

Katarzyna Kapica-Topczewska¹, Paulina Matys¹, Elżbieta Jasińska^{2,3},
Maciej Huc⁴, Ryszard Sędziak⁴, Katarzyna Kubicka-Bączyk⁵,
Monika Adamczyk-Sowa⁵, Alina Kułakowska¹

Received: 02.05.2023

Accepted: 21.05.2023

Published: 29.05.2023

Pierwsze polskie doświadczenia ze stosowaniem natalizumabu s.c.

The first Polish experiences with SC natalizumab

¹ Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska [Przypadek 1]

² Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska [Przypadek 2]

³ RESMEDICA, Kielce, Polska [Przypadek 2]

⁴ Oddział Neurologiczny, ZZOZ Szpital Śląski w Cieszyńcu, Cieszyń, Polska [Przypadek 3]

⁵ Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska [Przypadek 4]

Adres do korespondencji: Katarzyna Kapica-Topczewska, Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, ul. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel.: +48 85 746 83 26, e-mail: katarzyna-kapica@wp.pl

ORCID iDs

1. Katarzyna Kapica-Topczewska  <https://orcid.org/0000-0002-9720-3204>
2. Elżbieta Jasińska  <https://orcid.org/0000-0003-0016-9896>
3. Katarzyna Kubicka-Bączyk  <https://orcid.org/0000-0002-3454-5776>
4. Monika Adamczyk-Sowa  <https://orcid.org/0000-0002-6894-9891>
5. Alina Kułakowska  <https://orcid.org/0000-0002-5458-2830>

Streszczenie

Natalizumab jest rekombinowanym humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem, wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ -integryny, hamującym przyleganie limfocytów do śródbłonna naczyń krwionośnych i ich infiltrację do ośrodkowego układu nerwowego. W kwietniu 2021 roku w Unii Europejskiej została zarejestrowana podskórna forma podania natalizumabu, który do tej pory mógł być podawany tylko dożylnie. Natalizumab stosowany podskórnie jest bardzo wygodną formą terapii, zarówno dla pacjentów, jak i pracowników służby zdrowia, ze względu na krótszy czas podania, uproszczoną jego procedurę, większy komfort chorego oraz zmniejszenie kosztów związanych z opieką zdrowotną. Forma podskórna stanowi też alternatywę dla pacjentów z utrudnionym dostępem do żył. W artykule przedstawiamy opisy czterech pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, z różnym czasem trwania choroby oraz leczenia natalizumabem. Zaprezentowane przypadki kliniczne stanowią podsumowanie pierwszych polskich doświadczeń ze stosowaniem natalizumabu w formie podskórnej.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, natalizumab, podskórna droga podania leku

Abstract

Natalizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody, that binds to the integrin $\alpha 4$ -subunit, inhibits the adhesion of lymphocytes to vascular endothelial cells and their infiltration into the central nervous system. In April 2021, a subcutaneous form of natalizumab, which until recently could only be administered intravenously, was registered in the European Union. Due to a shorter and simpler administration regimen, greater patient comfort and reduced healthcare costs, subcutaneous natalizumab is a highly convenient form of therapy, both for patients and healthcare professionals. The subcutaneous form is also an alternative for patients with difficult venous access. In this paper, we present four patients with relapsing-remitting multiple sclerosis of different duration, treated with natalizumab. The presented clinical cases are a summary of the first Polish experiences with subcutaneous natalizumab.

Keywords: multiple sclerosis, natalizumab, subcutaneous administration

Natalizumab (NAT) jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem, wiążącym się z podjednostką $\alpha 4$ -integryny, która występuje na powierzchni wszystkich leukocytów, z wyjątkiem neutrofilii. Uważa się, że przekroczenie przez aktywowane limfocyty bariery krew–mózg jest przyczyną powstawania ognisk uszkodzenia w przebiegu stwardnienia rozsianego (*multiple sclerosis*, MS). Natalizumab hamuje przyleganie limfocytów T i B do śródbłonna naczyń krwionośnych i tym samym ich infiltrację do ośrodkowego układu nerwowego (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.* i *s.c.*; López *et al.*, 2021; Selewski *et al.*, 2010). Natalizumab podawany dożylnie (*i.v.*) ma potwierdzone bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią MS (*relapsing remitting MS*, RRMS) (Butzkueven *et al.*, 2020; Miller *et al.*, 2003; Polman *et al.*, 2006). Doświadczenie ze stosowaniem leku na świecie jest kilkunastoletnie: do 31 lipca 2022 roku NAT *i.v.* podano na ponad 248 tysięcy pacjentów (Gold *et al.*, 2022). W Polsce wkrótce minie 10 lat od momentu wprowadzenia NAT do programu lekowego (od 1 lipca 2013 roku). Od listopada 2022 roku lek został objęty refundacją w programie lekowym według złagodzonych kryteriów włączenia. Obecnie NAT *i.v.* może być stosowany w RRMS po nieskuteczności leczenia tzw. pierwszą linią, kiedy wystąpi u chorego rzut choroby (≥ 1 w poprzednich 12 miesiącach) oraz co najmniej 1 nowe ognisko wzmacniające się po podaniu kontrastu (Gd+) lub co najmniej 2 nowe ogniska w sekwencji T2 w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Przy rozpoznaniu szybko rozwijającej się, ciężkiej postaci choroby (*rapidly evolving severe multiple sclerosis* RES MS) NAT może być zastosowany jako lek pierwszego wyboru. Aktualnie RES MS jest definiowany w programie lekowym jako wystąpienie co najmniej 2 rzutów wymagających leczenia glikokortykosteroidami, powodujących niesprawność i jednocześnie wykazanie w badaniu MRI co najmniej 1 nowej zmiany Gd(+) lub co najmniej 2 nowych zmian w sekwencji T2 (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r.).

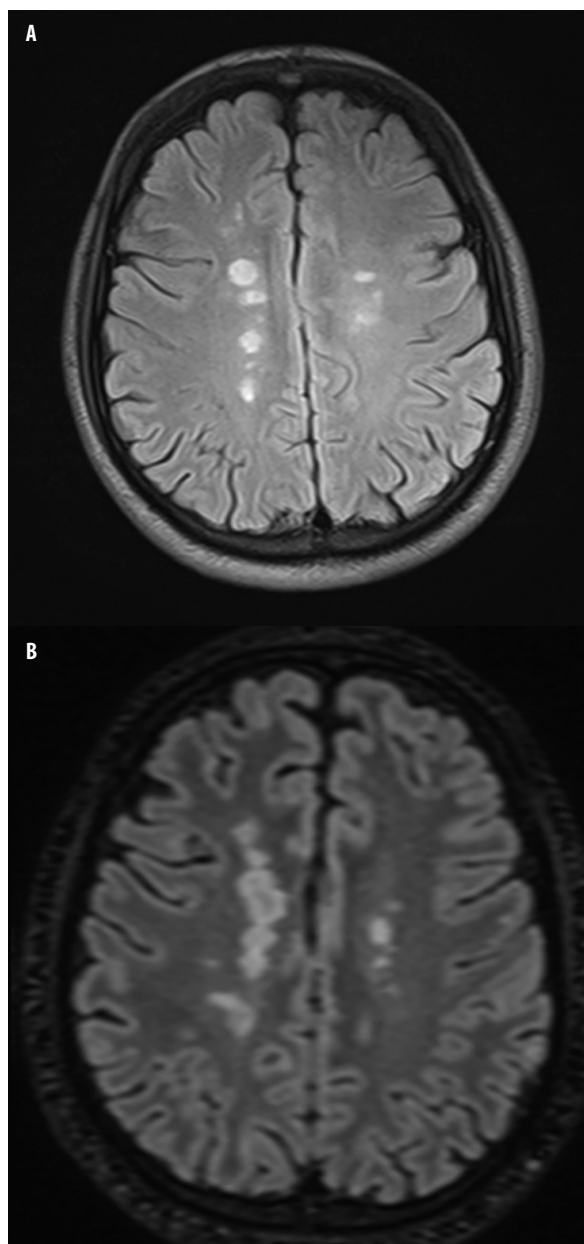
Od kwietnia 2021 roku NAT jest zarejestrowany w Unii Europejskiej (The European Commission Grants Marketing Authorization for New Subcutaneous Administration of TYSABRI® (natalizumab) to Treat Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) w tym samym wskazaniu w 2 drogach podania: dożylniej (*i.v.*) i podskórnej (*s.c.*), w dawce 300 mg stosowanej co 4 tygodnie (Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v.* i *s.c.*). Do 30 września 2022 roku dostępne są dane o 16 075 pacjentach leczonych NAT *s.c.* w Europie (Gold *et al.*, 2022). Do tej pory forma podania *s.c.* nie jest refundowana w programie lekowym w Polsce.

Przedstawiamy 4 przypadki kliniczne stanowiące podsumowanie pierwszych polskich doświadczeń ze stosowaniem NAT w formie *s.c.* Lek został udostępniony przez producenta w ramach bezpłatnych próbek.

OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Pacjent obecnie 31-letni, w maju 2018 roku został przyjęty do Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z powodu nagłego wystąpienia osłabienia siły mięśniowej kończyny dolnej prawej. Chory zgłaszał wystąpienie kilka miesięcy przed hospitalizacją nielezonego krótkotrwałego incydentu osłabienia siły mięśniowej kończyny górnej lewej. W wykonanym badaniu MRI mózgu stwierdzono w istocie białej obu półkul mózgowych, głównie okołokomorowo i podkorowo, w kolanie i płacie ciała



Ryc. 1. A. Obraz MRI mózgu z maja 2018 roku. B. Obraz MRI mózgu z marca 2023 roku –progresja zmian demielinizacyjnych [przypadek 1]

modzelowatego, w rdzeniu przedłużonym oraz w widocznym zakresie odcinka szyjnego rdzenia kręgowego liczne, różnej wielkości ogniska hiperintensywne – część uległa wzmocnieniu pokontrastowemu (ryc. 1 A). Zastosowane leczenie metyloprednizolonem *i.v.* przyniosło poprawę stanu neurologicznego pacjenta – 2,0 pkt w skali EDSS (Rozszerzona Skala Nieprawności – Expanded Disability Status Scale) przy przyjęciu, 1,0 pkt po leczeniu. W trakcie hospitalizacji rozpoznano MS oraz zaproponowano leczenie modyfikujące przebieg choroby, na które wówczas chory nie wyraził zgody. W badaniach laboratoryjnych wykazano podwyższone parametry wątrobowe. Pacjent otrzymał leczenie hepatoprotekcyjne i został skierowany do dalszej diagnostyki do Poradni Chorób Wątroby.

Kolejny rzut choroby wystąpił w grudniu 2018 roku pod postacią pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego oka prawego – zastosowano glikokortykosteroidoterapię z dobrym efektem klinicznym. Od marca 2019 roku pacjenta włączono do leczenia w programie lekowym – rozpoczął leczenie interferonem β -1b. Przy włączaniu do programu w badaniu MRI mózgu stwierdzono rozsiane zmiany demielinizacyjne, bez zmian aktywnych. Pacjent nadal kontynuował terapię hepatoprotekcyjną. W kontrolnym badaniu MRI mózgu po roku terapii ujawniono liczne nowe, różnej wielkości ogniska, wykazujące cechy silnego obrączkowatego wzmocnienia kontrastowego – zmiany obecne przykomorowo (najliczniejsze w okolicy rogu potylicznego prawej komory bocznej, pojedyncze w prawym płacie czołowym i skroniowym oraz w prawej półkuli mózgu). W kwietniu 2020 roku ze względu na radiologiczną progresję choroby zmieniono leczenie interferonu β -1b na fumaran dimetylu. We wrześniu 2020 roku wystąpił rzut choroby pod postacią pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego oka prawego skutecznie leczony metyloprednizolonem *i.v.* W kontrolnych badaniach MRI mózgu w marcu 2021 i 2022 roku nie ujawniono nowych zmian.

W lutym 2023 roku wystąpił kolejny rzut choroby pod postacią osłabienia siły mięśniowej prawej kończyny dolnej dobrze odpowiadający na glikokortykosteroidoterapię. W wykonanym w marcu 2023 roku ostatnim badaniu MRI mózgu uwidoczniono 2 nowe ogniska Gd⁺ w istocie białej okołokomorowej w okolicy czołowo-ciemieniowej prawej oraz nowe ognisko w obwodowej części mostu po stronie lewej (ryc. 1 B). Aktualnie badaniem neurologicznym stwierdza się cechy zespołu piramidowego w kończynie dolnej prawej oraz cechy zespołu mózdkowego (EDSS 2,0 pkt). W surowicy krwi nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciwko wirusowi Johna Cunninghama (*anti-John Cunningham virus antibody*, anti-JCV Ab). Ze względu na kliniczną i radiologiczną progresję choroby pacjentowi

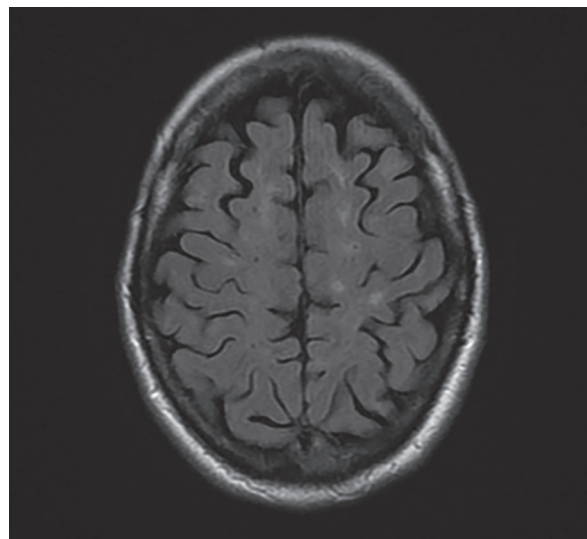
zaproponowano zmianę leczenia na NAT podawany w formie *s.c.* Pierwsze podanie leku wykonano w marcu 2023 roku. Stan kliniczny pacjenta pozostaje stabilny. Chory bardzo dobrze toleruje leczenie – w trakcie 3 podań leku nie obserwowano niepokojących objawów, pacjent nie zgłasza działań niepożądanych.

Przypadek 2

Pacjentka obecnie 43-letnia, leworęczna, z rozpoznaniem RRMS, zgłosiła się do Poradni Neurologicznej RESMEDICA w Kielcach 11 lipca 2022 roku.

Pierwsze objawy związane z MS wystąpiły na przełomie maja i czerwca 2019 roku. Chora skarżyła się na okresowo występujące osłabienie siły mięśniowej lewej kończyny dolnej, zmianę charakteru pisma oraz pogorszenie ostrości wzroku. Z tego powodu 6 sierpnia 2019 roku wykonano MRI głowy, które ujawniło liczne zmiany demielinizacyjne okołokomorowo, w centrum *semiovale* i podkorowo w istocie białej oraz miejscowo zlewające się ze sobą ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR. Dziób i pień ciała modzelowatego hiperintensywne – najpewniej objęte procesem demielinizacyjnym. Niewielkie, do 5 mm, zmiany w moście po stronie lewej. Zmiany nie wykazywały cech patologicznego wzmocnienia kontrastowego (ryc. 2).

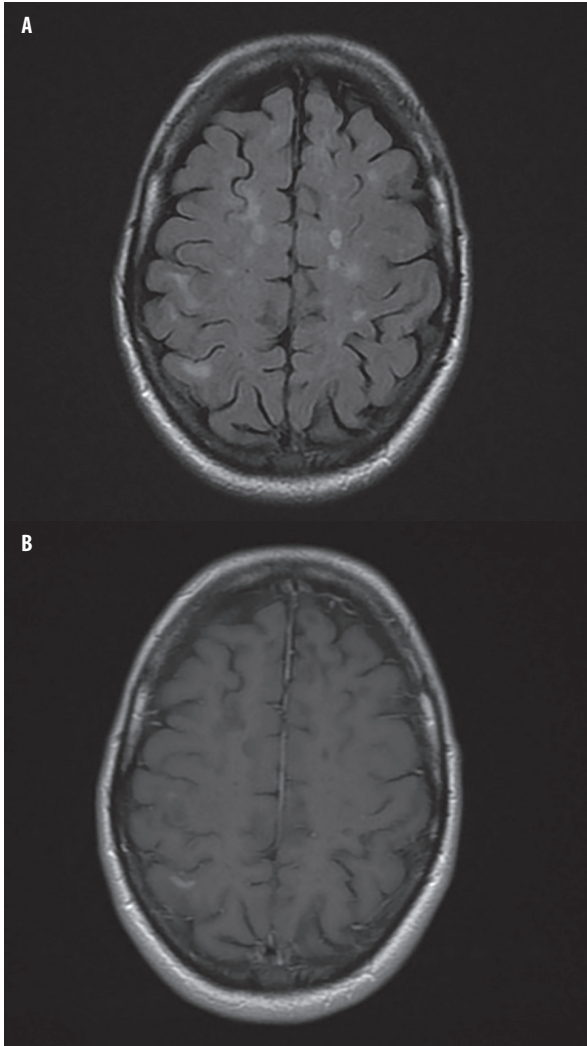
W celu pogłębienia diagnostyki pacjentka hospitalizowana w dniach od 27 sierpnia do 3 września 2019 roku na oddziale neurologii. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono nieznacznie nasilony zespół piramidowy



Ryc. 2. Obraz MRI głowy (FLAIR) z 6 sierpnia 2019 roku – liczne, rozsiane zmiany demielinizacyjne [Przypadek 2]

| Cytoza w 1 mm ³ | Białko [N: 20–40 mg/dl] | Glukoza [N: 60–100 mg/dl] | Chlorki [mEq/l] | Odczyn Nonnego–Apelta | Odczyn Pandy'ego | Prążki oligoklonalne |
|----------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------------|------------------|----------------------|
| 1/3 | 50 | 60 | 124,1 | Słabo dodatni | Dodatni | Typ 2+ |

Tab. 1. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego [przypadek 2]



Ryc. 3. Obraz MRI głowy z 2 października 2019 roku – uogólniona progresja procesu demielinizacyjnego (A), ogniska z cechami wzmocnienia kontrastowego (B) [Przypadek 2]

lewostronny. 28 sierpnia 2019 roku badaniem płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) potwierdzono wewnątrzpłynową syntezę IgG (tab. 1). Badanie wzrokowych potencjałów wywołanych w dniu 2 września 2019 roku ujawniło uszkodzenie drogi wzrokowej po stronie prawej na odcinku przed skrzyżowaniem nerwów wzrokowych, w konsultacji okulistycznej opisano obustronnie nieco bledsze tarcze nerwów wzrokowych. Pozostałe badania pomocnicze pozwoliły na wykluczenie innych możliwych przyczyn zgłaszanych objawów. Chorą wypisano z oddziału z rozpoznaniem RRMS – spełnione zostały warunki rozpoznania zgodne z kryteriami McDonald z 2017 roku.

| Badanie anti-JCV Ab | Wskaźnik anti-JCV Ab |
|---------------------|----------------------|
| 27.07.2022 | 0,29 |
| 26.01.2023 | 0,37 |

Tab. 2. Badanie w kierunku JCV [Przypadek 2]

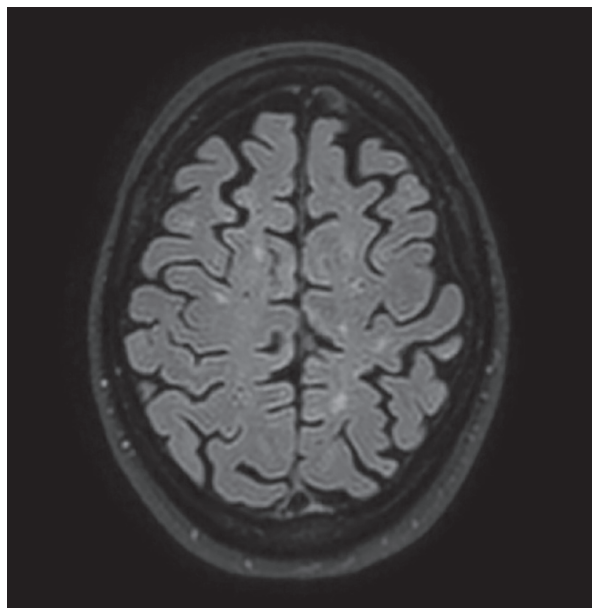
1 października 2019 roku w ciągu zwykłej aktywności dziennej nagle wystąpiły zaburzenia mowy i osłabienie kończyn lewych, a następnie w ciągu kilku godzin w trakcie pobytu na szpitalnym oddziale ratunkowym obserwowano toniczno-kloniczny napad padaczkowy. Do leczenia włączono lewetiracetam w dawkach stopniowo zwiększanych do 2×750 mg *p.o.*, uzyskując pełną kontrolę napadów. W badaniu neurologicznym opisano niedowład lewostronny stopniowo ustępujący.

Kontrolne badanie MRI głowy wykonane 2 października 2019 roku ujawniło uogólnioną progresję procesu demielinizacyjnego: rozsiane, zlewające się ogniska demielinizacyjne – liczniejsze i większe w porównaniu z badaniem poprzednim. Pojawiły się nowe plaki w zakresie płacika ciemieniowego dolnego, zakrętu nadbrzeżnego i zaśrodkowego po stronie prawej z cechami dyskretnego wzmocnienia kontrastowego. Stwierdzono ogniska wzmocnienia w okolicy prawego zakrętu środkowego oraz lewego zakrętu kątownego, a także nowe ognisko w moście po prawej – 8 mm (ryc. 3 A, B).

W grudniu 2019 roku pacjentkę zakwalifikowano do leczenia w badaniu klinicznym ANTELOPE (Efficacy and Safety of the Biosimilar Natalizumab PB006 in Comparison to Tysabri®; NCT04115488). W czasie trwania badania klinicznego oceniającego skuteczność biopodobnego NAT w porównaniu z Tysabri w leczeniu pacjentów z RRMS nie obserwowano rzutów, nie występowały objawy wskazujące na progresję kliniczną choroby (badanie zasłepione z aktywnym komparatorem).

Ostatnią dawkę leku *i.v.* z powodu zakończenia projektu chora otrzymała 8 czerwca 2022 roku. Od czasu zakończenia badania do wizyty w RESMEDICA nie występowały rzuty i pogorszenia w przebiegu MS, nie występowały też napady padaczkowe. W badaniu neurologicznym stwierdzono objawy rozsianego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego w postaci zespołu piramidowego lewostronnego z cechami zespołu mózdkowego; chód wydolny, samodzielny. W skali EDSS 3,5 pkt.

Ze względu na bardzo dobrą, ocenianą w czasie 2,5-letniego okresu badania skuteczność oraz tolerancję leczenia w przypadku chorej z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu MS zdecydowano o kontynuacji terapii NAT. Dodatkowymi argumentami przemawiającymi za zastosowaniem postaci *s.c.* leku były warunki ambulatoryjne oraz możliwość skrócenia czasu pobytu pacjentki w ośrodku. Dotychczasowa wiedza polskich neurologów o tej formie leczenia pochodziła jedynie z publikacji badań klinicznych, o czym pacjentka została poinformowana. Przed zastosowaniem pierwszej dawki leku w formie *s.c.* 5 sierpnia 2022 roku (ostatnia dawka *i.v.* została podana 8 czerwca 2022 roku) przeprowadzono kontrolne badania laboratoryjne, w tym badanie anti-JCV Ab (tab. 2) oraz referencyjne badanie MRI głowy, nie stwierdzając radiologicznych cech aktywności choroby, przy obecności licznych rozsianych zmian demielinizacyjnych (ryc. 4). Po uzyskaniu zgody pacjentki na rozpoczęcie leczenia wykonano



Ryc. 4. Obraz MRI głowy z 17 sierpnia 2022 roku – zmiany demielinizacyjne, bez cech aktywności radiologicznej [Przypadek 2]

szereg podstawowych badań umożliwiających ocenę funkcji poznawczych i sprawności ruchowej pacjentki. W badaniu Mini Mental State Examination (MMSE) chora otrzymała 25 pkt; test rysowania zegara (TRZ) prawidłowo; Symbol Digit Modalities Test (SDMT) – 39/39; 9-Hole Peg Test (9HPT) – średni czas dla prawej ręki 21,47 s, dla lewej 21,62 s; Timed 25 Foot Walk (T25FW) – średni czas 8,1 s. Zmierzono parametry życiowe: ciśnienie tętnicze 122/81 mm Hg, tętno 73/min; wykonano próbę

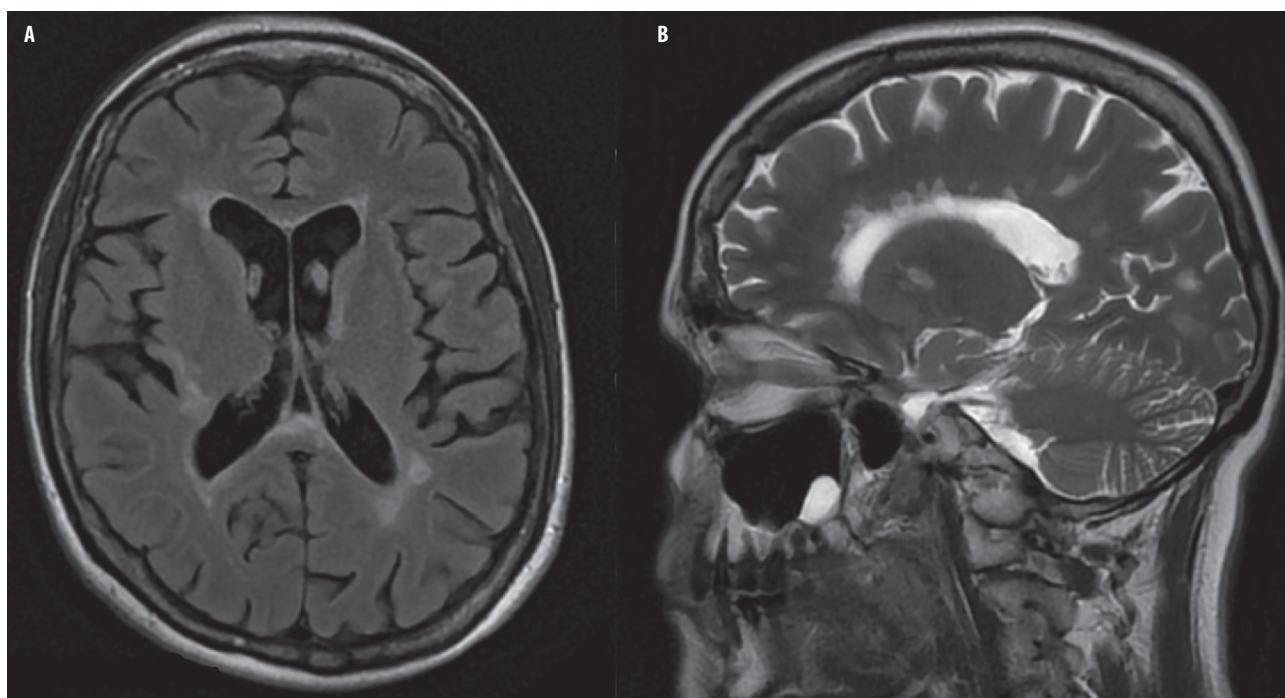
ciężową z moczu, uzyskano wynik negatywny. Nie stwierdzono przeciwwskazań do podania NAT w postaci s.c. – jednorazowe podanie 2 ampułkostrzykawek po 150 mg NAT w 1 ml roztworu. Omówiono z pacjentką możliwości leczenia, zasady podawania NAT w postaci s.c., a następnie wydano kartę ostrzegawczą pacjenta. Zarówno podczas podania 2 dawek leku, jak i w trakcie godzinnej obserwacji po iniekcji nie obserwowano działań niepożądanych związanych z leczeniem. Do 16 maja 2023 roku podano łącznie 11 dawek.

Przez cały okres leczenia pacjentka w stabilnym stanie neurologicznym. Nie obserwowano rzutów i pogorszeń. Nie stwierdzono zmian skórnych w miejscu iniekcji. Nie występowały infekcje wymagające antybiotykoterapii. Chora pozostaje w dalszym leczeniu. Monitorowany poziom indeksu anti-JCV Ab przedstawiono w tab. 2. Kolejne badanie MRI głowy, poziomu anti-JCV Ab, ocenę funkcjonalną zaplanowano na 8 sierpnia 2023 roku.

Przypadek 3

Obecnie 47-letnia pacjentka z rozpoznaniem agresywnej postaci MS jest leczona NAT od września 2020 roku w Oddziale Neurologicznym Szpitala Śląskiego w Cieszynie.

Pierwsze objawy choroby wystąpiły u pacjentki w czerwcu 2020 roku. Chora obserwowała osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych oraz zaburzenia czucia powierzchniowego na kończynach dolnych z przewagą po stronie prawej. Objawy wycofały się samoistnie w ciągu 3 tygodni. Miesiąc później u pacjentki wystąpiły zaburzenia równowagi oraz zawroty głowy wywołujące wymioty, co było powodem przyjęcia chorej na Oddział Neurologiczny. Badanie



196 Ryc. 5 A, B. Pierwsze badanie MRI głowy wykonane u pacjentki w lipcu 2020 roku wykazało duże obciążenie mózgu plakami demielinizacyjnymi [Przypadek 3]

przedmiotowe ujawniło niedowład lewostronny IV stopnia w skali Lovetta, dodatnią próbę Romberga, obustronny objaw Rossolimo i Babińskiego oraz skrócenie dystansu chodu do poniżej 80 m. W skali EDSS chorą oceniono na 6,0 pkt. Badanie MRI głowy z kontrastem wykazało mnogie ogniska demielinizacyjne obupółkulowo oraz podnamiotowo, z których 9 wzmacniało się po kontraście (ryc. 5). Badanie ogólne PMR nie wykazywało odchyłań, stwierdzono obecność prążków oligoklonalnych (typ II). Nie odnotowano obecności przeciwciał przeciwko boreliozie w PMR i surowicy krwi. Nie stwierdzono obecności anti-JCV Ab w surowicy krwi. Chora była leczona metyloprednizolonem *i.v.* w łącznej dawce 5 g, z dużą poprawą – w dniu wypisu oceniono stan pacjentki na 3,0 pkt w skali EDSS.

W trakcie oczekiwania na wyniki badań laboratoryjnych w kolejnym miesiącu u pacjentki wystąpił kolejny rzut choroby pod postacią nieobserwowanych wcześniej niedoczulicy lewostronnej i dwojenia obrazu oraz nasilenia niedowładu lewej nogi. Badaniem przedmiotowym stwierdzono opadniętą lewą powiekę, oczopląs pionowy nasilający się podczas patrzenia do góry, niedoczulicę połowiczą lewostronną, wygórowanie odruchów czterokończynowo z niedowładem lewostronnym (kończyna górna lewa IV stopień, kończyna dolna lewa III stopień wg Lovetta), ataksję czterokończynową, obustronnie obecny objaw Babińskiego; samodzielnie bez odpoczynku chora była w stanie pokonać dystans około 200 m. W skali EDSS oceniono stan pacjentki na 5,0 pkt. Chora była ponownie leczona metyloprednizolonem *i.v.* w łącznej dawce 5 g, z poprawą – w dniu wypisu oceniono stan na 4,0 pkt w skali EDSS. We wrześniu 2020 roku rozpoczęto leczenie NAT w postaci *i.v.* Wykonany w dniu rozpoczęcia leczenia MRI głowy z kontrastem wykazał 3 nieobecne w badaniu wcześniejszym plaki demielinizacyjne Gd+.

W trakcie kolejnych 2 lat leczenia nie obserwowano rzutów choroby, kontrolne badania MRI głowy z kontrastem nie wykazywały nowych zmian demielinizacyjnych, jak również nie obserwowano wzmocnienia po kontraście. Od pierwszego półrocza terapii stwierdzano utrwaloną poprawę sprawności – chora skarży się na męczliwość, a neurologiczne badanie przedmiotowe ujawnia jedynie niedużego stopnia dysmetrię czterokończynowo oraz chwiejność w trakcie próby Romberga. Wykonywane w odstępach półrocznych oznaczenia anti-JCV Ab nie wykazywały ich obecności. W przebiegu pandemii SARS-CoV-2 pacjentka przeszła dwukrotnie COVID-19 pod postacią łagodnych infekcji górnych dróg oddechowych – w marcu 2021 oraz we wrześniu 2022 roku. W trakcie kolejnych podań *i.v.* NAT narastającym problemem było uzyskanie dostępu żylnego. Z tego względu oraz uwzględniając pełne zahamowanie aktywności choroby, od listopada 2022 roku planowano wydłużenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami NAT do 6 tygodni. Kilka dni przed planowanym pierwszym podaniem NAT w odstępie 6-tygodniowym pacjentka zachorowała na grypę – wysoko gorączkowała przez ponad tydzień, co spowodowało dalsze odroczenie podania leku.

Kilka dni po ustąpieniu objawów infekcji, 7 tygodni od poprzedniej dawki NAT, wystąpiły objawy łagodnego rzutu choroby – pojawiły się drętwienia czterokończynowo oraz niedużego stopnia osłabienie lewej kończyny dolnej, nieuchwytnie przedmiotowym badaniem neurologicznym, dokuczające przy większym wysiłku, np. w trakcie wchodzenia po schodach. W wykonanym badaniu MRI głowy z kontrastem stwierdzono powiększenie się jednego z ognisk demielinizacyjnych, nie odnotowano zmian Gd+. Chora była leczona metyloprednizolonem *i.v.* w łącznej dawce 5 g. Uzyskano pełne ustąpienie objawów.

Biorąc pod uwagę dotychczasową skuteczność leczenia oraz bezpośredni związek czasowy wystąpienia rzutu z poprzedzającą infekcją o średnio ciężkim przebiegu oraz z wydłużeniem odstępu od ostatniej dawki leku, zdecydowano o kontynuacji leczenia NAT podawanym *i.v.* co 4 tygodnie. Od lutego 2023 roku zmieniono postać leku z *i.v.* na *s.c.*, co pozwoliło na uniknięcie jedynej uciążliwości w terapii NAT u tej pacjentki, jaką była konieczność zakładania dostępu *i.v.* i praktyczne z tym trudności. Do chwili przygotowania niniejszego artykułu podano 3 dawki NAT *s.c.*, w tym okresie stan neurologiczny chorej pozostawał całkowicie stabilny.

W opinii autorów pacjentka choruje na wysoce agresywną postać MS, w przebiegu której jakakolwiek deeskalacja leczenia (czy to zwiększenie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami NAT, czy też wstrzymanie leczenia na okres *washout* przed zastosowaniem innego leku o wysokiej skuteczności) wiąże się z ryzykiem wystąpienia kolejnego rzutu i utrwalenia niesprawności, a zastosowanie leku w postaci zastrzyków *s.c.* wyraźnie poprawia komfort terapii, zarówno chorej, jak i opiekującego się nią personelu medycznego.

Przypadek 4

Obecnie 28-letnia kobieta z rozpoznaniem 17 lipca 2012 roku RRMS była hospitalizowana we wrześniu 2022 roku w Klinice Neurologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Zabrzu z powodu rzutu choroby. W wywiadzie: od 10 dni przed przyjęciem zawroty głowy, zaburzenia równowagi oraz parestezje lewej połowy ciała. Objawy niezwiązane z infekcją i gorączką.

Pierwsze objawy choroby wystąpiły w lipcu 2012 roku pod postacią zaburzeń widzenia o charakterze „widzenia za mgłą”, diplopii oraz zaburzeń równowagi. W wykonanym wówczas MRI mózgowia z kontrastem opisano rozsiane zmiany demielinizacyjne nad- i podnamiotowo, w tym jedną Gd+ w prawej półkuli mózdzku.

Pacjentka hospitalizowana na Oddziale Neurologii w Winnicy (Ukraina), gdzie postawiono diagnozę MS i skierowano do dalszego leczenia w miejscu zamieszkania, miasto Żmerynka. Zastosowano leczenie metyloprednizolonem *i.v.* z poprawą stanu klinicznego. Kolejny rzut choroby, leczony sterydoterapią *i.v.*, wystąpił w maju 2013 roku. W kontrolnym badaniu MRI mózgowia z kontrastem (2014 rok) stwierdzono stabilny obraz zmian demielinizacyjnych,

w kolejnym badaniu, wykonanym 18 maja 2017 roku, opisano 20 aktywnych ognisk demielinizacyjnych w półkulach mózgu, pniu mózgu i mózdzku.

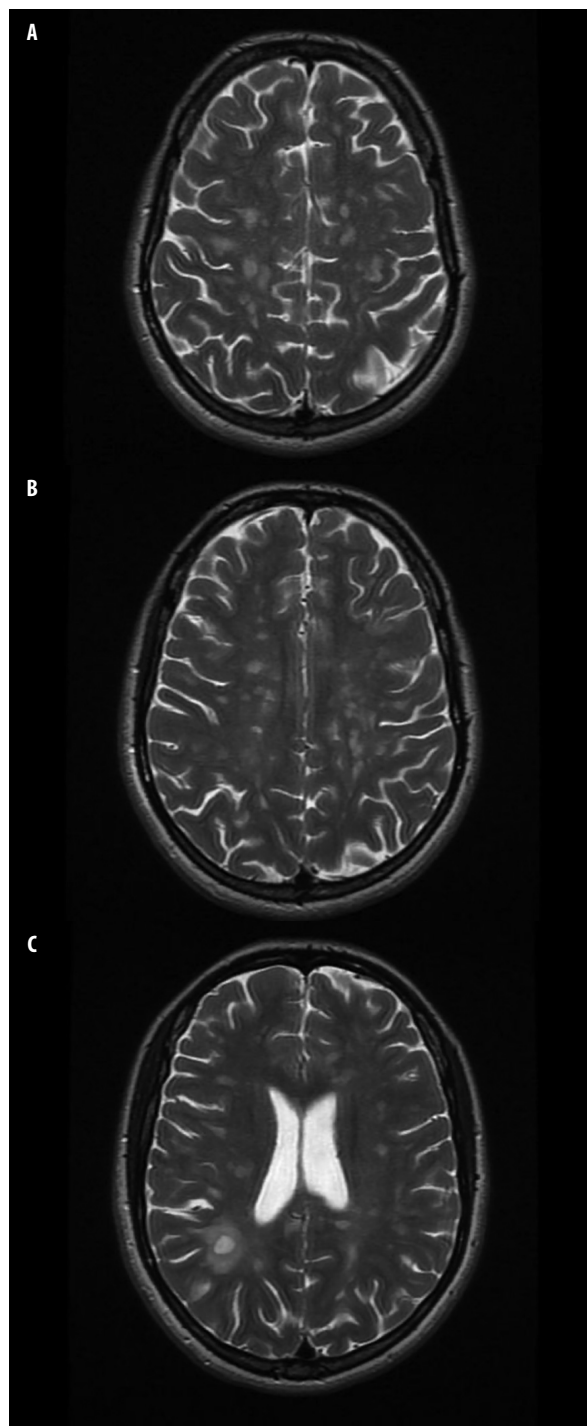
Pacjentka od 22 marca 2019 roku leczona interferonem β -1a s.c. na terenie Ukrainy, ostatnią dawkę przyjęła w kwietniu 2022 roku. Podczas stosowanego leczenia występowały rzuty choroby leczone deksametazonem; ostatni rzut MS, nieleczone farmakologicznie, w czerwcu 2022 roku. Dodatkowo w wywiadzie cysta lewego jajnika, zaplanowano leczenie ginekologiczne na październik 2022 roku.

W przedmiotowym badaniu neurologicznym przy przyjęciu do tutejszego Oddziału Neurologii stwierdzono asymetrię odruchów głębokich P>L, obecny objaw Babińskiego po stronie prawej, niedoczulicę lewej połowy twarzy, tułowia i kończyn lewych, ataksję czterokończynową oraz dodatnią próbę Romberga, chód na szerokiej podstawie. W wykonanym MRI mózgowia z kontrastem (23 września 2022 roku) opisano rozsiane bardzo liczne zmiany demielinizacyjne z obecnością 4 zmian Gd+. Badanie MRI odcinka szyjnego z kontrastem uwidocznilo wielomiejscowe zmiany demielinizacyjne rdzenia kręgowego bez radiologicznych cech aktywności. W MRI odcinka piersiowego rdzenia kręgowego opisano zmiany demielinizacyjne na wysokości Th8 i Th11 Gd+. Wzrokowe potencjały wywołane wykazały obustronne uszkodzenie dróg wzrokowych. Po zastosowaniu glikokortykosteroidów stan neurologiczny chorej poprawił się.

W listopadzie 2022 roku pacjentka po operacji laparoskopowej torbieli jajnika, stężenie Ca-125 w granicach normy, w badaniu histopatologicznym wykluczono nowotwór. Pacjentka kwalifikowana do leczenia immunomodulującego lekami II linii. Stan neurologiczny określono według skali EDSS na 3,0 pkt. Nie stwierdzono obecności anti-JCV Ab w surowicy krwi (październik 2022 roku). Pacjentka z progresją kliniczną i radiologiczną spełniła kryteria kwalifikacji do terapii II-liniowej w ramach programu lekowego Narodowego Funduszu Zdrowia.

Mimo zakwalifikowania chora zdecydowała się na powrót na Ukrainę, pod koniec grudnia 2022 roku trafiła ponownie do Oddziału Neurologii w Zabrze z powodu rzutu choroby. Wówczas w badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono cechy ośrodkowego uszkodzenia lewego nerwu VII i XII, paraparezę z przewagą w kończynie prawej, obecność w kończynach prawych objawów patologicznych z grupy Babińskiego, nieprawidłowe próby zborności czterokończynowo, dodatnią próbę Romberga, chód samodzielny, mózdkowy. W badaniu MRI mózgowia (grudzień 2022 roku) opisano rozsiane zmiany demielinizacyjne z radiologicznymi cechami obecności 3 zmian aktywnych: w zakresie lewego płata ciemieniowego na sklepistości, na pograniczu prawego płata skroniowego i potylicznego w okolicy rogu tylnego prawej komory bocznej oraz w prawej półkuli mózdzku (ryc. 6). Zastosowano leczenie metyloprednizolonem *i.v.*, podano łącznie 5 g, uzyskując poprawę stanu neurologicznego.

Po leczeniu rzutu choroby stan neurologiczny chorej oceniono według skali EDSS na 4,0 pkt. Kontrolny poziom



Ryc. 6 A, B, C. Obraz MRI głowy pacjentki z grudnia 2022 roku [Przypadek 4]

anti-JCV Ab pozostał negatywny (styczeń 2023 roku). Pacjentka ponownie zakwalifikowana do leczenia NAT. Ze względu na obawy chorej przed leczeniem iniekcjami *i.v.* w styczniu 2023 roku zastosowano NAT podawany s.c. W trakcie leczenia nie zaobserwowano objawów niepożądanych, w tym w miejscu wkłucia, rzutów choroby, progresji stanu neurologicznego określonego według skali EDSS.

OMÓWIENIE

Podstawą rejestracji drogi podania s.c. NAT były dane uzyskane z badań DELIVER [Safety Study of Natalizumab to Treat Multiple Sclerosis (MS); NCT00559702] (Plavina *et al.*, 2016) i REFINE [Exploratory Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Multiple Regimens of Natalizumab in Adult Participants With Relapsing Multiple Sclerosis (MS); NCT01405820] (Trojano *et al.*, 2021). Badania DELIVER i REFINE zostały przeprowadzone celem oceny parametrów farmakodynamicznych i farmakokinetycznych (PD/PK), bezpieczeństwa i tolerancji NAT stosowanego w różnych dawkach, odstępach czasu i drogach podania (głównie s.c. i i.v.) (Plavina *et al.*, 2016; Trojano *et al.*, 2021). Badanie DELIVER (Plavina *et al.*, 2016) było 32-tygodniowym randomizowanym, otwartym badaniem I fazy. Przeprowadzono je w celu porównania zmian parametrów PD/PK mających miejsce w ciągu 8 tygodni po podaniu pojedynczej dawki 300 mg NAT 3 drogami: s.c., i.m. lub i.v. Oceniano też analogiczne parametry oraz bezpieczeństwo, tolerancję i immunogenność przy dawkowaniu co 4 tygodnie w ciągu 24 tygodni. Do badania zostało włączonych 76 pacjentów (24 z RRMS i 52 z postacią wtórnie postępującą MS – *secondary progressive SM*, SPMS), którzy wcześniej nie przyjmowali NAT. Po podaniu pojedynczej dawki NAT s.c. i i.v. uzyskane parametry PK (stężenie maksymalne C_{max} i czas do uzyskania stężenia maksymalnego T_{max}) były różne, ale porównywalne po podaniu wielokrotnie. Natomiast niezależnie od liczby dawek NAT oraz dróg podania parametry PD w zakresie wysycenia integryny- $\alpha 4$, średniej liczby limfocytów i stężenia rozpuszczalnej naczyniowej cząsteczki adhezyjnej (*soluble vascular cell adhesion molecule*, sVCAM) w surowicy były porównywalne. Natalizumab działa poprzez wiązanie do integryny- $\alpha 4$ na krążących limfocytach w układzie naczyniowym i limfatycznym. Lek ten, podobnie jak inne przeciwciała klasy IgG, po wstrzyknięciu s.c. musi najpierw zostać wchłonięty do układu naczyniowego i limfatycznego w celu osiągnięcia dystrybucji systemowej. Ponieważ NAT wiąże się z integryną- $\alpha 4$ na limfocytach, po podaniu s.c. może szybko łączyć się z limfocytami w układzie limfatycznym, co powoduje osiągnięcie aktywności biologicznej, nawet przy niskim lub nieoznaczalnym stężeniu leku w surowicy. Dzięki temu, że NAT podany s.c. wchłania się bezpośrednio w miejscu działania, może wykazywać efekty bardzo szybko i są one podobne jak po podaniu i.v. (Harvey *et al.*, 2011; Muralidharan *et al.*, 2017; Plavina *et al.*, 2016; Porter i Charman, 2000).

W badaniu DELIVER stwierdzono, że administracja NAT we wstrzyknięciu s.c. osiąga podobną skuteczność jak po podawaniu i.v., aczkolwiek ocena ta miała charakter eksploracyjny i nie posiadała wystarczającej mocy statystycznej ze względu na liczebność grup (celem badania nie była ocena skuteczności). Nie zaobserwowano różnic pomiędzy grupami pod względem częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych, reakcji miejscowych i nadwrażliwości ani obecności autoprzeciwciał (Plavina *et al.*, 2016).

Badanie REFINE było eksploracyjnym, zaślepionym pod względem dawki i częstotliwości podania, prospektywnym, randomizowanym badaniem II fazy, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję NAT podawanego w różnych dawkach i odstępach czasowych drogą i.v. lub s.c. (Trojano *et al.*, 2021). Łącznie do badania zakwalifikowano 290 pacjentów z RRMS, stabilnych klinicznie, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej 11 dawek 300 mg NAT i.v. w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją. Chorzy zostali losowo przydzieleni do 1 z 6 schematów leczenia trwającego 60 tygodni: 300 mg i.v. lub s.c. co 4 tygodnie, 300 mg i.v. lub s.c. co 12 tygodni, 150 mg s.c. lub i.v. również co 12 tygodni. Zastosowanie NAT w dawce 300 mg s.c. co 4 tygodnie dało porównywalne efekty (pod względem skuteczności klinicznej i radiologicznej, parametrów PD/PK, bezpieczeństwa, immunogenności oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych) jak podawanie i.v. w tym samym schemacie dawkowania. Natomiast podawanie NAT co 12 tygodni (zarówno i.v., jak i s.c.) wiązało się ze zwiększoną aktywnością kliniczną i radiologiczną choroby, co doprowadziło do wcześniejszego, niż planowano, zamknięcia 4 ramion badania. Potwierdzono też, że działanie NAT jest odwracalne i aktywność choroby wraca do poziomu wyjściowego mniej więcej po 8–12 tygodniach od zaprzestania leczenia. Reakcja nadwrażliwości została opisana u 1 pacjenta z grupy leczonej NAT w dawce 300 mg s.c. co 4 tygodnie. Nie stwierdzono obecności przeciwciał przeciw NAT w grupach otrzymujących lek i.v. i s.c. w dawce 300 mg co 4 tygodnie.

W badaniach DELIVER i REFINE nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa, a jego profil w przypadku NAT s.c. był ogólnie podobny do znanego profilu NAT i.v. (Plavina *et al.*, 2016; Trojano *et al.*, 2021).

Symulacje przeprowadzone przy użyciu populacyjnego modelu PD/PK wskazują, że po podaniu NAT w dawce 300 mg s.c. co 4 tygodnie występuje porównywalne minimalne stężenie leku w surowicy i wysycenie integryny- $\alpha 4$ jak po podaniu analogicznej dawki i.v. (Zhao *et al.*, 2021, P024). Jest to zgodne z wynikami badania DELIVER (Plavina *et al.*, 2016). Prawdopodobnie nie będzie wymagana modyfikacja dawki leku przy podawaniu s.c. co 6 tygodni (Zhao *et al.*, 2021, P021). Dane kliniczne z tego zakresu spodziewane są w publikacji dotyczącej fazy *open label extension* badania NOVA [A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Tolerability of EID of Natalizumab (BG00002) in Participants With RRMS Switching From Treatment With Natalizumab SID in Relation to Continued SID Treatment – Followed by Extension Study Comprising SC and IV Natalizumab Administration; NCT03689972] (Foley *et al.*, 2022).

Również po analizie danych przeprowadzonej na podstawie 11 badań klinicznych dotyczących leczenia NAT opracowano model PK i wysycenia integryny- $\alpha 4$ po podaniu i.v. lub s.c. (Muralidharan *et al.*, 2017). Nie odnotowano różnic w oszacowanych parametrach PD/PK pomiędzy podaniem s.c. i i.v. Względna biodostępność po podaniu s.c. oszacowano na

82,4% (76,9–87,6%). Badania kliniczne wykazały powrót aktywności choroby, gdy wysycenie integryny- $\alpha 4$ spadło poniżej 70% (Fox *et al.*, 2014). Podanie leku *s.c.* powoduje maksymalne wysycenie integryny- $\alpha 4$ w ciągu 1 dnia od podania, chociaż szczyt stężenia leku w surowicy występuje około 7. dnia. Natalizumab podany *s.c.* dostaje się bezpośrednio do układu limfatycznego i dzięki temu może wykazywać efekty bardzo szybko, podobne jak podany *i.v.*, chociaż jego stężenie w surowicy może być niskie (Muralidharan *et al.*, 2017; Plavina *et al.*, 2016).

Dostępne są dane wskazujące na wpływ NAT podawanego drogą *s.c.* na realne oszczędności czasowo-finansowe w systemie opieki zdrowotnej. W Hiszpanii porównano roczne koszty leczenia NAT podawanym *s.c.* i *i.v.* – bezpośrednie koszty, a także tzw. koszty pośrednie, związane z trybem życia/potrzebami pacjenta. Natalizumab podawany w formie *s.c.* zmniejszał koszty opieki zdrowotnej poprzez skrócenie całkowitego czasu wizyty, co wynikało z wygodnej drogi administracji (brak potrzeby przygotowywania roztworu infuzyjnego leku i skrócenie czasu jego podawania). Dodatkowo, w ocenie pacjentów, forma *s.c.* wpływała na poprawę równowagi pomiędzy życiem zawodowym a prywatnym. W aspekcie finansowym NAT *s.c.* podawany w warunkach ocenianego szpitala zmniejszał całkowite koszty w ciągu 2 lat (bez ceny leku) o 66,2% (3682,82 euro/pacjenta) (Alonso Torres *et al.*, 2023). Podobnie w wieloośrodkowym, obserwacyjnym, przekrojowym badaniu przeprowadzonym w 9 włoskich ośrodkach leczenia MS analizowano wpływ drogi podania NAT (*s.c.* i *i.v.*) na bezpośrednie i pośrednie koszty opieki zdrowotnej. Wykazano skrócenie czasu pracy personelu medycznego i skrócenie całkowitego czasu przeznaczonego na procedurę podawania leku, co poprawiło organizację pracy ośrodków leczących MS i zmniejszyło ich koszty (Filippi *et al.*, 2022).

Z kolei w obserwacyjnym, prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu SISTER (Subcutaneous: non-Interventional Study for Tysabri Patient Preference – Experience from Real World; NCT05304520) oceniono preferencję pacjentów co do drogi podania leku i satysfakcję z terapii w rutynowej opiece zdrowotnej w Niemczech. Pacjenci leczeni NAT zdecydowanie preferowali drogę podania *s.c.* ze względu na wygodę. Natalizumab podawany *s.c.* był dobrze tolerowany. Większość zdarzeń niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem leku była łagodna (Gold *et al.*, 2022).

PODSUMOWANIE

Przedstawione badania kliniczne (DELIVER, REFINE) oraz badania wykorzystujące modelowanie PD/PK wykazały porównywalne wysycenie integryny- $\alpha 4$ dla obu dróg podania (*s.c.* i *i.v.*) NAT w dawce 300 mg co 4 tygodnie (Plavina *et al.*, 2016; Trojano *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2021, P021, P024). Wysycenie integryny- $\alpha 4$ jest parametrem odzwierciedlającym mechanizm działania leku, a tym samym efekty kliniczne. Ocena stężenia leku w surowicy jest łatwiejsza

i tańsza, ale niewystarczająca do oceny jego skuteczności. Warto podkreślić, że ogólne bezpieczeństwo formy podania *s.c.* zasadniczo jest zgodne z dobrze poznanym ryzykiem stosowania leku *i.v.*, z wyjątkiem bólu w miejscu wstrzyknięcia, który występuje częściej w przypadku formy *s.c.* Wysokie poziomy wysycenia integryny- $\alpha 4$ obserwowano po podaniu leku *s.c.* co 4 tygodnie w szerokim zakresie masy ciała, co sugeruje, że dawkowanie *s.c.*, podobnie jak *i.v.*, nie wymaga dostosowania dawki do masy ciała pacjenta. Stwierdzenie porównywalnego stężenia NAT w surowicy osób, które uprzednio były leczone formą *i.v.*, i pacjentów bez wcześniejszej ekspozycji na NAT wskazuje na możliwość zastosowania formy *s.c.* niezależnie od wcześniejszego przyjmowania leku *i.v.* Natalizumab jest pierwszą wysoce skuteczną terapią MS o 2 możliwych drogach podawania. Umożliwia to wybór formy podania, która najlepiej odpowiada indywidualnym potrzebom pacjentów.

Natalizumab *s.c.* to większa wygoda i elastyczność podania leku oraz oszczędność czasu i nakładów finansowych. Korzyści odnoszą pacjenci, personel medyczny i szeroko pojęty system opieki zdrowotnej, gdyż droga *s.c.* podania NAT:

1. Zapewnia skrócenie czasu wizyty – lek jest podawany w 2 kolejnych wstrzyknięciach, co zwykle trwa kilkanaście minut. Dane kliniczne wskazują, że wielu pacjentów preferuje formę podania *s.c.* ze względu na potencjalną oszczędność czasu. Podanie *s.c.* jest też łatwiejsze do wykonania, w porównaniu z podaniem *i.v.*
2. Umożliwia skrócenie czasu obserwacji po podaniu leku – 1-godzinny czas obserwacji po podaniu może zostać skrócony lub całkowicie pominięty, jeśli pacjent nie doświadczył żadnych reakcji niepożądanych, w tym reakcji nadwrażliwości, po podaniu pierwszych 6 dawek NAT (niezależnie od wcześniejszej drogi podania *i.v.* lub *s.c.*).
3. Stanowi alternatywę dla pacjentów z trudnym, ograniczonym dostępem do żył.

Warto zauważyć, że te zalety zyskują szczególne znaczenie w sytuacji niedoboru personelu medycznego w ośrodkach leczących MS, jak również w czasie, gdy pacjenci powinni skracać lub unikać wizyt w ośrodku leczącym, np. z powodu pandemii. Podawanie NAT *s.c.* może zapewnić wygodniejsze warunki leczenia ambulatoryjnego. Aktualnie leczenie w warunkach domowych nie jest zalecane.

Konflikt interesów

Katarzyna Kapica-Topczewska otrzymywała honoraria za udział w zespołach doradczych i wykładach sponsorowanych przez firmy: Biogen, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme. Elżbieta Jasińska otrzymywała honoraria za konsultacje i wykłady dla firm: Biogen, Sanofi, Novartis. Katarzyna Kubicka-Bączek, Monika Adamczyk-Sowa i Alina Kułakowska otrzymywały honoraria za udział w zespołach doradczych i wykłady sponsorowane przez firmy: Bayer, Biogen, BMS, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme i Teva. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Alonso Torres AM, Arévalo Bernabé AG, Becerril Ríos N et al.: Cost-analysis of subcutaneous vs intravenous administration of natalizumab based on patient care pathway in multiple sclerosis in Spain. *Pharmacoecoon Open* 2023; 7: 431–441.
- Butzkueven H, Kappos L, Wiendl H et al.; Tysabri Observational Program (TOP) Investigators: Long-term safety and effectiveness of natalizumab treatment in clinical practice: 10 years of real-world data from the Tysabri Observational Program (TOP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 660–668.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Tysabri *i.v. i s.c.*, 05.2022. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220530155592/anx_155592_pl.pdf.
- Filippi M, Grimaldi L, Conte A et al.; on behalf of the EASIER study Working Group: Natalizumab administration in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: the EASIER study. Presented at 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 26–28, 2022. Poster 1254.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ et al.; NOVA study investigators: 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: 608–619.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J et al.; RESTORE: MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology* 2014; 82: 1491–1498.
- Gold R, Schmidt S, Motte J et al.: SISTER – subcutaneous: non-interventional, observational, prospective, German multicentre, open label study over 12-months for Tysabri patient preference. Experience from real world – preliminary results of the 1st interim analysis. Presented at 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 26–28, 2022. P365.
- Harvey AJ, Kaestner SA, Sutter DE et al.: Microneedle-based intradermal delivery enables rapid lymphatic uptake and distribution of protein drugs. *Pharm Res* 2011; 28: 107–116.
- López PA, Alonso R, Silva B et al.: Natalizumab subcutaneous injection for the treatment of relapsing multiple sclerosis patients: a new delivery route. *Mult Scler Relat Disord* 2021; 55: 103179.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA et al.; International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group: A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 15–23.
- Muralidharan KK, Kuesters G, Plavina T et al.: Population pharmacokinetics and target engagement of natalizumab in patients with multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 1017–1030.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. Available from: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-kwietnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2023-r>.
- Plavina T, Fox EJ, Lucas N et al.: A randomized trial evaluating various administration routes of natalizumab in multiple sclerosis. *J Clin Pharmacol* 2016; 56: 1254–1262.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al.; AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- Porter CJ, Charman SA: Lymphatic transport of proteins after subcutaneous administration. *J Pharm Sci* 2000; 89: 297–310.
- Selewski DT, Shah GV, Segal BM et al.: Natalizumab (Tysabri). *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 1588–1590.
- The European Commission Grants Marketing Authorization for New Subcutaneous Administration of TYSABRI® (natalizumab) to Treat Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Available from: <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/european-commission-grants-marketing-authorization-new>.
- Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM et al.: A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27: 2240–2253.
- Zhao Y, Campbell N, Ren Z et al.: Modeling and simulation comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab every 6 weeks following subcutaneous and intravenous dosing. Presented at ACTRIMS Forum 2021; February 25–27, 2021. P021.
- Zhao Y, Campbell N, Ren Z et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab every 4 weeks following subcutaneous and intravenous administration. Presented at ACTRIMS Forum 2021, February 25–27, 2021. P024.