

Notat fra Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose

Oppstart av natalizumab for pasienter med relapsing-remitting multipel sklerose og økt risiko for alvorlig forløp av covid 19

Vi søker med dette gruppeunntak for oppstart av natalizumab hos pasienter med attakkpreget (relapsing-remitting) multipel sklerose (RRMS), som har risikofaktorer for alvorlig forløp av covid 19.

Bakgrunn

Etter Beslutningsforums vedtak 20.05.2020 om å stanse oppstart av behandling med natalizumab og å tillate bruk av rituksimab, har rituksimab blitt det desidert mest brukte sykdomsmodulerende medikamentet mot MS i Norge. Erfaringer fra flere land med høy forekomst av covid-19 viser at pasienter som behandles for multipel sklerose (MS) med rituksimab og okrelizumab (anti CD20), har mellom to og tre ganger økt risiko for alvorlig forløp (sykehusinnleggelse, respiratorbehandling og intensivbehandling) enn pasienter som behandles med andre medikamenter (1) (2). Vedlagte data fra Roche viser at 32 av 406 (7,9%) av pasienter som har fått symptomatisk covid-19 og behandles med okrelizumab i regi av deres langtidsstudier, har omkommet (Roche). Tilsvarende tall for spontanrapportert viser en dødelighet ved symptomatisk covid-19 på 81 av 1568 (5,2%). Vi mener dette er troverdige tall som firmaet ikke kan ha noen interesse av å eskalere. Registerstudier gir ingen holdpepunkter for at risikoen er lavere for rituksimab enn for okrelizumab (Sormani, presentert på ECTIMS-kongressen september 2021).

Det er vel etablert at økende alder, samt komorbiditet som hjertesykdom, diabetes, overvekt og kreft øker risikoen for alvorlig forløp av covid-19.

Videre har data fra flere land, inkludert Norge, vist at flertallet av pasienter som behandles med anti CD20 har sterkt svekket humoral immunrespons etter vaksinasjon mot covid-19 (König et al, akseptert i Journal of Neurol, Neurosurg and Psyc). Enkelte studier tyder på at de likevel har brukbar cellulær vaksinerespons (3). De kliniske betydningen av dette er usikker, og tilsvarende undersøkelser av revmatologiske pasienter som behandles med rituksimab har vist at både cellulær og humoral immunrespons er betydelig svekket (4).

Også sfingosin 1-fosfathemmere (S1P; fingolimod, ozanimod, ponesimod) gir betydelig svekket vaksinerespons mot covid-19 (5). I Norge har alle MS-pasienter fått tilbud om en tredje vaksinedose. Dette har hatt liten effekt på humoral immunitet, da kun 20% av pasienter på anti CD20 og 7% på S1P fikk beskyttende antistoffer etter tredje vaksinedose (König et al, submittert).

Det er i dag bred faglig enighet om at de fleste pasienter med RRMS bør starte med et høyeffektivt legemiddel, samt at bivirkningsprofilen ikke gjør alemtuzumab til et aktuelt alternativ (6). Aktuelle tilgjengelige preparater er da rituksimab, kladribin og ponesimod/ozanimod. Dette er alle preparater som gir betydelig og langvarig immunsuppresjon. Kladribin fremstår som det eneste tilgjengelige alternativet som ikke er

vist å gi reduserte vaksineresponser eller alvorlig forløp av covid-19. Begge deler er imidlertid utilstrekkelig undersøkt; så vidt vi kjenner til finnes det ingen studier av cellulære vaksineresponser, og det er begrensede registerdata for forløp av covid-19 under behandling med kladribin. Kladribin hemmer cellulær immunitet i flere år, og er forbundet med oppblussing av latente virusinfeksjoner og er kontraindisert hos pasienter med immunsvikt eller kronisk infeksjon. Preparatet er derfor lite egnet for personer med risikofaktorer for alvorlig forløp av covid-19-

Fagmiljøet i Norge har så langt funnet det forsvarlig å starte behandling med rituksimab, S1P og kladribin ved RRMS under pandemien. Det blir imidlertid stadig tydeligere at det er nødvendig å kunne tilby et høyeffektivt preparat som ikke gir tydelig generell immunsuppresjon og svekket vaskinerespons til den subgruppen av pasienter som har risikofaktorer for alvorlig forløp av covid-19.

Natalizumab hemmer migrasjon av lymfocytter over blod-hjernebarrieren, og gir i svært liten grad generell immunsuppresjon. Vaksineresponser forblir intakte, og preparatet gir ikke økt risiko for alvorlig forløp av covid-19. Preparatet gir økt risiko for progressiv multifokal leukoencefalopati, (PML), og bør derfor ikke gis til bærere av JC-virus. Bærerstatus av JC-virus kan fastslås gjennom en blodprøve som er tilgjengelig for alle norske sykehus.

Søknaden omfatter således oppstart av natalizumab hos RRMS-pasienter med en eller flere av følgende faktorer, og som ikke er bærere av JC-virus:

- Alder over 50 år
- Hjertesykdom, hypertensjon, overvekt, diabetes
- Ervervet eller medfødt immunsvikt
- Kreftsykdom (unntatt basalcellecarcinom)
- Kronisk nyre- eller leversykdom

Omfang

Om lag 400 personer får RRMS-diagnose og starter behandling årlig. Sykdommen rammer fortrinnsvis personer under 50 år. Forekomsten av overvekt, kreft og hjertesykdom er ikke tydelig økt hos personer med MS. Om lag halvparten av pasientene er bærere av JC-virus. De aktuelle subgruppene vil derfor utgjøre en liten andel, høyst sannsynlig færre enn 50 per år.

Trygve Holmøy

Professor UiO/Leder av MS-seksjonen ved Ahus

Leder av referansegruppen for Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose

Lars Bø

Professor UiB, overlege HUS

Leder av Nasjonal kompetansetjeneste for multipel sklerose

Reference List

- (1) Sormani MP, Salvetti M, Labauge P, Schiavetti I, Zephir H, Carmisciano L, Bensa C, De RN, Pelletier J, Cordioli C, Vukusic S, Moiola L, Kerschen P, Radaelli M, Theaudin M, Immovilli P, Casez O, Capobianco M, Ciron J, Trojano M, Stankoff B, Creange A, Tedeschi G, Clavelou P, Comi G et al. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol* 2021 August;8(8):1738-44.
- (2) Simpson-Yap S, De BE, Kalincik T, Rijke N, Hillert JA, Walton C, Edan G, Moreau Y, Spelman T, Geys L, Parciak T, Gautrais C, Lazovski N, Pirmani A, Ardeshirdavanai A, Forsberg L, Glaser A, McBurney R, Schmidt H, Bergmann AB, Braune S, Stahmann A, Middleton R, Salter A, Fox RJ et al. Associations of Disease-Modifying Therapies With COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2021 October 5.
- (3) Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, Goel RR, Mathew D, Lenzi K, Rezk A, Patterson KR, Espinoza DA, Kadri JC, Markowitz DM, Markowitz E, Mexhitaj I, Jacobs D, Babb A, Betts MR, Prak ETL, Weiskopf D, Grifoni A, Lundgreen KA, Gouma S, Sette A, Bates P, Hensley SE, Greenplate AR et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 2021 September 14.
- (4) Moor MB, Suter-Riniker F, Horn MP, Aeberli D, Amsler J, Moller B, Njue LM, Medri C, Angelillo-Scherrer A, Borradori L, Radonjic-Hoesli S, Seyed Jafari SM, Chan A, Hoepner R, Bacher VU, Mani LY, Iype JM, Hirzel C, Maurer B, Sidler D. Humoral and cellular responses to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with a history of CD20 B-cell-depleting therapy (RituxiVac): an investigator-initiated, single-centre, open-label study. *Lancet Rheumatol* 2021 September 7.
- (5) Lotan I, Wilf-Yarkoni A, Friedman Y, Stiebel-Kalish H, Steiner I, Hellmann MA. Safety of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in multiple sclerosis (MS): Early experience from a tertiary MS center in Israel. *Eur J Neurol* 2021 November;28(11):3742-8.
- (6) Holmoy T, Nygaard GO, Myhr KM, Bo L. Disease-modifying therapy for multiple sclerosis. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2021 May 25;141(8).