Radiologen oder Neuroradiologen sollte angestrebt werden.

Es ist vorgeschrieben, den Patienten einen speziellen Therapiepass auszuhändigen.

Die vorherige Gabe von Immunsuppressiva (z. B. Mitoxantron, Cyclophosphamid, Azathioprin) kann zu einer anhaltenden Immunsuppression führen (auch wenn ihre Gabe bereits beendet wurde) und somit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer PML bedeuten. Der behandelnde Arzt hat sich daher vor Einleitung der Therapie mit Natalizumab zu vergewissern, dass diese Patienten nicht mehr immungeschwächt sind. Es gibt keine Daten dazu, ob eine wash-out-Phase das Risiko reduziert. Abhängig vom Immunsuppressivum, von

der Dauer der immunsuppressiven Therapie und Dringlichkeit der Indikation sollte eine wash-out-Pase von drei bis sechs Monaten in Betracht gezogen werden.

Der Immunstatus soll normalisiert sein, ein Blutbild mit normaler Leukozyten- und Lymphozyten-Zahl ist erforderlich. Akute oder chronisch rezidivierende Infektionen dürfen nicht vorliegen.

Ob eine wash-out-Phase vor Umstellung von Immunmodulatoren auf Natalizumab das Risiko für eine PML reduziert, ist unklar. Sofern keine Anzeichen relevanter behandlungsbedingter Auffälligkeiten, wie z. B. eine Neutropenie, vorliegen, können die Patienten direkt von Interferon beta oder Glatirameracetat auf Natalizumab umgestellt werden. Anzeichen behandlungsbedingter Auffälligkeiten müssen sich wieder normalisiert haben, bevor die Behandlung mit Natalizumab begonnen werden kann.

In klinischen MS-Studien der Phase III war die begleitende Behandlung von Schüben mit einer kurzzeitigen Gabe von Kortikosteroiden nicht mit einer erhöhten Infektionsrate assoziiert.

Die Gabe von Natalizumab ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegen Natalizumab oder einen der sonstigen Bestandteile,
- Progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie ,
- erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen,
- Kombination mit Interferon beta oder Glatirameracetat,
- Kombination mit anderen Immunsuppressiva
- bekannten aktiven Malignomen (Ausnahme: Basaliom),
- Kindern und Jugendlichen,
- Schwangeren, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Natalizumab wird alle vier Wochen in einer fixen Dosierung von 300 mg als Infusion gegeben. Für die Infusion werden 15 ml des Konzentrats mit 100 ml Kochsalzlösung verdünnt. Die Infusionsdauer darf eine Stunde nicht unterschreiten. Der Patient muss nach Infusionsende eine Stunde (ggf. mit über diesen Zeitraum belassenem i.v.-Zugang) nachbeobachtet werden. Als biologische Vorprobe sollte zumindest bei der ersten und besonders bei der

zweiten Applikation zunächst nur 1 ml der Infusionslösung infundiert werden, um dann den Patienten 15 Minuten auf eine Anaphylaxie hin zu beobachten. Möglichkeiten zur Therapie von Hypersensitivitäts- bzw. Anaphylaxie-Reaktionen müssen zur Verfügung stehen (z. B. i.v.-Antihistaminikum, i.v.-Glucocorticosteroid, i.v.-Adrenalin, Guedeltubus, Beatmungsbeutel).

⊗ Wirkungen

Bei Natalizumab handelt es sich um einen monoklonalen, humanisierten Antikörper, der spezifisch an das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin (Synonym: Very-Late-Antigen-4) bindet, einem Adhäsionsmolekül, das auf der Oberfläche von T-Lymphozyten exprimiert wird. Die Migration von Lymphozyten durch die Blut-Hirn-Schranke gilt als ein entscheidender früher Schritt bei der Entstehung von Läsionen im Rahmen der MS. Für diese Leukozytenwanderung ist eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf mononukleären Leukozyten sowie spezifischen Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand notwendig. Natalizumab unterbindet diese molekularen Interaktionen und verhindert dadurch die transendotheliale Migration von aktivierten T-Lymphozyten in entzündliches Parenchymgewebe.

Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkrankten Geweben und der Hemmung einer Rekrutierung von Immunzellen in entzündetem Gewebe.

Die pharmakokinetischen Daten zeigen bei einer 4-wöchentlichen Gabe von 300 mg Natalizumab eine 70- bis 80 %ige Sättigung der Alpha-4-Integrinmoleküle auf Leukozyten. Nach Absetzen sind noch bis zu etwa 12 Wochen nach der letztmaligen Gabe pharmakodynamische Wirkungen (z. B. eine erhöhte Lymphozytenzahl) nachzuweisen. Die Einleitung anderer Therapien in diesem Zeitraum ist zwangsläufig mit einer begleitenden Exposition gegenüber Natalizumab verbunden.

Wirksamkeit

Für die Zulassung wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Natalizumab in zwei großen multizentrischen randomisierten kontrollierten doppelblinden Phase-III-Studien geprüft. In beide Studien wurden Patienten mit schubförmig verlaufender MS aufgenommen, die mindestens einen Schub im Jahr zuvor erlebt hatten. Die Diagnose einer MS war nach den Kriterien von Mc Donald et al. gesichert. Im MRT lagen mit einer MS vereinbare radiologische Veränderungen vor. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter zwischen 18 und 55 Jahren und ein Score von 0 – 5 auf der „Expanded Disability Status Scale“ (EDSS). Ausschlusskriterien waren eine immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten sechs Monate, ein entzündlicher Schub oder Gabe von Glucocorticosteroiden in den letzten 50 Tagen sowie eine primär oder sekundär progressive Verlaufsform der MS.

Bei der AFFIRM-Studie (Polman et al.) handelte es sich um eine Natalizumab-Monotherapie-Studie mit Patienten, die innerhalb der letzten sechs Monate nicht mit Interferonen behandelt worden waren und auch insgesamt nicht länger als sechs Monate Interferone erhalten hatten. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert den Behandlungsarmen mit Natalizumab 300 mg (n = 627) bzw. Placebo (n = 315) alle vier Wochen zugeteilt.

Primäre Endpunkte waren die Schubrate nach einem Jahr und die Progression der Behinderung nach zwei Jahren, definiert als eine für mindestens 12 Wochen anhaltende Erhöhung um mindestens 1,0 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS $\geq 1,0$ oder eine Erhöhung um mindestens 1,5 auf der EDSS bei einem Ausgangs-EDSS = 0. Sekundäre Endpunkte waren der Anteil schubfreier Patienten sowie radiologische Veränderungen in der MRT.

Nach einem Jahr reduzierte sich die Schubrate unter Natalizumab signifikant auf 0,26 gegenüber 0,81 unter Placebo entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 68 %. Diese Verminderung der Schubrate setzte sich im zweiten Behandlungsjahr fort.

Nach zwei Jahren sank das Risiko einer Progression der Behinderung signifikant um 12 %. Während es unter Placebo bei 29 % der Patienten zu einer

Progression kam, waren es unter Natalizumab nur 17 %. Dies entspricht einer Number Needed to Treat (NNT) von 9 und einer relativen Risikoreduktion von 42 %.

Der Anteil schubfreier Patienten betrug unter Placebo 41 % und unter Natalizumab 67 %. Unter Natalizumab zeigten im MRT 97 % der Patienten keine Gadolinium anreichernden Läsionen, unter Placebo waren es 72 %. Das Ausbleiben neuer hyperintenser T2-Läsionen wurde bei 57 % der Patienten unter Natalizumab und bei 15 % unter Placebo beobachtet.

Post-hoc-Subgruppenanalysen ergaben in der kleinen Gruppe von Patienten mit weniger als neun hyperintensiven T2-Läsionen keine Veränderung der Progression der Behinderung.

In der Subgruppe von Patienten mit hochaktiver, schubförmig remittierender MS, definiert durch mindestens zwei Schübe im vorangegangenen Jahr und mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion, ergab sich eine jährliche Schubrate von 0,28 (n = 148) unter Natalizumab gegenüber 1,5 (n = 61) unter Placebo. Die relative Risikoreduktion für eine Behinderungsprogression betrug 64 %.

Die EMA bewertet das Vorgehen einer nachträglichen Subgruppenanalyse durchaus kritisch. Der Therapieeffekt in der Subgruppe der Patienten mit hochaktiver, schubförmig remittierender MS wurde jedoch als so hoch eingeschätzt, dass für diese Patientengruppe eine Zulassung auch ohne Vortherapie mit Immunmodulatoren erging.

Bei der SENTINEL-Studie (Rudick et al.) handelte es sich um eine Kombinationstherapie-Studie, in der Patienten, die trotz einer Behandlung mit Interferon beta mindestens einen Schub im vorangegangenen Jahr erlitten hatten, zusätzlich Natalizumab erhielten. Hierunter traten zwei Fälle einer PML auf, sodass aus Sicherheitsgründen eine Zulassung für diese Kombination nicht erfolgte.

Die Studie hatte die gleichen Endpunkte wie die AFFIRM-Studie.

Das Risiko einer Behinderungsprogression wurde nach zwei Jahren ebenfalls signifikant - jedoch weniger stark - um 6 % gesenkt. Während es unter Monotherapie mit Interferon beta bei 29 % der Patienten zu einer Progression

kam, waren es unter Natalizumab in Kombination mit Interferon beta nur 23 %. Dies entspricht einer NNT von 17.

Nach Einschätzung der EMEA ist der Anteil, den Natalizumab an diesem Ergebnis hat, nicht bestimmbar, da ein Natalizumab-Monotherapiearm in der Studie fehlte. Dennoch war dieses Studienergebnis Grundlage der Zulassung als Monotherapie für Patienten mit nur einem Schub im vorangegangenen Jahr unter Interferontherapie.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Natalizumab erhöht das Risiko für eine PML, einer opportunistischen Infektion des Gehirnes, welche gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod führt. Es handelt sich um eine seltene, rasch progrediente multifokale Demyelinisierungserkrankung des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Polyomavirus (JCV) verursacht wird. Die Infektion mit diesem Virus erfolgt zumeist bereits im Kindesalter, verläuft hier aber klinisch inapparent. Bei 20 % - 80 % aller gesunden Erwachsenen sind Antikörper gegen das JCV nachweisbar. Zum Ausbruch einer PML kann es bei immungeschwächten Patienten kommen, z. B. durch längerfristige Behandlung mit Methotrexat, Cyclophosphamid oder Azathioprin, längerfristige Therapie mit Immunsuppressiva nach Transplantation, aber auch bei einer HIV-Infektion oder malignen hämatologischen Erkrankungen.

In der SENTINEL-Studie traten zwei PML-Fälle bei MS-Patienten auf, die begleitend mehr als zwei Jahre mit Interferon beta behandelt worden waren; einer der Patienten verstarb. In einer anderen Studie entwickelte ein Patient mit Morbus Crohn, der immunsuppressiv behandelt worden war und eine damit assoziierte Lymphozytopenie aufwies, nach Behandlung mit Natalizumab ebenfalls eine PML und starb.

Obwohl jeder dieser PML-Fälle entweder bei Patienten mit begleitender Gabe von immunmodulierenden Substanzen oder mit Hinweisen auf eine Immunsuppression auftrat, sind die Erfahrungen zu begrenzt, um ein erhöhtes Risiko unter einer Natalizumab-Monotherapie auszuschließen. Weiterhin ist

unbekannt, welches Risiko bei einem Therapiezeitraum von mehr als zwei Jahren besteht.

Eine Nachuntersuchung (Yousry et al.) von 3116 Patienten, darunter ein Großteil der Teilnehmer aller MS-Studien, die im Schnitt 17,9 Monate Natalizumab erhalten hatten, ergab keine weiteren gesicherten Fälle einer PML. Anhand dieser Nachuntersuchung wird das Risiko für eine PML mit 1.0 per 1000 Patienten (95 % CI 0.2 - 2.8) bei 17,9 Monaten Natalizumab-Exposition angegeben.

Die Symptome einer PML können denen eines MS-Schubs ähneln. Bei neu auftretenden oder sich verschlechternden klinischen Symptomen ist deshalb eine eingehende neurologische Kontrolluntersuchung durch einen in der MS-Diagnostik und -Therapie erfahrenen Facharzt erforderlich. Dabei ist besonders auf die Entwicklung PML-assoziiertes neurologischer Ausfallssymptome zu achten, wie z. B. kognitive Störungen, Verhaltensänderungen, Aphasie, Apraxie und kortikale Blindheit. Ergibt sich der Verdacht auf eine sich entwickelnde PML, muss die Therapie mit Natalizumab unterbrochen werden, bis eine PML ausgeschlossen werden kann. Zur Diagnostik werden ein kraniales MRT und eine Liquorentnahme zum Nachweis von JCV-DNS mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) empfohlen.

Ob das Risiko auch für andere opportunistische Infektionen erhöht ist, ist unklar. In MS-Studien wurde über einen einzelnen Fall einer unkompliziert verlaufenden, durch *Cryptosporidium* ausgelösten Durchfallerkrankung berichtet. In klinischen Studien zum Morbus Crohn wurde über weitere opportunistische Infektionen berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Am Anfang der Markteinführung kam es zu einem tödlich verlaufenden Fall von Herpesenzephalitis.

Die biologischen Effekte einer Natalizumab-Behandlung sind bis drei Monate nach Beendigung der Therapie nachzuweisen. In diesem Zeitraum ist noch mit einem Risiko für opportunistische Infektionen zu rechnen.

Unter Natalizumab zeigten sich Hypersensitivitätsreaktionen einschließlich schwerer systemischer Reaktionen bei bis zu 4 % der Patienten. Bei weniger als 1 % der Patienten handelte es sich um anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Ereignisse. Die Überempfindlichkeitsreaktionen ereigneten sich

in der Regel während der Infusion oder in der ersten Stunde nach Infusionsende, vor allem bei der zweiten Natalizumab-Infusion. Eine ausgeprägte, verzögerte allergische Typ-III-Reaktion einige Tage nach Gabe der zweiten Natalizumab-Infusion ist nach Zulassung beschrieben worden.

Bei Hypersensitivitäts- oder Anaphylaxiereaktionen muss die Natalizumab-Therapie abgebrochen werden.

Während der zweijährigen klinischen Studien bildeten sich bei ca. 10 % der Patienten Antikörper gegen Natalizumab, bei ca. 6 % persistierend. Patienten mit persistierenden Antikörpern gegen Natalizumab zeigten einen signifikanten Rückgang der Wirksamkeit und ein erhöhtes Risiko für Hypersensitivitätsreaktionen. Besteht der Verdacht auf ein Therapieversagen, sollte eine Bestimmung der neutralisierenden Antikörper erfolgen. Angesichts einer möglicherweise herabgesetzten Wirksamkeit oder erhöhten Inzidenz für Überempfindlichkeitsreaktionen sollte die Behandlung bei Patienten, die persistierende Antikörper entwickeln, beendet werden.

Nebenwirkungen, für die unter Behandlung mit Natalizumab eine um 0,5 % höhere Inzidenz gegenüber Placebo berichtet wurde, waren Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Überempfindlichkeit, Urticaria, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Übelkeit, Arthralgie, Rigor, Fieber und Abgeschlagenheit.

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 17. Januar 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Natalizumab

vom 17. Januar 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	3
5.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	4

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 8. Februar 2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Natalizumab vereinbart und Mitglieder des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

In der Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 13. Dezember 2007 wurde der vorgelegte Entwurf des Therapiehinweises zu Natalizumab abschließend beraten und zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Natalizumab gemäß Anlage ergänzt.

3. **Verfahrensablauf**

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
35. Sitzung UA „Arzneimittel“	8. Februar 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Beratung des Erstentwurfes
45. Sitzung UA „Arzneimittel“	13. Dezember 2007	Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4. Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

4. **Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V**

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller	Udierstraße 73	53173 Bonn

Firma	Strasse	Ort
e.V. (BAH)		
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekerehaus Jägerstr. 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51603 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

5. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, Stand: 16.10. 2004, www.awmf-online.de [20.10.07]
2. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Avonex-H-C-102-N-94, Rev.10, published 29.8.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avonex/avonex.htm [20.10.07]
3. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Betaferon-H-C-081-II-41, IA-44, Rev.10, published 23.8.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/betaferon/betaferon.htm [20.10.07]
4. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Rebif-H-C-136-II-54, Rev.13, published 9.10.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rebif/rebif.htm [20.10.07]

5. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Tysabri-H-C-603-N-15, Rev.2, published 19.10.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm [20.10.07]
6. European Medicines Agency (EMA): Questions & Answers on Recommendation for Refusal of the Marketing Authorisation for Natalizumab, Doc. Ref. EMEA/310856/2007, 19.7.07 www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/31085607en.pdf [20.10.07]
7. Food and Drug Administration (FDA): Medical Review Natalizumab, www.fda.gov/cder/foi/label/2006/125104s015LBL.pdf [20.10.07]
8. Food and Drug Administration (FDA): Public Health Advisory: Suspended marketing of Tysabri (natalizumab), Date created: February 28, 2005, updated July, 2007, <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/natalizumab.htm> [20.10.07]
9. GlaxoSmithKline, Eisai: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC) Imurek®, Stand: März 2007
10. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr. et al.: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MC Council for Clinical Practice Guidelines, in: Neurology 2002; 58: 169 - 178, <http://www.neurology.org/cgi/content/full/58/2/169> [20.10.07]
11. Hartung H et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial, in: Lancet 2002; 360: 2018 - 2025
12. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring, in: Lancet Neurol. 2007, 6:431 - 41
13. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL: Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis, in: N Engl J Med 2005, 353:369 - 374
14. Krapf H et al.: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial, in: Neurology 2005; 65: 690 - 695

15. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kümpfel T: Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies, in: Arch Neurol. 2007, 64:1331 - 1333
16. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al., Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab, in: N Engl J Med 2005; 353:375 - 381
17. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al., A controlled Trial for Natalizumab in Relapsing Multiple Sklerosis, in: N Engl J Med 2003, 348: 15 - 23
18. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen, Stand: September 2006, www.dmsg.de/dokumentearchiv/ist_stand_september_2006.doc.pdf [20.10.07]
19. National Institute for Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing - remitting multiple sclerosis, Issue date: August 2007, www.nice.org.uk/TA127 [20.10.07]
20. Polmann CH, O'Connor PW, Havrdova E et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, in: N Engl J Med 2006, 354: 899 - 910
21. Ransohoff RM: Natalizumab for Multiple Sclerosis, in: N Engl J med 2007, 356:2622 - 2629
22. Rieckmann P, Toyka KV et al.: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose, Aktuelle Therapieempfehlungen, September 2006, in: Nervenarzt 2006, 77: 1506 - 1518
23. Rudick RA, Stuart WH, Calabrese PA et al.: Natalizumab plus Interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis, in: N Engl J Med 2006, 354: 911 - 923
24. Teva Pharma GmbH / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC) Copaxone®, Stand: Dezember 2006

25. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al.: Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease, in: N Engl J Med 2005, 353:362 - 368
26. Wiendl H, Weissert R, Limmroth V, Hohlfeld R.: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen, Immunspezifika: Natalizumab in Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, Hrsg. Brandt T, Dichgans J, Diener H-C, Kohlhammer Verlag 2007
27. Wyeth Pharma GmbH: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC) Ralenova®, Stand: Mai 2007
28. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al.: Evaluation of patients treated with natalizumab multifocal leukoencephalopathy, in: N Engl J med 2006, 354: 924 - 933

Siegburg, den 17. Januar 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

6. Literatur

1. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie: Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose, Stand: 16.10. 2004, www.awmf-online.de [20.10.07]
2. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Avonex-H-C-102-N-94, Rev.10, published 29.8.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/avonex/avonex.htm [20.10.07]
3. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Betaferon-H-C-081-II-41, IA-44, Rev.10, published 23.8.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/betaferon/betaferon.htm [20.10.07]
4. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Rebif-H-C-136-II-54, Rev.13, published 9.10.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rebif/rebif.htm [20.10.07]
5. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Tysabri-H-C-603-N-15, Rev.2, published 19.10.07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tysabri/tysabri.htm [20.10.07]
6. European Medicines Agency (EMA): Questions & Answers on Recommendation for Re-fusal of the Marketing Authorisation for Natalizumab, Doc. Ref. EMEA/310856/2007, 19.7.07 www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/31085607en.pdf [20.10.07]
7. European Medicines Agency (EMA): EMA concludes new advice to doctors and patients for Tysabri (natalizumab) needed, Doc. Ref. EMEA/CHMP/139489/2008, 20.3.08, www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/PR_Tysabri_13948908en.pdf [26.06.08]

8. European Medicines Agency, Press Release European Medicines Agency update on pro-gressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and Tysabri, Doc. Ref. EMEA/CHMP/424554/2008, 13.8.2008
9. Food and Drug Administration (FDA): Medical Review Natalizumab, www.fda.gov/cder/foi/label/2006/125104s015LBL.pdf [20.10.07]
10. Food and Drug Administration (FDA): Public Health Advisory: Suspended marketing of Tysabri (natalizumab), Date created: February 28, 2005, updated July, 2007, <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/natalizumab.htm> [20.10.07]
11. GlaxoSmithKline, Eisai: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC) Imu-rek®, Stand: März 2007
12. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, Jr. et al.: Disease modifying therapies in multiple sclerosis: Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MC Council for Clinical Practice Guidelines, in: *Neurology* 2002; 58: 169 - 178, <http://www.neurology.org/cgi/content/full/58/2/169> [20.10.07]
13. Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC, Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology sclerosis (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology, in: *Neurology* 2008; 71:766-773
14. Hartung H et al.: Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial, in: *Lancet* 2002; 360: 2018 - 2025
15. Kappos L, Bates D, Hartung HP, Havrdova E, Miller D, Polman CH: Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring, in: *Lancet Neurol.* 2007, 6:431 - 41
16. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL: Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Complicating Treatment with Natalizumab and Interferon Beta-1a for Multiple Sclerosis, in: *N Engl J Med* 2005, 353:369 - 374
17. Krapf H et al.: Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial, in: *Neurology* 2005; 65: 690 - 695

18. Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, Hoffmann LA, Hohlfeld R, Kümpfel T: Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies, in: Arch Neurol. 2007, 64:1331 - 1333
19. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, et al., Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab, in: N Engl J Med 2005; 353:375 - 381
20. Medical Advisory Board, National MS Society, Changing Therapy in Relapsing Multiple Sclerosis: Considerations and Recommendations of a Task Force of the National Multiple Sclerosis Society, Expert Opinion Paper (Treatment Recommendations for Physicians) 2004, www.nationalMSSociety.org/pdf/forpros/Exp_ChangTherapy.pdf [2.7.2008]
21. Medical Advisory Board, National MS Society, Patient Access to Tysabri®, Expert Opinion Paper (Treatment Recommendations for Physicians) 2008, www.nationalmssociety.org/for-professionals/healthcare-professionals/publications/expert-opinion-papers/index.aspx [2.7.2008]
22. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al., A controlled Trial for Natalizumab in Relapsing Multiple Sklerosis, in: N Engl J Med 2003, 348: 15 - 23
23. Mullen et al., Melanoma Complicating Treatment with Natalizumab for Multiple Sclerosis, in: N Engl J Med 2008, 358: 647 –48
24. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklerose. Aktuelle Therapieempfehlungen, Stand: September 2006, www.dmsg.de/dokumentearchiv/ist_stand_september_2006.doc.pdf [20.10.07]
25. National Institute for Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 127 Natalizumab for the treatment of adults with highly active relapsing - remitting multiple sclerosis, Issue date: August 2007, www.nice.org.uk/TA127 [20.10.07]
26. Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT, et al. Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study, in: Ann Neurol 2004; 56:303–306
27. Polmann CH, O`Connor PW, Havrdova E et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis, in: N Engl J Med 2006, 354: 899 - 910

28. Ransohoff RM: Natalizumab for Multiple Sclerosis, in: N Engl J Mmed 2007, 356:2622 - 2629
29. Rieckmann P, Toyka KV et al.: Immunmodulatorische Stufentherapie der Multiplen Sklero-se, Aktuelle Therapieempfehlungen, September 2006, in: Nervenarzt 2006, 77: 1506 - 1518
30. Rudick RA, Stuart WH, Calabrese PA et al.: Natalizumab plus Interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis, in: N Engl J Med 2006, 354: 911 - 923
31. Teva Pharma GmbH / Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC) Copaxone®, Stand: Dezember 2006
32. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R et al.: Brief Report: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Natalizumab Therapy for Crohn's Disease, in: N Engl J Med 2005, 353:362 - 368
33. Wiendl H, Weissert R, Limmroth V, Hohlfeld R.: Multiple Sklerose und andere demyelinisierende Erkrankungen, Immunspezifika: Natalizumab in Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen, Hrsg. Brandt T, Dichgans J, Diener H-C, Kohlhammer Verlag 2007
34. Wyeth Pharma GmbH: Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC) Raleno-va®, Stand: Mai 2007
35. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C et al.: Evaluation of patients treated with natalizumab multifocal leukoencephalopathy, in: N Engl J Med 2006, 354: 924 – 933