

Natalizumab jako terapia HET o potwierdzonej długoterminowej skuteczności i nowa, podskórna formuła podania

Natalizumab as a high-efficacy therapy with proven confirmed long-term effectiveness and a new, subcutaneous administration formula

Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Monika Adamczyk-Sowa, Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3 Maja 13–15, 41–800 Zabrze, e-mail: msowa@sum.edu.pl

ORCID iD

Monika Adamczyk-Sowa  <https://orcid.org/0000-0002-6894-9891>

S twardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest postępującą, nieuleczalną chorobą zapalno-demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o wysokim stopniu zmienności w zakresie przebiegu i odpowiedzi na leczenie. W większości przypadków choroba zaczyna się wcześnie, między 20. a 30. rokiem życia, co ma duże znaczenie dla długoterminowego planowania farmakoterapii. W leczeniu MS ważne są szybka diagnoza, wczesne włączenie leczenia i możliwość szybkiej zmiany terapii w razie nieskuteczności dotychczasowego leku. Personalizacja terapii wymaga od lekarza prowadzącego ogromnej wiedzy o samej chorobie i działaniu leków. Liczą się też doświadczenia ze stosowaniem konkretnej terapii oraz dane RWE (*real world evidence* – dane z rzeczywistej praktyki klinicznej), pochodzące z wieloletnich obserwacji, które pozwalają ocenić bezpieczeństwo i skuteczność.

Do leków o ugruntowanej pozycji w terapii rzutowo-remisyjnej postaci MS (*relapsing-remitting MS*, RRMS) należy natalizumab. Jest on stosowany w praktyce klinicznej od kilkunastu lat, co pozwala na potwierdzenie długoterminowej skuteczności (Bartosik-Psujek, 2021). Wysoka skuteczność natalizumabu została wykazana w badaniach klinicznych II (Miller *et al.*, 2003) i III fazy (AFFIRM: Polman *et al.*, 2006) oraz w przedłużonych fazach przywołanych badań, oceniających długoterminowy profil bezpieczeństwa. Wyniki potwierdzono w badaniu IV fazy (STRIVE: Perumal *et al.*, 2022, 2021), a także w stale kontynuowanym programie monitorującym leczenie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (TOP, 10-letnia *interim analysis*: Butzkueven *et al.*, 2020). Natalizumab zaliczany jest do leków o wysokiej skuteczności w zakresie redukcji rocznego

wskaznika rzutów choroby (*annualised relapse rate*, ARR), która po 10 latach terapii wynosiła w badaniu TOP 92,5% (Butzkueven *et al.*, 2020). Ponadto jako pierwszy lek modyfikujący przebieg choroby (*disease-modifying therapy*, DMT) pozwolił uczestnikom badania klinicznego osiągnąć potwierdzoną 12-tygodniową poprawę sprawności (Phillips *et al.*, 2011). Po 10 latach skumulowane prawdopodobieństwo 24-tygodniowej poprawy sprawności dotyczyło co trzeciego pacjenta (33,1%) (Butzkueven *et al.*, 2020).

MECHANIZM DZIAŁANIA

Natalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które hamuje transport zaktywowanych limfocytów B i T przez barierę krew–mózg. Łączy się z integralną $\alpha 4 \beta 1$ na powierzchni leukocytów (z wyjątkiem neutrofilii), co blokuje dostępność integraliny dla cząsteczek adhezyjnych VCAM-1 (*vascular cell adhesion protein 1*) na powierzchni śródbłonna naczyniowego. Interakcja integraliny $\alpha 4 \beta 1$ z VCAM-1 jest kluczowa w procesie przenikania limfocytów przez barierę krew–mózg. Natalizumab, ograniczając tę interakcję, zapobiega przechodzeniu limfocytów do OUN i zmniejsza proces zapalny. W MS limfocyty T mogą bezpośrednio uszkadzać mielinę, przyczyniać się do uszkodzenia aksonów oraz utrzymywać stan zapalny, który sprzyja dalszemu napływowi komórek prozapalnych i uszkodzeniu bariery krew–mózg (Costantino *et al.*, 2008; Goverman, 2009). Limfocyty B, różniąc się w plazmocyty, produkują przeciwciała skierowane przeciw mielinie, prezentują antygen, aktywują limfocyty T cytotoksyczne, produkują prozapalne cytokiny i tworzą agregaty w obrębie

opon mózgowo-rdzeniowych (Dalakas, 2008; Disanto *et al.*, 2012).

U podstaw mechanizmu działania omawianego leku leży nasycenie α 4-integriny natalizumabem (efekt farmakodynamiczny). W badaniu AFFIRM średnie nasycenie α 4-integriny, mierzone w podgrupie 31 pacjentów, przekroczyło 90% w czasie do 2 godzin po pierwszej infuzji i utrzymywało się na poziomie $>85\%$ przez 4 tygodnie po pierwszej dawce natalizumabu (Plavina *et al.*, 2017). U pacjentów z badania RESTORE stale leczonych natalizumabem średnie minimalne poziomy wysycenia α 4-integriny mieściły się w przedziale 85–90%. W 8. tygodniu po przerwaniu terapii poziom wysycenia natalizumabem był znacznie niższy w porównaniu z chorymi nadal leczonymi (68% *vs* 87%; $p < 0,001$). U osób, które przerwały leczenie, wysycenie ulegało dalszej redukcji i w 12. tygodniu osiągnęło plateau przy poziomie około 10–15% (Plavina *et al.*, 2017).

Biorąc pod uwagę mechanizm działania natalizumabu, istotny jest również wpływ na ograniczenie aktywacji immunologicznej odpowiedzi wrodzonej w obrębie OUN. Leczenie natalizumabem przez 12 miesięcy istotnie redukowało poziom osteopontyny, prozapalnej cząsteczki wchodzącej w interakcję z VLA-4 (*very late antigen 4*) (Khademi *et al.*, 2009), oraz wiązanie komórek mediowane fibronektyną w płynie mózgowo-rdzeniowym (Man *et al.*, 2009). Ponadto lek wpływa na zmniejszenie stężenia prozapalnej chemokiny CXCL13 (*C-X-C motif chemokine ligand 13*) – odpowiedzialnej za rekrutację limfocytów B i T oraz hamującej intratekalną syntezę przeciwciał IgM i IgG – w obrębie OUN (Selter *et al.*, 2013).

Warto podkreślić, że na podstawie analizy *post hoc* randomizowanych badań (AFFIRM, SENTINEL, ASCEND) wykazano znamiennie niższe stężenia łańcuchów lekkich neurofilamentów (*neurofilament light chain*, NfL) w surowicy krwi u pacjentów w ramieniu aktywnym z natalizumabem (Calabresi *et al.*, 2018, 2019; Kapoor *et al.*, 2018). Także w badaniu RESTORE stężenie NfL w surowicy pozostało niskie i stabilne u osób kontynuujących leczenie natalizumabem przez 52 tygodnie (Fox *et al.*, 2018). To istotne, ponieważ stężenie NfL jest uważane za marker uszkodzenia aksonów i może bezpośrednio świadczyć o skuteczności terapii.

SZYBKOŚĆ DZIAŁANIA

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu II fazy oceniano liczbę zmian wzmacniających się po podaniu kontrastu w obrazie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) po 6 miesiącach leczenia natalizumabem. Losowo przydzielono 213 pacjentów z RRMS lub nawracającym wtórnie postępującym MS do jednego z trzech ramion: natalizumabu w dawce 3 bądź 6 mg/kg m.c. podawanego dożylnie (odpowiednio: 68 i 74 osoby) albo placebo (71 osób). Substancje podawano co 28 dni przez 6 miesięcy. Stwierdzono wyraźny spadek średniej

liczby nowych zmian w obu grupach przyjmujących natalizumab. Ustalono, że terapia natalizumabem prowadziła do redukcji uszkodzeń zapalnych w mózgu i liczby rzutów w okresie 6 miesięcy u pacjentów z RRMS. Autorzy podkreślili, iż skuteczność w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, którego ocena była planowana po 6 miesiącach, została potwierdzona już po miesiącu od pierwszej infuzji i utrzymywała się przez cały okres leczenia. Redukcja powstawania zmian aktywnych w MRI wynosiła około 90% (Miller *et al.*, 2003).

W dwuletnim, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy – AFFIRM wykazano skuteczność natalizumabu w dawce 300 mg podawanego dożylnie pacjentom z RRMS, u których w roku poprzedzającym kwalifikację do badania wystąpił co najmniej jeden rzut, a punktacja w Rozszerzonej Skali Niepełnosprawności (Expanded Disability Status Scale, EDSS) wynosiła 0–5. Wśród uczestników badania, zrandomizowanych w stosunku 2 : 1 (grupa badana : placebo), stwierdzono 68-procentową redukcję w zakresie ARR, 82-procentową w zakresie nowych/nowo powiększających się zmian T2 i 92-procentową w zakresie liczby zmian aktywnych w MRI oraz 42-procentowy spadek odsetka osób z utrwaloną niesprawnością w EDSS (Polman *et al.*, 2006). Istotną statystycznie międzygrupową różnicę dotyczącą skumulowanego prawdopodobieństwa rzutu w stosunku do wartości wyjściowej zaobserwowano w 42. dniu badania. Ponadto wykazano, że natalizumab zmniejszał roczny wskaźnik rzutów w ciągu 3 miesięcy od inicjacji leczenia w porównaniu z placebo – zarówno w całej populacji, jak i u pacjentów z wysoce aktywną chorobą (Kappos *et al.*, 2013).

Omawiany lek powoduje szybkie i trwałe zmniejszenie aktywności choroby w ocenie rezonansowej i klinicznej. Jest uważany za jedyny DMT, w którego przypadku czas do rozpoczęcia działania wynosi miesiąc (Freedman *et al.*, 2020).

SZYBKO ODWRACALNY WPŁYW NA UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Natalizumab, należący do leków z grupy HET (*high-efficacy treatment*, leki o wysokiej skuteczności), wpływa na przepuszczalność bariery krew–mózg, ale nie prowadzi do spadku liczby limfocytów obwodowych. Na początku badania AFFIRM w grupie natalizumabu i grupie placebo stwierdzono taką samą całkowitą liczbę limfocytów. Leczenie natalizumabem powodowało wzrost całkowitej liczby leukocytów, limfocytów, a także monocytów, bazofili i eozynofili w ciągu 120 tygodni. Liczba neutrofilii, będących jedyną klasą leukocytów o bardzo niskiej ekspresji α 4-integriny, nie różniła się między grupami natalizumabu i placebo (Plavina *et al.*, 2017). Wśród uczestników badania RESTORE kontynuujących leczenie natalizumabem bezwzględna liczba limfocytów nie zmieniła się istotnie podczas randomizowanego okresu terapii. Natomiast u chorych, którzy przerwali leczenie, wykazano znaczącą redukcję całkowitej liczby limfocytów od 8. tygodnia po ostatniej dawce natalizumabu

w porównaniu z chorymi kontynuującymi. Od 16. tygodnia całkowita liczba limfocytów u osób, które przerwały leczenie, pozostawała mniejsza niż u pacjentów, którzy kontynuowali terapię, i utrzymywała się na poziomie podobnym do obserwowanego przed rozpoczęciem stosowania natalizumabu (Plavina *et al.*, 2017).

Co ważne, wpływ leku na obwodowe komórki odpornościowe okazał się odwracalny, a normalizacja parametrów rozpoczynała się już 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki natalizumabu. Do wartości porównywalnych z notowanymi u nieleczonych pacjentów powracały one po około 16 tygodniach. Stosunkowo szybko odwracalny wpływ na układ immunologiczny odróżnia natalizumab od innych HET wykorzystywanych w MS, w których przypadku odbudowa wymaga zdecydowanie dłuższego czasu (Plavina *et al.*, 2017).

Znajomość mechanizmu działania natalizumabu może pomóc klinicyście w podejmowaniu decyzji dotyczących sekwencjonowania leczenia w MS (Plavina *et al.*, 2017).

ODPOWIEŹ NA SZCZEPIONIA I TERAPIA POMOSTOWA

Zgodnie z danymi RWE w okresie pandemii COVID-19 natalizumab nie wpływał na ryzyko wystąpienia ani ciężkiego przebiegu infekcji SARS-CoV-2 (Salter *et al.*, 2021). Jednocześnie szereg danych wskazuje na pełną odpowiedź humoralną (Achiron *et al.*, 2021; Cohen *et al.*, 2022; Sormani *et al.*, 2021; Tallantyre *et al.*, 2022) i komórkową (Gadani *et al.*, 2021; Sabatino *et al.*, 2021) na szczepienie przeciwko temu wirusowi uzyskiwaną u pacjentów z MS leczonych natalizumabem.

W innych badaniach wykazano, że chorzy przyjmujący natalizumab uzyskiwali pełną odpowiedź humoralną na antygen przypominający toksoidu tężcowego (TT) i neoantigen KHL – a szczepienie odbywało się w dniu wlewu leku, po zakończeniu godzinnej obserwacji (Kaufman *et al.*, 2014).

Carvajal i wsp. (2022) przedstawili wyniki dotyczące odpowiedzi w zakresie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko WZW typu A i B oraz COVID-19 wśród pacjentów leczonych natalizumabem. Dla wszystkich szczepionek wykazano uzyskanie seropozytywności z mianem IgG >4 razy wyższym od wartości granicznej. Efekt był niezależny od długości leczenia natalizumabem, a profil bezpieczeństwa okazał się dobry. Zdaniem autorów badania u osób z dużą aktywnością choroby natalizumab mógłby stanowić terapię pomostową, pozwalającą na uzyskanie pełnej poszczepiennej immunizacji przed rozpoczęciem kolejnego leczenia.

CIĄŻA

W ostatniej aktualizacji wytycznych European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis/European Academy of Neurology (ECTRIMS/EAN) z 2022 roku dotyczących DMT u chorych z MS, w punkcie dotyczącym

leczenia pacjentek planujących ciążę lub ciężarnych (punkt 5: Pregnancy and MS including theECTRIMS – EAN guidelines, an 2022 update; 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 26–28, 2022, Amsterdam), podano, że u kobiet przyjmujących natalizumab można rozważyć kontynuowanie terapii w czasie ciąży. Jeśli istnieją wskazania do leczenia, zaleca się schemat dawkowania co 6 tygodni do końca 2. trymestru lub – w razie potrzeby – do 34. tygodnia ciąży oraz wznowienie terapii po porodzie. U dzieci narażonych na natalizumab należy po urodzeniu sprawdzić parametry hematologiczne i czynność wątroby. Kobiety, które przerwały leczenie natalizumabem w 1. trymestrze, mogą mieć większe ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z kobietami stosującymi lek w trakcie ciąży. Utrzymanie podawania natalizumabu po 30. tygodniu ciąży znacznie zmniejszyło ryzyko rzutu w okresie połogu, ale zwiększało ryzyko niedokrwistości u noworodków. Trzeba podkreślić, że decyzja co do leczenia podczas ciąży powinna być podejmowana ostrożnie i zawsze rozważana indywidualnie, z uwzględnieniem korzyści i profilu bezpieczeństwa.

PODANIE PODSKÓRNE

Decyzją Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA) z 26 marca 2021 roku natalizumab został zarejestrowany w Europie również w formie podania podskórnego (www.ema.europa.eu, dostęp 4.05.2022 r.). W badaniach klinicznych udowodniono porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo podania podskórnego oraz dożylnego (badanie REFINE: Trojano *et al.*, 2021; badanie DELIVER: Plavina *et al.*, 2016). W Polsce formuła podania podskórnego nie została jeszcze uwzględniona jako opcja refundowana w ramach programu lekowego B.29. Biorąc pod uwagę szybki początek działania i możliwość odwracalności efektu leku, a także dane RWE z wieloletnich obserwacji potwierdzające dużą skuteczność i bezpieczeństwo leku, korzyści z terapii natalizumabem *s.c.* są szczególnie istotne dla jakości życia pacjentów. Ponadto podanie leku *s.c.* – w krótszym czasie, bez konieczności zakładania dostępu żylnego – wpływa na odciążenie systemu opieki zdrowotnej. W większości krajów europejskich pacjenci mają refundowany dostęp do najnowszej formy podania natalizumabu. W Niemczech 96% chorych z MS przyjmujących omawiany lek (badanie SISTER: Gold *et al.*, 2022) preferuje postać podskórną zamiast dożylną. W Polsce mamy już pierwsze własne doświadczenia z formą *s.c.* Polscy pacjenci z MS oczekują obecnie na refundowany dostęp do leczenia natalizumabem w formie podskórnej, aby móc korzystać z najnowszych opcji terapeutycznych.

Konflikt interesów

Monika Adamczyk-Sowa otrzymywała honoraria za udział w zespołach doradczych i wykłady sponsorowane przez firmy: Bayer, Biogen, BMS, Janssen-Cilag, Merck, Novartis, Roche, Sanofi Genzyme i Teva.

Piśmiennictwo

- Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S et al.: Humoral immune response in multiple sclerosis patients following PfizerBNT162b2 COVID19 vaccination: up to 6 months cross-sectional study. *J Neuroimmunol* 2021; 361: 577746.
- Bartosik-Psujek H: Skuteczność i bezpieczeństwo potwierdzone rzeczywistą praktyką kliniczną. *Kurier Medyczny* 2021; 6: 10–11.
- 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.
- Calabresi PA, Arnold D, Kinkel R et al.: Serum neurofilament light (NFL): towards a blood test for prognosis and disease/treatment monitoring in multiple sclerosis patients. Presented at 70th AAN Annual Meeting; April 21–27, 2018; Los Angeles, CA. S24.003.
- Calabresi PA, Kuhle J, Arnold DL et al.: Serum neurofilament light (sNFL) for disease prognosis and treatment monitoring in multiple sclerosis patients: towards implementation into clinical care. Presented at 71st AAN Annual Meeting, May 4–10, 2019; Philadelphia, PA. S26.001.
- Carvajal R, Zabalza A, Carbonell-Mirabent P et al.: Natalizumab, a valuable strategy for immunisation to avoid delays of treatment onset in highly active MS patients. Presented at 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 26–28, 2022. P746.
- Cohen JA, Bermel RA, Grossman CI et al.: Immunoglobulin G immune response to SARS-CoV-2 vaccination in people living with multiple sclerosis within Multiple Sclerosis Partners Advancing Technology and Health Solutions. *Mult Scler* 2022; 28: 1131–1137.
- Costantino CM, Baecher-Allan C, Hafler DA: Multiple sclerosis and regulatory T cells. *J Clin Immunol* 2008; 28: 697–706.
- Dalakas MC: B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 557–567.
- Disanto G, Morahan JM, Barnett MH et al.: The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 823–832.
- Fox RJ, Cree BAC, De Sèze J et al.: Temporal relationship of serum neurofilament light levels and radiological disease activity in patients with multiple sclerosis. Presented at 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 10–12, 2018; Berlin, Germany. P532.
- Freedman MS, Devonshire V, Duquette P et al.; Canadian MS Working Group: Treatment optimization in multiple sclerosis: Canadian MS Working Group recommendations. *Can J Neurol Sci* 2020; 47: 437–455.
- Gadani SP, Reyes-Mantilla M, Jank L et al.: Discordant humoral and T cell immune responses to SARS-CoV-2 vaccination in people with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *EBioMedicine* 2021; 73: 103636.
- 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.
- Goverman J: Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 393–407.
- Kapoor R, Sellebjerg F, Hartung HP et al.: Natalizumab reduced serum levels of neurofilament light chain in secondary progressive multiple sclerosis patients from the phase 3 ASCEND study. Presented at 34th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS); October 10–12, 2018; Berlin, Germany. P1740.
- Kappos L, O'Connor PW, Polman CH et al.: Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol* 2013; 260: 1388–1395.
- Kaufman M, Pardo G, Rossman H et al.: Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 341: 22–27.
- Khademi M, Bornsen L, Rafatnia F et al.: The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers. *Eur J Neurol* 2009; 16: 528–536.
- Man S, Tucky B, Bagheri N et al.: $\alpha 4$ Integrin/FN-CS1 mediated leukocyte adhesion to brain microvascular endothelial cells under flow conditions. *J Neuroimmunol* 2009; 210: 92–99.
- 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.
- Perumal J, Balabanov R, Su R et al.: Improvements in cognitive processing speed, disability, and patient-reported outcomes in patients with early relapsing-remitting multiple sclerosis treated with natalizumab: results of a 4-year, real-world, open-label study. *CNS Drugs* 2022; 36: 977–993.
- Perumal J, Balabanov R, Su R et al.: Natalizumab in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a 4-year, open-label study. *Adv Ther* 2021; 38: 3724–3742.
- Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD et al.: Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 970–979.
- 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.
- Plavina T, Muralidharan KK, Kuesters G et al.: Reversibility of the effects of natalizumab on peripheral immune cell dynamics in MS patients. *Neurology* 2017; 89: 1584–1593.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E et al.: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899–910.
- Sabatino JJ Jr, Mittl K, Rowles W et al.: Impact of multiple sclerosis disease-modifying therapies on SARS-CoV-2 vaccine-induced antibody and T cell immunity. *medRxiv* 2021; 2021.09.10.21262933. DOI: 10.1101/2021.09.10.21262933.
- Salter A, Fox RJ, Newsome SD et al.: Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American registry of patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021; 78: 699–708.
- Selter RC, Biberacher V, Grummel V et al.: Natalizumab treatment decreases serum IgM and IgG levels in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2013; 19: 1454–1461.
- Sormani MP, Inglese M, Schiavetti I et al.; CovaXiMS study group on behalf of the Italian Covid-19 Alliance in MS: Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021; 72: 103581.
- Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V et al.: COVID-19 vaccine response in people with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2022; 91: 89–100.
- 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.