

## MS og Covid-19-vaksine: Hvordan påvirker ulike medisiner vaksineresponsen?

*Personer med MS har et immunsystem som gjør skade på pasienten, og som må dempes. Anti-B-cellemedisin gir tre ganger forhøyet risiko for alvorlig forløp ved covid-19<sup>1,2</sup>.*

En god vaksinerespons forutsetter at både B- og T-cellene fungerer optimalt. MS-pasienter har et immunsystem som gjør skade på nervesystemet, og behandlingen omfatter for mange at immunsystemet må dempes.

– Vi bruker i all hovedsak fem veldig effektive legemidler for MS i dag. Rituksimab\* – for eksempel – retter seg mot B-lymfocytene – B-cellene – og fjerner en spesiell gruppe (CD20-B-cellene) av disse fra sirkulasjon. Vi hemmer altså bestemte deler av immunsystemet. Når vi så kommer i en situasjon med pandemi, så er dilemmaet at vi har hemmet den delen av kroppen som skal reagere på vaksinen!

Dette sier Marton König, forsker ved Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus. Han forsker på covid-19-vaksinering hos MS-pasienter. König har nylig publisert artikkel om temaet i [BMJ](#).

### **Tre ganger høyere risiko med anti-B-cellemedisin**

– Utfordringen er altså hvordan vi kan tilby en behandling som både er effektiv mot MS, og samtidig ikke reduserer vaksineresponsen, sier König.

– **Forskningen vår, og andres, under pandemien, har vist at pasienter som står på anti-b-cellemedisin har tre ganger høyere risiko for alvorlig forløp ved covid-19, og nå forsker vi på hvordan vi kan endre, tilpasse eller justere behandlingen for å få vaksinerespons<sup>1,2</sup>.**

Forskningen har så langt funnet at visse pasienter på visse behandlinger ikke utvikler nok antistoffer etter vaksiner<sup>3,4,5</sup>. Pasientene har for få antistoffer.

– **Kun 20% av de på rituksimab\* og 18% av de som behandles med fingolimod utvikler antistoffer over et nivå som har en mulig klinisk effekt. Pasienter behandlet med andre DMT-er viste de samme antistoffnivåene – samme vaksinerespons – som pasienter med MS uten behandling<sup>5</sup>.**

***I studien til König et. al. ble det vist at pasienter behandlet med blant annet natalizumab, dimetylfumarat, cladribin og alemtuzumab, hadde gode antistoffnivåer etter vaksine, dog fortsatt noe lavere enn friske<sup>3,5</sup>.***

Flere publikasjoner har vist økt risiko for covid-19 med alvorlig forløp ved bruk av anti-CD20, med tre ganger høyere rater for innleggelse og død<sup>1,8</sup>.

– I tillegg er samme risiko også forhøyet i én måned etter høydose steroid behandling, for eksempel ved MS-attakk (ca. 7 ggr ved steroider i én måned etter kuren), legger König til<sup>1</sup>. **Spørsmålet er hvordan man i praksis skal forholde seg til disse funnene klinisk?**

– Pasienter som har fått steroider anbefales å leve tilbaketrukket/isolert i én måned etter infusjon. De som får infusjon med anti-CD20 behandling må også være forsiktige (de fleste får steroid som ledd i behandlingen også).

– I tillegg tas det hensyn til økt risiko ved medikamentvalg hos nydiagnostiserte i lys av risikoprofil; andre sykdommer, alder, og så videre. Og så er anti-CD20 preparater (i tillegg til fingolimod) listet som grunnlag for tredje vaksinedose, uavhengig av antistoffnivå.

**– Kort oppsummert: man må alltid ta hensyn til veldokumentert forhøyet risiko og overveie gevinst/risiko forhold i lys av dette hos hver enkel pasient.**

### **Ikke svart-hvitt**

– Samtidig er det ikke helt svart-hvitt: det er økende evidens for at rituksimab\*-pasienter faktisk har en veldig bra *T-celle-aktivering*<sup>6,7</sup>. T-celle-aktivering er også en viktig bestanddel av immunforsvaret. Med fingolimod ser man ikke denne effekten, der var det også dårlig t-celle-aktivering. Men med fingolimod er virkningsmekanismen annerledes, så det er vanskelig å si i hvilken grad t-cellene er aktivert, sier König<sup>3,4</sup>.

– Det er mye vi fortsatt trenger å finne ut om immunrespons og vaksinerings av MS-pasienter. Akkurat nå forsker vi på hvordan vi kan heve antistoffnivået og t-celleaktiveringen for pasienter på fingolimod og rituksimab\*. Vi er akkurat ferdige med en studie på tredje vaksinedose, der vi har undersøkt hvordan 170 norske pasienter med MS som behandles med disse anti-b-cellemedisinene responderer på tredje dose av covid-19-vaksine. Den forventes å bli publisert snart.

**– Problemstillingen er: Kan vi heve antistoffet over 1 percentil ved å gi dem en tredje dose, og kommer det til å ha en klinisk effekt på å begrense alvorlig covid-19?**

**– Deretter skal vi se på praktiske løsninger for vaksinerings ved MS. Hvordan kan vi endre, tilpasse eller justere behandlingen for å få vaksinerespons? Skal man endre MS-medikament? Eller skal man endre tidspunktet for vaksinerings? Uansett hvilken løsning vi velger, så koster det penger og krever ressurser – og det krever forklaring til pasientene det er snakk om. De trenger å forstå sin egen behandling.**

– Det viktigste prinsippet er uansett at vi kun skal gi medisin der det er indikert, avslutter König.

*(\* Ikke godkjent til behandling av RRMS.)*

### **Referanser**

(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) A. Achiron, M. Mandel, S. Dreyer-Alster, G. Harari, D. Magalashvili, P. Sonis, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021 Vol. 14.
- (4) M. P. Sormani, M. Inglese, I. Schiavetti, L. Carmisciano, A. Laroni, C. Lapucci, et al. Effect of SARS-CoV-2 mRNA vaccination in MS patients treated with disease modifying therapies. *EBioMedicine* 2021 September 22.
- (5) M. Konig, A. R. Lorentzen, H. M. Torgauten, T. T. Tran, S. Schikora-Rustad, E. B. Vaage, et al. Humoral immunity to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in multiple sclerosis: the relevance of time since last rituximab infusion and first experience from sporadic revaccinations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 October 20.
- (6) S. A. Apostolidis, M. Kakara, M. M. Painter, R. R. Goel, D. Mathew, K. Lenzi, 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.
- (7) L. Brill, A. Rechtman, O. Zveik, N. Haham, E. Oiknine-Djian, D. G. Wolf, et al. Humoral and T-Cell Response to SARS-CoV-2 Vaccination in Patients With Multiple Sclerosis Treated With Ocrelizumab. *JAMA Neurol.* 2021 September 23.
- (8) Spelman T, Forsberg L, McKay K, Glaser A, Hillert Increased rate of hospitalisation for COVID-19 among rituximab-treated multiple sclerosis patients: A study of the Swedish multiple sclerosis registry. *J. Mult Scler.* 2021 Jul 2;13524585211026272. doi: 10.1177/13524585211026272. Online ahead of print. PMID: 34212816

### **Tysabri®(natalizumab) – Utvalgt sikkerhetsinformasjon**

ATC-kode: L04A A23

Basert på Tysabri SPC 08/2021

**Indikasjon:** Tysabri er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper: Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1). eller Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen eller en signifikant økning i T2 lesjonsmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

**Dosering:** Tysabri 300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke. Behandling skal igangsettes og kontinuerlig overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, ved sykehus med rask tilgang til MR.

**Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Pasienter med økt risiko for opportunistiske infeksjoner, inkludert immunkompromitterte pasienter (inkludert pasienter som får immunsuppressiv behandling eller pasienter som er immunkompromitterte på grunn av tidligere behandling, se pkt. 4.4 og 4.8). Kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling. Kjent aktiv malignitet, unntatt pasienter med kutant basalcellekarsinom.

**Bivirkninger:** Hyppigst rapportert er urinveisinfeksjon, nasofaryngitt, hodepine, svimmelhet, kvalme, artralgi, fatigue, urtikaria, oppkast, rigor og feber. Infeksjoner (inkl. opportunistiske) som PML, akutt retinal nekrose, JCV GCN, livstruende/fatale tilfeller av herpesencefalitt og -meningitt, spontane tilfeller av alvorlig leverskade, økte leverenzymmer og hyperbilirubinemi, samt sjeldne, alvorlige tilfeller av anemi og hemolytisk anemi er rapportert.

**Graviditet og amming:** Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Data fra kliniske studier, fra et prospektivt graviditetsregister, fra tilfeller etter markedsføring og fra tilgjengelig litteratur, tyder ikke på at eksponering for natalizumab har noen effekt på utfallet av graviditeten. I publisert litteratur er det rapportert tilfeller av forbigående mild til moderat trombocytopeni og anemi hos spedbarn født av kvinner som var eksponert for natalizumab i tredje trimester av graviditeten. Det anbefales derfor at nyfødte av kvinner som har vært eksponert for legemidlet i tredje trimester av graviditeten overvåkes for mulige hematologiske avvik. Amming: Natalizumab skiller ut i morsmelk hos mennesker. Effekten av natalizumab på nyfødte/spedbarn er ukjent. Amming skal opphøre ved behandling med natalizumab.

**Advarsler:** Bruk av dette legemidlet har vært forbundet med en økt risiko for PML, en opportunistisk infeksjon forårsaket av JC-virus, som kan være dødelig eller føre til alvorlig funksjonsnedsettelse. På grunn av denne økte risikoen for å utvikle PML, bør fordelene og risikoen ved behandling revurderes individuelt av legespesialisten og pasienten. Pasienter må overvåkes regelmessig gjennom behandlingen og skal informeres, sammen med sine omsorgspersoner, om tidlige tegn og symptomer på PML. JC-virus forårsaker også granulacellenevropati (GCN), som er rapportert hos pasienter som har fått behandling med dette legemidlet. Symptomer på JCV-GCN ligner symptomer på PML (dvs. cerebellart syndrom). Følgende risikofaktorer er forbundet med økt risiko for PML: Forekomst av anti-JCV-antistoffer. Behandlingsvarighet, særlig utover 2 år. Etter 2 år skal alle pasienter informeres på nytt om risikoen for PML ved bruk av legemidlet. Bruk av immunsuppressiver før behandling med legemidlet.

**Interaksjoner:** Natalizumab er kontraindisert i kombinasjon med annen sykdomsmodifiserende behandling (se pkt. 4.3). I en randomisert, åpen studie med 60 pasienter med relapserende MS var det ingen signifikant forskjell i den humorale immunresponsen mot et recall-antigen (tetanustoksoid), og kun en noe langsommere og redusert humoral immunrespons mot et neoantigen (keyhole limpet hemocyanin) ble observert hos pasienter som ble behandlet med dette legemidlet i 6 måneder sammenlignet med en ubehandlet kontrollgruppe. Levende vaksiner er ikke undersøkt. Tysabri har en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Svimmelhet kan forekomme etter administrering av dette legemidlet.

**Pris:** 17 119,50,- per hetteglass. R.gr. 4

### **Sak 158-2021 ID2021\_149 Natalizumab (Tysabri) til behandling av pasienter med relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) og økt risiko for alvorlig forløp av covid 19**

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder om pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende medikamenter/generika, overlevelsestell m. m) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Natalizumab til infusjon (Tysabri inf) innføres midlertidig til behandling av pasienter med RRMS som skal starte sykdomsmodulerende behandling og har økt risiko for alvorlig forløp av covid-19, som ikke er bærere av JohnCunningham (JC)-virus, og med en eller flere av følgende risikofaktorer:

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

2. Beslutningen gjelder kun midlertidig bruk av natalizumab infusjon til nevnte risikogrupper, og natalizumab subkutan skal ikke benyttes. Ny vurdering kan gjøres ved endret risikobilde.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

### **Tecfidera® (Dimetylfumarat) - Utvalgt sikkerhetsinformasjon**

*Behandling bør initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av multipel sklerose.*

#### **Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet for innholdsstoffene, mistenkt eller bekreftet progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

#### **Lymfopeni**

Ny fullstendig blodcelletelling, inkl. lymfocytter, skal utføres før behandlingsstart og deretter hver 3. måned. Forsiktighet bør utvises ved lave lymfocyttall. Behandling bør ikke innledes ved alvorlig lymfopeni (lymfocyttall  $<0,5 \times 10^9/l$ ).

*Pga. økt risiko for PML anbefales økt årvåkenhet ved lymfopeni:*

- behandling bør seponeres ved alvorlig lymfopeni i  $>6$  mnd.
- nytte/risiko bør revurderes ved moderat redusert lymfocyttall ( $0,5-0,8 \times 10^9/l$ ) i  $>6$  måneder.
- regelmessig kontroll av lymfocyttall anbefales ved verdier  $<$  nedre grense for normalområdet.

#### **PML**

Det har forekommet tilfeller av PML (opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-virus) ved bruk av dimetylfumarat og andre legemidler som inneholder fumarater ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni. Pr. 1. Mars 2021 er det i hele verden bekreftet 11 tilfeller av PML.

Det har forekommet tilfeller av PML (opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-virus) ved bruk av dimetylfumarat og andre legemidler som inneholder fumarater ved moderat til alvorlig langvarig lymfopeni. Pr. 1. Mars 2021 er det i hele verden bekreftet 11 tilfeller av PML.

Økt risiko for utvikling av PML (opportunistisk infeksjon forårsaket av John Cunningham-virus). Kan være dødelig eller gi alvorlig nedsatt funksjonsevne. Nytte/risiko bør vurderes individuelt. Langvarig moderat/alvorlig lymfopeni øker risikoen for PML. Økt risiko kan heller ikke utelukkes ved mild grad.

*Ytterligere risikofaktorer for PML ved lymfopeni:*

- behandlingsvarighet (PML er sett etter ca. 1-5 års behandling)
- kraftig reduksjon i CD4+ og spesielt CD8+ T-celler
- tidligere immunsuppressiv/immunmodulerende behandling.

Ved første tegn/symptomer som tyder på PML skal behandlingen avbrytes og diagnostiske undersøkelser utføres. Ved utvikling av PML må behandlingen avbrytes permanent.

MR bør utføres før behandlingsstart (innen 3 mnd.) og gjentas ved økt risiko for PML og klinisk mistenkt PML.

#### **Andre forsiktighetsregler**

Nyrefunksjon bør vurderes før behandlingsstart, etter 3 og 6 måneder, deretter hver 6.-12. måned og når klinisk indisert. Leverfunksjon bør vurderes før behandlingsstart og når klinisk indisert. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig aktiv gastrointestinal sykdom. Behandling bør ikke innledes ved alvorlig infeksjon. Ved utvikling av alvorlig infeksjon bør seponering vurderes og nytte/risiko revurderes før behandling gjenopptas. Tecfidera skal seponeres ved tegn/symptomer på anafylaksi, og behandling bør ikke startes opp igjen.

#### **Interaksjoner**

Levende vaksiner kan gi økt risiko for klinisk infeksjon, og bør kun gis ved positivt nytte/risikoforhold, og bare i unntakstilfeller. Samtidig bruk av andre fumarsyrederivater (topisk/systemisk) bør unngås. Samtidig bruk av nefrotoksiske legemidler kan øke risiko for nyrebivirkninger.

#### **Graviditet og amming**

Skal kun brukes under graviditet hvis strengt nødvendig. Amming skal opphøre eller behandlingen avsluttes, basert på fordeler av amming for barnet og fordeler av behandling for moren.

#### **Bivirkninger**

Hyppigst rapportert ( $\geq 10\%$ ) er flushing og gastrointestinale bivirkninger. Infeksjoner inkl. PML og herpes zoster, anafylaksi, lymfopeni, økt ALAT og ASAT, leverskade og angioødem, er rapportert.