



Ansvarig för dokumentet: Katharina Fink (20160516)

Läkemedel: Plegridy (peginterferon beta-1a)

Datum för godkännande inom EU: 18 juli 2014

SMS rekommendation till användning: För behandling av vuxna med skovvis förloppande MS med låg till måttlig sjukdomsaktivitet.

Dosering: Läkemedlet ges subkutant var 14:e dag. I början titreras läkemedlet upp; 63 mikrogram dag 1, 94 mikrogram dag 15, och från dag 29 ges 125 mikrogram varannan vecka.

Bakgrund: Interferonet i Plegridy framställs med rekombinant DNA-teknologi. Därefter pegyleras IFNB-1a med polyetylen glykol, vilket gör att substansen efter subkutan injektion frisätts långsammare. Därför kan Plegridy ges varannan vecka jämfört med IFNB-1a som ges intramuskulärt en gång/vecka eller subkutant 3 gånger/vecka.

IFNB i sig är en glykoprotein och tillhör gruppen cytokiner med antivirala, antiproliferativa och immunomodulerande egenskaper. Den exakta verkningsmekanismen av IFNB vid behandling av MS är inte klarlagd.

Klinisk effekt: ADVANCE var en tvåårig fas 3-studie med tre behandlingsarmar där 1 512 MS-patienter från 26 olika länder randomiserades 1:1:1 till Plegridy 125 mg sc varannan vecka, Plegridy 125 mg sc var fjärde vecka eller placebo. I studien inkluderades patienter med MS mellan 18 och 65 års ålder, och med en EDSS upp till 5. Under det första året var skovaktiviteten lägre för patienter som behandlades med Plegridy varannan (0,23 skov/år) eller var fjärde vecka (0,29 skov/år) jämfört med patienterna som fick placebo (0,4 skov/år) (1). Andelen patienter som hade en 12-veckors bestående sjukdomsförsämring vid vecka-48-besöket var 0,11 för placebogrupper och 0,07 för båda armarna med aktiv behandling (2). Efter första året randomiserades placebopatients över till en av de två armarna med aktiv substans. Effekten av Plegridy kvarstod även under det andra studieåret för Plegridy i tvåveckorsarmen. Utvecklingen av funktionsnedsättningen under 12 och 24 veckor fortskred långsammare (33% respektive 41%) hos patienter som fick Plegridy varannan vecka från början jämfört med gruppen som fick Plegridy varannan vecka först efter 48 veckor (1). Efter ADVANCE-studien erbjöds patienterna att gå över till open-label ATTAIN-studien för att följa biverkningar och långvariga effekter. Resultaten från denna uppföljning var likvärdiga med huvudstudiens resultat (3).

Biverkningar: Vanliga biverkningar liknar de som rapporteras för vanliga IFNB-preparat, dock håller de oftast i sig under fler dagar: influensaliknande symtom som t.ex. feber, frossa, allmän svaghet/ matthetskänsla samt huvudvärk, myalgi, artralgi. På grund av möjligheten till leverskada (upp till 50% fick leverenzymstegring, men maximalt 3% fick en leverenzymstegring högre än 5x den övre normalgränsen), ska leverfunktionen kontrolleras efter 3 och 6 månaders behandling och därefter årligen. Lokala injektionsrelaterade hudreaktioner med pruritus, smärta, erytem kan förväntas. Lätta biverkningar beskrevs i upp till 90%, svåra biverkningar i upp till 22%. Biverkningar som ledde till avslutande av behandlingen med Plegridy observerades i 6%. Blodbilden kan påverkas i upp till 10% och autoimmuna sjukdomar, t.ex. autoimmun hepatit, ITP och thyroideafunktionspåverkan är



vanligare vid interferonbehandling varför även blodstatus och tyroideafunktionen ska kontrolleras efter 3, 6 och 12 månaders Plegridy behandling och därefter årligen.

Kontraindikationer och försiktighet: Risken för neutraliserande antikroppar (ADAs) mot interferon-beta är betydligt lägre för Plegridy än för tidigare interferonbehandlingar, sannolikt pga pegyleringen. Två- och treårsdata visar att mindre än 1% av Plegridybehandlade patienter utvecklar ADAs. Då frekvensen för ADAs är så låg är det inte motiverat att screena för dem. Har patienten stått på ett annat IFNB-preparat innan Plegridy behandlingen så kontrolleras ADA-statuset innan Plegridy behandlingen startas.

Då människor sedan tidigare exponerats för polyetylenglykol (smink osv.) kan det förväntas att några patienter redan har utvecklat antikroppar mot polyetylenglykol (4). Dessa är dock oftast av övergående natur. Vilken klinisk relevans dessa antikroppar har är ännu inte känt. Vid Plegridy behandling i ADVANCE-studiens tvåveckorsarm utvecklade 6% antikroppar mot polyetylenglykol (1). Idag finns det inte någon kommersiell metod för att detektera antikroppar mot polyetylenglykol och screening för antikroppar mot polyetylenglykol görs inte.

Graviditet och amning: IFNB behandlingen ska inte initieras under pågående graviditet. Beroende på kvinnans sjukdomsaktivitet kan man dock överväga att avvakta med att göra ett uppehåll i IFNB-behandlingen fram till dess att graviditeten är verifierad eller, om så anses befogat, att fortsätta med behandlingen även under graviditeten. Det är oklart om Plegridy överförs till bröstmjölken och därför är det generellt kontraindicerat under amningen. Man behöver tillsammans med patienten ta ställning till om återupptagning av behandlingen skall göras direkt efter förlossningen. I så fall behöver amningen avslutas.

Interaktioner 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: För Plegridy finns en IMSE uppföljning med biobankning av DNA och plasma vid baseline och efter 1 års behandling. Dessutom följs patienterna upp enligt checklistan för Plegridy med levervärde, blodbildskontroll och övervakning av tyroideafunktionen efter 3, 6 och 12 månaders Plegridy-behandling samt därefter årligen.

Wash-out: Ingen washout behövs vid byte från Plegridy.

1. Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko AA, Pelletier J, Liu S, et al. Peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: 2-year results from ADVANCE. *Multiple sclerosis*. 2014 Nov 28. PubMed PMID: 25432952.
2. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet Neurology*. 2014 Jul;13(7):657-65. PubMed PMID: 24794721.
3. Seddighzadeh A, Hung S, Selmaj K, Cui Y, Liu S, Sperling B, et al. Single-use autoinjector for peginterferon-beta1a treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis:



safety, tolerability and patient evaluation data from the Phase IIIb ATTAIN study. Expert opinion on drug delivery. 2014 Nov;11(11):1713-20. PubMed PMID: 25073663.

4. Liu Y, Reidler H, Pan J, Milunic D, Qin D, Chen D, et al. A double antigen bridging immunogenicity ELISA for the detection of antibodies to polyethylene glycol polymers. Journal of pharmacological and toxicological methods. 2011 Nov-Dec;64(3):238-45. PubMed PMID: 21827863.