



Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (121108), uppdaterat av Anders Svenningsson (160510), reviderat 160516, 191127, 230915

Läkemedel: Tysabri (natalizumab)

Datum för godkännande inom EU: 2006-06-27 (iv) och 2021-03-26 (sc)

SMSS rekommendation till användning:

Aktiv skovvis MS

Exempel på lämpliga patienter

- Skovvis MS med inflammatorisk aktivitet trots annan sjukdomsmodifierande behandling.
- Högaktiv MS där snabbt tillslag är önskvärt t ex i väntan på autolog blodstamcellstransplantation.
- Vid övergång från fingolimod till annan sjukdomsmodifierande behandling finns risk för rebound fenomen (se fingolimod rekommendationer, har inte rapporterats vid byte från andra S1P-receptor modulerare). till annan högeffektiv sjukdomsmodifierande behandling som ges med långa behandlingsintervall (t.ex. alemtuzumab, kladribin, rituximab och ocrelizumab) kan kortvarig natalizumab behandling på 3-4 månader övervägas för att undvika uppträdande av ny sjukdomsaktivitet när auto-reaktiva lymfocyter frisätts från lymfkörtlarna
- Som initial behandling för patienter som behöver vaccineras innan påbörjande av anti-CD20 och fingolimod behandling vilka båda kan försvaga vaccinationssvaret. Detta kan göras upp till 6 månader även vid förhöjt JCV-index.

Man bör inför insättning kontrollera JC-virus antikroppsstatus (JCV-index) men behöver inte vänta på svar innan första dosen ges om det är angeläget med att påbörja behandling snabbt. Risken för PML ökar över tid vid förekomst av positiv JC-virus serologi vilket begränsar möjligheten till fortsatt behandling över ett år.

Dosering:

300 mg iv eller sc var 4 - 6:e vecka. En randomiserad studie mellan 4- och 6-veckors infusionsintervall visade dock en lätt ökning av antalet T2-lesioner i 6-veckors gruppen, möjligtvis orsakad av en oväntat låg aktivitet i 4-veckors gruppen (1). Ett flertal observationsstudier har inte visat skillnad i effekt mellan 4 och 6 veckors doseringsintervall. Däremot föreligger en relativ risk-reduktion för PML på ca 90% vid natalizumab givet med 6-veckorsintervall (2)

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.

För sc administrering bör de första behandlingarna ske på mottagningen där patienten får sin behandling med samma kontroller som ovan. Varje spruta innehåller 150 mg, två sprutor ges direkt efter varandra vid varje behandling. Vid byte från iv till sc administrering krävs ingen ytterligare övervakning efter injektionerna. Fortsatta injektioner kan ske vid annan vårdinrättning t.ex. vårdcentral, om detta föredras av patienten. Efter instruktioner från MS sjuksköterska kan behandlingen även ges av patient eller anhörig förutsatt att

- Patienter är stabilt JCV-negativ eller har JCV-index < 0,9
- Test för JCV-antikropp index tas var 6:e månad
- Är informerad om att intervallet mellan injektionerna skall vara 4-6 veckor och att ett längre intervall ökar risken för behandlingssvikt och rebound.
- Kontaktar MS/neurologienhet vid nya eller försämring av neurologiska symtom
- Patienten kontaktar sin behandlande enhet i händelse av infektion med allmänpåverkan vid injektionstidpunkten

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. Farmakokinetiska studier visar på identisk farmakokinetik mellan iv och sc beredning.

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 (3, 4). 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 placebogruppen.

Biverkningar:

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

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). Prov för ADA tas endast vid kraftig infusionsreaktion eller behandlingssvikt.

Prov för ADA skickas numera till Wieslab, remiss kan laddas ner på: [ADA-remiss Wieslab](#)

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 1000 fall av PML fanns rapporterade i världen 2021 (5) och 9 fall av dessa har uppträtt i Sverige (6). 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 minskas om infusionsintervallet ökas till 6 veckor (2). 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 riskstratifiering och behandling vid natalizumab-behandling* på denna hemsida.

Kontraindikationer och försiktighet:

Tidigare allergisk reaktion av natalizumab behandling.

Vid JCV-index > 1,5 vid påbörjande av behandling är maximal behandlingstid 1 år. För patient som står på natalizumab och konvertering sker till JCV > 1,5 bör byte till annan behandling ske snarast.

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 (7). Man skall noga övervaka patienter som avslutar natalizumab behandling. Längre behandlingsuppehåll utan insättning av annan effektiv terapi än 6 veckor avråds därför starkt mot.

Graviditet och amning:

Behandling med natalizumab under graviditet kan övervägas efter en risk-benefit analys. Det finns stora risker för rebound-fenomen under och i postpartala fasen (8, 9) vid utsättning av natalizumab innan graviditet. Numera praktiserar därför på många håll principen att patienten får stå kvar på natalizumab tills graviditet är konstaterad varefter läkemedlet sätts ut. Då natalizumab är en IgG1 antikropp så passerar den inte blod-placentabariären under den första trimestern men blir aktivt transporterad från andra och under tredje trimestern. Man har inte sett en högre risk för malformation vid behandling med natalizumab vid exponering under första trimestern (9). Det finns emellertid en ökad risk för hematologisk påverkan hos fostret med anemi och trombocytopeni vid behandling in till sista trimestern (10). Viktigt är att patienten efter förlossningen återinsätts tidigt på natalizumab för att förhindra postpartala skov. Om patienten JCV serokonverterat eller index ökat >0,9 så bör annan effektiv sjukdomsmodifierande behandling väljas.

Natalizumab passerar in till bröstmjölken så amning har hittills inte varit rekommenderat. Då natalizumab är en IgG1 antikropp så borde det inte kunna tas upp av barnets mag-tarmkanalen efter fullgången graviditet så amning skulle teoretiskt kunna tillåtas. Då det saknas konklusiva data rörande säkerhet under amning avråds tills vidare från amning under natalizumabbehandling.

Förslag på behandlingsstrategier inför graviditet:

1) Byte till intravenös anti-CD20 behandling inför planerade graviditeter är sannolikt bästa sättet att skydda patienten från återkomst av sjukdomsaktivitet. I en svensk cohort fann man att risken för skov postpartum var lika hög som innan graviditet för patienter som behandlades med RTX inför grav (8).

2) Fortsätta behandling med natalizumab fram till och med vecka 30 av 40 graviditetsveckor om graviditet konstateras under pågående natalizumab behandling. Hematologisk påverkan har setts framför allt hos barn som exponerades för natalizumab under slutet av graviditeten (11). Vid behandling under graviditet föreslås att doseringsintervallet ökas till 8 veckor. Viktigt är att patienten efter förlossningen återinsätts så tidigt som möjligt på natalizumab för att förhindra postpartala skov.

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 att byta behandlingsregim.

Vid sc administrering utanför behandlande neurologmottagning är det av största vikt att patienten kommer för att lämna prov för JCV-serologi var 6:e månad hos MS-sköterska. Pat måste instrueras att under inga omständigheter förlänga intervallet mellan två behandlingar över 6 veckor för att inte riskera inflammatorisk reboundaktivitet.

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, kladribin, AHST). Man bör som regel inte vänta mer än 6 veckor 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. Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-19.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, et al. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(4):e14764.

6. Kagstrom S, Falt A, Berglund A, Piehl F, Olsson T, Lycke J. Reduction of the risk of PML in natalizumab treated MS patients in Sweden: An effect of improved PML risk surveillance. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102842.
7. 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.
8. Razaz N, Piehl F, Frisell T, Langer-Gould AM, McKay KA, Fink K. Disease activity in pregnancy and postpartum in women with MS who suspended rituximab and natalizumab. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(6).
9. Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology*. 2018;90(10):e832-e9.
10. 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.
11. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019;19(2):106-14.