



Ansvarig: Anders Svenningsson (2013-03-17), Katharina Fink (2016-05-16)

## Läkemedel: Interferon-beta -1b (Extavia, Betaferon) - -1a (Avonex, Rebif)

Datum för godkännande inom EU:           Betaferon 30 november 1995  
  Avonex 13 mars 1997  
  Rebif 4 maj 1998  
  Extavia 20 maj 2008

SMS rekommendation till användning: Alla betainterferoner är indicerade för vuxna med skovvis förlöppande (relapsing-remitting, RR) MS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet och vid clinically isolated syndrome (CIS).

Dessutom har Interferon-beta (IFNB) -1b indikation för behandling av patienter med sekundärt progressivt sjukdomsförlopp som har inflammatorisk sjukdomsaktivitet (vgs säskild dokumentet)

Dosering: Avonex ges 30 µg intramuskulärt 1 gång per vecka. Betaferon och Extavia injiceras 250 µg subkutant varannan dag. Rebif ges subkutant 3 dagar/vecka. För Rebif finns ett upptrappningskit med 8.8 µg och 22 µg för de första fyra veckorna. Därefter ges 44 µg s.c. 3 dagar/vecka.

Bakgrund: IFNB är ett glykoprotein som tillhör gruppen cytokiner med antivirala, antiproliferativa och immunomodulerande egenskaper. Den exakta verkningsmekanismen av IFNB vid behandling av MS är inte klarlagd.

Klinisk effekt: För IFNB-1b vid RRMS finns det en multicenter, randomiserad, placebokontrollerad fas III-studie från The IFNB Multiple Sclerosis Study Group som publicerades 1993 (1). Studien bestod av tre armar: IFNB-1b 50 µg s.c. varannan dag, IFNB-1b 250 µg s.c. varannan dag, och placebo (1:1:1), med en duration på två år. Primärt effektmått var årlig skovfrekvens och en dosberoende signifikant riskreduktion påvisades med 34 % minskad risk i gruppen som fick IFNB-1b i dosen 250 µg s.c. varannan dag jämfört med placebo. I både behandlings- och placeboarm var skillnaderna i EDSS efter behandling mycket små i jämförelse med baseline. Ingen signifikant skillnad i relativ risk för bestående försämring enligt denna skala kunde påvisas mellan grupperna.

För IFNB-1a i icke-pegylerad form finns två randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier vid RRMS: MSCRG (1996) (2, 3), PRISMS (1998) (4). I MSCRG administrerades IFNB-1a i.m. i doseringen 30 µg en gång/vecka och i PRISMS studerades två doser, 22 µg alternativt 44 µg s.c. tre gånger/vecka. En dosberoende effekt kunde påvisas i PRISMS studien. Den årliga skovfrekvensen reducerades signifikant i samtliga studier. I MSCRG reducerades årliga skovfrekvensen med 32% i jämförelse med placebo, i PRISMS studien med 33%. Risken för bekräftad försämring minskade med 37% i MSCRG och 44 % i PRISMS studien för 44 µg s.c. 3 gånger/vecka under två år.

Biverkningar: De vanligaste biverkningarna är lokala hudreaktioner kring injektionsstället samt influensaliknande känningar med muskelvärk, huvudvärk och feber som kan kuperas med paracetamol eller NSAID som ibuprofen. Det är viktigt att byta injektionsstället regelbundet. Influensaliknande biverkningar brukar vara övergående under de första tre månaderna av IFNB-behandlingen. Leukocytopeni och leverenzymnivåförändringar förekommer ofta men är vanligtvis lindriga och övergående. Tyroideadysfunktionspåverkan förekomma och behöver screenas för under IFNB-behandlingen. Dessutom



## MS-sällskapet rekommenderar

---

finns det mer sällsynta biverkningar som HUS och TTP vid trombotiska mikroangiopatierna och nefrotisk syndrom.

Kontraindikationer och försiktigheter: I studien som publicerades av The IFNB Multiple Sclerosis Study Group kunde en högre förekomst av depression och självmord observeras i IFNB-armen. Detta medförde att depressioner anges som en kontraindikation för behandlingen med IFNB. Kopplingen kunde dock inte konfirmeras i efterföljande studier. Utveckling av neutraliserande antikroppar (ADA) är ett väldokumenterat fenomen vid behandling med IFNB-preparat. De förekommer i varierande grad beroende på beredningsform.

Graviditet och amning: Ingen teratogenicitet har observerats i djurforsök. I en prospektiv observationsstudie med 251 patienter med MS, exponerade för IFNB under första trimestern, jämfördes med 194 inte exponerade kvinnor med MS under graviditeten. För IFNB exponerade observerades ingen lägre födelsevikt, mindre längd, för tidig födsel, ökad missbildningsfrekvens, eller som tidigare diskuterats ökad frekvens för spontan aborter jämförd med de icke exponerade (5). IFNB behandlingen ska inte initieras under pågående graviditet. Beroende på kvinnans sjukdomsaktivitet kan man överväga att fortsätta med IFNB-behandlingen fram till dess att graviditeten är verifierad eller, om så bedöms medicinskt befogat, även fortsätta med behandlingen under graviditeten. Det är oklart om IFNB överförs till bröstmjölken, därför är IFNB generellt kontraindicerat under amningen.

Interaktion med andra läkemedel: Inga interaktionsstudier har genomförts. Cytochrom P450 aktiviteten reduceras varför viss försiktighet behöver iakttas vid samtidig behandling med läkemedel med ett smalt terapeutiskt fönster som t.ex. vissa antidepressiva eller antiepileptika.

Monitorering (vgs checklista): Den långsiktiga säkerhetsprofilen betraktas som gynnsam. Blodstatus med differentialräkning, lever- och tyroideaprover bör kontrolleras före insättning, 3, 6 och 12 månader efter behandlingsstart och därefter årligen.

### Neutraliserande antikroppar:

Vid behandling med IFNB kan antikroppar mot läkemedlet, s.k. anti-drug antibodies (ADA) utvecklas(6). Höga titrar av neutraliserande ADA, s.k. neutraliserande antikroppar (NAb), kan minska och t.o.m. upphäva den biologiska effekten av IFNB.

SMS rekommenderar att provtagning för analys av NAb bör utföras efter 12 och 24 månaders behandling. Vid förhöjd titrer ska konfirmerande prov tas efter 3 månader. Vid bekräftat hög titrer bör behandlingen avslutas och byte till alternativ terapi utanför IFNB-gruppen genomföras förutsatt att fortsatt behandlingsindikation föreligger.

Remisser och mer information finns att hämta på Karolinska Institutets hemsida:

<http://ki.se/cns/laboratoriet-for-analys-av-neutraliserande-anti-lakemedels-antikroppar-nab-lab>

Wash-out: Ingen wash-out behövs vid byte från IFNB. Vid avvikande leverprover över 3x av normalvärde under IFNB-behandlingen bör man avvakta normaliseringen av värdena innan ny behandling påbörjas.

### Referenser:

1. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):655-61. PubMed PMID: 8469318.
2. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-remitting multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Multiple sclerosis*. 1995 Jun;1(2):118-35. PubMed PMID: 9345462.



## MS-sällskapet rekommenderar

---

3. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Annals of neurology*. 1996 Mar;39(3):285-94. PubMed PMID: 8602746.
4. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998 Nov 7;352(9139):1498-504. PubMed PMID: 9820297.
5. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. *Multiple sclerosis*. 2016 Feb 26. PubMed PMID: 26920382.
6. Fogdell-Hahn A. Antidrug Antibodies: B Cell Immunity Against Therapy. *Scand J Immunol*. 2015 Sep;82(3):184-90. PubMed PMID: 26098690. Epub 2015/06/23. eng.