



Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (121108), uppdaterat av Anders Svenningsson (160510), reviderat 160516, 191127

Läkemedel: Tysabri (natalizumab)

Datum för godkännande inom EU: 2006-06-27

SMSS rekommendation till användning:

Skovvis MS med medelhög-hög inflammatorisk aktivitet

Skovvis MS med inflammatorisk aktivitet trots annan sjukdomsmodifierande behandling

Man bör inför insättning beakta JC-virus status. Risken för PML ökar över tid vid förekomst av positiv JC-virus serologi vilket begränsar möjligheten till fortsatt behandling efter två år.

Dosering:

300 mg iv var 4:e-6:e vecka.

Administrering:

Under de tre första infusionerna kontrolleras blodtryck, puls och allmäntillstånd före infusion samt därefter vid behov. Vid följande infusioner kan kontroller ske vid behov. Patienten kvarstannar för övervakning 60 minuter efter avslutad infusion under de 3 första behandlingstillfällena, därefter enbart i händelse av oklar eller kraftig infusionsreaktion.

Bakgrund:

Natalizumab är den första registrerade monoklonala antikroppen med MS-indikation. Effekten förmedlas genom att antikroppen binder till adhesionsmolekylen VLA-4 på lymfocyternas cellyta och blockerar dess bindning till adhesionsmolekylen VCAM-1 på kärlendotel i CNS. Därmed förhindras passagen av lymfocyter över blod-hjärn barriären. På det viset blockeras nästan fullständigt nya inflammationer i CNS vid MS.

Klinisk effekt:

Två kontrollerade randomiserade studier har påvisat en positiv effekt vid skovvis förlöpande MS som ter sig avsevärt bättre än den som erhållits med interferon beta eller glatirameracetat även om formell jämförelse med övriga preparat saknas (1, 2). Skovreduktionen av natalizumab gentemot placebo var 65-70%, reduktionen av antal patienter som nådde 12 veckors bestående progression (EDSS) var 42% och för 24 veckor 54%, och effekten på magnetkameraparametrar visade en reduktion av kontrastladdande

T1 lesioner på 92 %, 83% färre nya T2 lesioner, och 71% färre nya T1 lesioner jämfört med placebo. No evidence of disease activity (NEDA) uppnåddes av 37% jämfört med 8% i placebogrupperna.

Biverkningar:

Läkemedlet tolereras vanligtvis mycket väl. De vanligaste biverkningarna är relaterade till fr.a. de första infusionerna: huvudvärk, trötthet samt lättare infusionsreaktioner (influenzaliknande).

Lättare allergiska reaktioner har rapporterats i en frekvens på mindre än 5%, anafylaktoida reaktioner i mindre än 1%. Störst risk för allergiska reaktioner föreligger vid andra infusionen. Allergiska reaktioner under infusionen är kraftigt kopplat till utvecklandet av "anti-drug antibodies" (ADA) mot Natalizumab. Vid måttligt – svår allergisk reaktion (svullnad av slemhinnor/Quincke ödem, andningspåverkan, påverkat allmäntillstånd och BT/puls) är vidare behandling med natalizumab kontraindicerad.

ADA eller neutraliserande antikroppar (NAB:ar) vid något tillfälle har noterats i < 5 %. Dessa är i de flesta fall reversibla. Ett positivt ADA prov skall verifieras med ny provtagning efter 4 eller 8 veckor (provet skall tas direkt innan en infusion för att minimera interaktion med läkemedel i patientprovet).

Remisser för att mäta ADA och mer information finns att hämta på Karolinska Institutets hemsida: <http://ki.se/cns/ada-lab-kicmm>

PML:

Behandling med natalizumab innebär att immunsystemets normala övervakning av CNS blockeras, vilket är orsaken till den kraftigt ökade risken att utveckla den opportunistiska infektionen progressiv multifokal leukencefalopati (PML) som orsakas av John Cunningham viruset (JCV). Över 800 fall av PML finns rapporterade i världen per nov 2019 och 9 fall av dessa har uppträtt i Sverige. Mortaliteten ligger på strax över 20% och risken för svåra bestående funktionsnedsättningar är stor. Tidig upptäckt PML, fr.a. med MRI innan kliniska symtom uppträtt, är förenat med bättre prognos. Man kan sedan 2011 serologiskt testa om patienten är bärare av JCV, vilket är den viktigaste markören för PML-risk. Antikropps-nivån mot JCV uttrycks i ett index och risken för PML ökar med ökande JCV index. Det finns data som talar för att PML-risken hos individer som är bärare av JCV minskar avsevärt om infusionsintervallet ökas till 6 veckor (3). Data baseras på retrospektiv registeranalys och det finns ännu endast en publicerad studie som stödjer detta på ett övertygande vis. Studien differentierar inte heller mellan olika JCV-index nivåer, vilket tidigare visat vara den starkaste prediktorn för PML-risk. Man bör därför tolka dessa data med försiktighet och även fortsättningsvis följa den riskstratifieringsmodell som baseras på JCV-index.

Mera detaljerade algoritmer för hur man gör individuella riskbedömningar samt behandling vid misstanke på PML finns i dokumenten *PML riksstratifiering och behandling vid natalizumab-behandling* på denna hemsida.

Kontraindikationer och försiktighet:

Vid JCV-index > 0,9 bör behandling med natalizumab ske endast i undantagsfall och inte som långtidsbehandling. Om behandling ges vid dessa tillfällen bör infusionsintervallet vara 6 veckor (se ovan).

Tidigare immunosuppressiv behandling och positiv JCV serologi, oavsett JCV index nivå ökar risken för PML avsevärt.

Behandling skall inte ges under pågående infektion som påverkar allmäntillståndet. Vid annan pågående långvarig immunosuppressiv behandling bör natalizumab undvikas.

Rebound

Vid utsättning av natalizumab behandling föreligger en risk för så kallad rebound effekt i den inflammatoriska aktiviteten. Detta innebär att sjukdomsaktiviteten återkommer efter 2-6 månader men i en aggressivare form än innan natalizumab behandlingen påbörjades. Klinisk erfarenhet och flera mindre observationsstudier och fallrapporter har tydliggjort att detta inte är en obetydlig risk vid utsättning av natalizumab, även efter lång tids inflammationsfrihet under natalizumab behandling och gäller även i högre åldersgrupper (4). Man skall noga övervaka patienter som avslutar natalizumab behandling. Längre behandlingsuppehåll utan insättning av annan effektiv terapi än 2 månader avråds därför starkt mot.

Graviditet och amning:

Det finns inte beskrivet teratogena effekter av natalizumab. Behandling med natalizumab bör undvikas under graviditet och amning men det finns beskrivet situationer där patienter har behandlats även under graviditetens sista trimester med natalizumab och det finns då ökad risk för hematologisk påverkan hos fostret med anemi och trombocytopeni (5). Eftersom det finns en relativt stor risk för återfall i inflammatorisk aktivitet vid längre uppehåll med natalizumab praktiserar numera på många håll principen att patienten får stå kvar på natalizumab tills graviditet är konstaterad varefter läkemedlet sätts ut. Detta förefaller hittills inte lett till graviditetskomplikationer men antalet patienter som genomfört denna strategi är fortfarande relativt lågt och ingen systematisk uppföljning har gjorts.

Interaktioner: Det föreligger inga kända interaktioner mellan natalizumab och andra läkemedel annat än det som kan hänföras till dess effekter på immunsystemet. Halveringstiden för natalizumab ligger på cirka 15 dagar.

Monitorering: Särskilda överväganden, för övrigt se checklista.

Personer som är JCV-negativa eller står kvar på behandling vid lågt JCV-index (<0,9) följs med JCV serologi var 6:e månad. Även tätare kontroller av JCV-index kan övervägas om index varierar med värden ovan 0,9. Ökning av JCV-index till över 1,5 indikerar en ökad PML-risk och därmed skäl till ny omprovning av att byta behandlingsregim.

Washout vid byte till natalizumab: Ingen washout tillämpas inför byte till natalizumab. Vid övergång från teriflunomid rekommenderas dock att en forcerad elimination med kolestyramin eller aktivt kol genomförs.

Washout vid byte från natalizumab: Generellt tillämpas ingen washout vid byte från natalizumab till annat läkemedel. Vid positiv JCV serologi måste risken för rebound vägas mot risken för PML vid byte till behandling som leder till långvarig immunosuppression, särskilt om den innefattar långvarig depletion av T-lymfocyter (alemtuzumab, cladribin, AHSCT). Man bör som regel inte vänta mer än tre månader innan start av sådan

behandling och under wash-out perioden säkerställa att PML inte föreligger. MRI i samband med bytet och 3 månader efter bytet rekommenderas för att tidigt kunna identifiera PML.

Referenser

1. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911-23.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):899-910.
3. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019;93(15):e1452-e62.
4. Fagius J, Feresiadou A, Larsson EM, Burman J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;12:82-7.
5. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol.* 2014;71(7):891-5.