

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:

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

☒ 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 EMEA 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