



Ansvarig för dokumentet: Anders Svenningsson (121108), uppdaterat av Anders Svenningsson (160510), reviderat 160516, 191127, 230915, 241118

Läkemedel: Tysabri®, Tyruko® (natalizumab)

Datum för godkännande inom EU: 2006-06-27 (Tysabri iv), 2021-03-26 (Tysabri sc) samt 2023-09-22 (Tyruko)

SMSS rekommendation till användning:

Aktiv skovvis MS

Exempel på lämpliga patienter

- Skovvis MS med inflammatorisk aktivitet vid debut eller trots annan sjukdomsmodifierande behandling.
- Högaktiv MS där snabbt tillslag är önskvärt t ex i väntan på autolog blodstamcellstransplantation eller innan start av anti-CD20 behandling.
- Vid övergång från fingolimod till 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 (rebound fenomen). Liknande aktivitet har hittills inte setts för övriga S1P receptor modulerare men kan inte helt uteslutas.
- Som initial behandling för patienter som behöver vaccineras innan påbörjande av anti-CD20 och fingolimod behandling vilka båda kan försvaga vaccinationssvaret (gäller inte i samma utsträckning övriga S1P receptor modulerare). 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 med index >0,9 vilket begränsar möjligheten till fortsatt behandling över ett år.

Dosering:

300 mg iv eller sc var 4:e vecka. En randomiserad studie mellan 4- och 6-veckors infusionsintervall visade en lätt icke signifikant ökning av antalet T2-lesioner i 6-veckors gruppen (1). Ett flertal observationsstudier har dock inte visat skillnad i effekt mellan 4 och 6 veckors doseringsintervall för intravenös administration. Däremot rapporterades en relativ risk-reduktion för PML på ca 90% vid natalizumab givet med 6-veckorsintervall (2). 6-veckors infusionsintervall bedöms därför kunna praktiseras i de flesta fall hos patienter som varit stabila en längre tid på 4-veckors intervall.

Farmakokinetiska studier visar att sc och iv administrering av natalizumab var 4:e vecka ger likvärdig mättnad av $\alpha 4$ -integrin (1, 3). För subkutan administrering finns bara klinisk jämförelse mellan 4- och 12-veckors dosintervall vilket visade likvärdig effekt för sc och iv doserat var 4:e vecka men signifikant ökad risk för skov och MR-aktivitet i 12-veckors armen (3). 6-veckors dosintervall har visats kunna ge något lägre natalizumab koncentrationer och $\alpha 4$ -integrin saturation vid subkutan administrering jämfört med intravenös (4). Emellertid förefaller denna skillnad inte ha givit någon skillnad i klinisk effekt (5). Det förefaller som om doseringsintervallet till 6 veckor ger minskad PML risk med bibehållen klinisk effekt och detta förefaller också gälla vid subkutan administrering. Vid tecken på sjukdomsgenombrott vid 6-veckors intervall rekommenderas emellertid att intervallet mellan doserna sänks till 4-veckor.

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 (Stratify assay) < 0,9
- Test för JCV-antikroppar 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/neurologenheter 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/ $\alpha 4$ -integrin på lymfocyternas cellyta och blockerar dess bindning till adhesionsmolekylen VCAM-1 på kärlendotel i CNS. Därmed förhindras passagen av lymfocyter över blod-hjärnbarriären. 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 (6, 7). 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 placebogruppern.

Den kliniska och radiologiska effekten av subkutan och intravenös administrering var 4:e vecka har visats vara likvärdig (3). Neurofilament light visade samma serumkoncentration under 4 resp 6 veckors doseringsintervall tydande på att behandlingseffekten inte försämras med det ökade doseringsintervallet. (Johnsson et al. MSJ 2022)

Effekten av natalizumab biosimilar (salufört som Tyruko® i Sverige) visades nyligen vara likvärdig med originalsubstansen (Tysabri®) avseende klinisk och radiologisk effekt, säkerhet och immunogenicitet och bör således kunna användas med samma indikation och regim som Tysabri (8).

Biverkningar:

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

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 (9) och 9 fall av dessa har uppträtt i Sverige (10). 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 (Stratify JCV assay) eller 1,4 (Immunowell JCV assay) 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 (Stratify JCV assay) eller 0,8 (Immunowell JCV assay) 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 8-12 veckor efter sista dos 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 (11). Man skall noga övervaka patienter som avslutar natalizumab behandling. Längre behandlingssuppehåll 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 (12, 13) vid utsättning av natalizumab innan graviditet. 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 (13). Det finns emellertid en ökad risk för hematologisk påverkan hos fostret med anemi och trombocytopeni vid behandling in till sista trimestern (14). Viktigt är att patienten efter förlossningen återinsätts tidigt på natalizumab för att förhindra postpartala skov. Om patienten JCV serokonverterat eller index ökat >0,9 (0,8 med Immunowell assay) 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. Natalizumab exponeringen av barnet vid amning jämfört med den natalizumab behandlade modern är beräknad till 0,04% dvs betydligt under 10% som bedömts vara gränsen för ökad risk (15). Numera betraktas det därför som säkert att ta natalizumab under amning förutsatt att graviditeten varit fullgången. Rekommendationen är att starta en vecka efter förlossningen då den första veckans bröstmjolk är extra anrikad av immunoglobuliner.

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 (12).

2) Fortsätta behandling med natalizumab fram till vecka 30-34 (16, 17) 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 (18). Vid behandling under graviditet föreslås att doseringsintervallet ökas till 6-8 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 (<0,9/0,8*) följs med JCV serologi var 6:e månad. Även tätare kontroller av JCV-index kan övervägas om index varierar med värden ovan 0,9/0,8*. Ökning av JCV-index till över 1,5/1,4* indikerar en ökad PML-risk och därmed skäl till ny omprövning 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.

* Det högre värdet vid Stratify och det lägre vid Immunowell JCV assay

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, AHSCT). 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. Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi LM, Lubetzki C, Schippling S, Evans KC, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021;27(14):2240-53.
4. Gelissen LMY, Loveless S, Toorop AA, Howlett J, Loeff FC, Rispens T, et al. Subcutaneous administration of natalizumab can lead to lower drug concentrations compared to intravenous administration. *Mult Scler Relat Disord.* 2024;90:105796.
5. Wiendl H, Foley J, Defer G, Zhovtis Ryerson L, Cohen JA, Arnold DL, et al. Patient Preference for Subcutaneous Versus Intravenous Administration with Every-6-Week Natalizumab (Tysabri((R))) Dosing: NOVA Phase IIIb Extension Study (Part 2). *Neurol Ther.* 2024;13(5):1385-401.
6. 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.
7. 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.
8. Hemmer B, Wiendl H, Roth K, Wessels H, Hofler J, Hornuss C, et al. Efficacy and Safety of Proposed Biosimilar Natalizumab (PB006) in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: The Antelope Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(3):298-307.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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).
13. Portaccio E, Muiola 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.
14. 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.
15. Proschmann U, Haase R, Inojosa H, Akgun K, Ziemssen T. Drug and Neurofilament Levels in Serum and Breastmilk of Women With Multiple Sclerosis Exposed to Natalizumab During Pregnancy and Lactation. *Front Immunol.* 2021;12:715195.
16. O'Leary S, Brugger HT, Wallentine D, Sershon L, Goff E, Saldana-King T, et al. Practical Clinical Guidelines for Natalizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *J Infus Nurs.* 2023;46(6):347-59.
17. Thiel S, Litvin N, Haben S, Gold R, Hellwig K. Disease activity and neonatal outcomes after exposure to natalizumab throughout pregnancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;95(6):561-70.
18. 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.