



**Ansvarig:** Anders Svenningsson (2013-03-17), Katharina Fink (2016-05-16), Petra Nilsson (2019-10-27, 2020-11-24)

**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 förlöpande (relapsing-remitting, RR) MS med låg 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 särskilt dokumentet), men nu finns annan behandling med sannolikt bättre effekt

**Dosering:** Avonex ges 30 mikrogram intramuskulärt 1 gång per vecka. Betaferon och Extavia injiceras 250mikrogram subkutant varannan dag. Rebif ges subkutant 3 dagar/vecka. För Rebif finns ett upptrappningskit med 8,8 mikrogram och 22 mikrogram för de första fyra veckorna. Därefter ges 44 mikrogram 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 mikrogram s.c. varannan dag, IFNB-1b 250 mikrogram 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 mikrogram 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 mikrogram en gång/vecka och i PRISMS studerades två doser, 22 mikrogram alternativt 44 mikrogram 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 mikrogram s.c. 3 gånger/vecka under två år. Ovan nämnda studier visar också på en reduktion av nytillkomna och aktiva MR lesioner på mellan 60 och 80%.

En metaanalys av 14 studier med sammanlagt 13 000 patienter med skovvist förlöpande MS med interferon beta- eller glatirameracetatbehandling visade på 51% reduktion av utvecklingen av EDSS 6 (5). En multicenter populationsbaserad prospektiv observationsstudie på nästan 6000 patienter visade på 32% lägre mortalitet vid IFNB behandling jämfört med kontroller utan behandling (6).

**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, vid signifikant påverkan prova att reducera dosen och om det ej är tillräckligt sätt ut behandlingen tillfälligt och prova sedan att återinsätta behandlingen. Tyroideadysfunktionspåverkan förekomma och behöver screenas för under IFNB-behandlingen. Vid tyroideapåverkan skall den behandlas på sedvanligt sätt och IFNB behandlingen brukar kunna fortgå. Dessutom finns det mer sällsynta biverkningar som HUS och TTP vid trombotiska mikroangiopatierna och nefrotiskt syndrom.

**Kontraindikationer och försiktigheter:** Överkänslighet. 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 pågående allvarliga depressioner anges som en kontraindikation för behandlingen med IFNB. Kopplingen kunde dock inte konfirmeras i efterföljande studier. Försiktighet rekommenderas vid okontrollerad epilepsi. 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 djurförsök. 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 (7). IFNB behandling 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. Till grund för att IFNB-preparat kan övervägas att användas under graviditet ligger en stor nationell kohortstudie från Finland och Sverige på 2831 graviditetsresultat hos kvinnor med MS som visar att det inte finns någon koppling mellan användning av interferon beta-produkter under tidig graviditet och en ökad risk för allvarliga fosterskador jämfört med kvinnor med MS som inte var utsatta för någon bromsmedicin (8).

Det är oklart om IFNB överförs till bröstmjölken men de data som finns tillsammans med de kemiska/fysiologiska egenskaperna hos interferon beta, tyder på att nivåerna av interferon beta-1b i bröstmjolk är försumbara. En registerstudie på bland annat 39 kvinnor som injicerat sig med interferon beta under amning visade inte på någon negativ effekt på barnen (9). Interferon beta kan därför användas under amning (10).

**Interaktion med andra läkemedel:** Inga interaktionsstudier har genomförts. Cytochrom P450 aktiviteten reduceras varför viss försiktighet behöver iaktas 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 (11). 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 titer ska konfirmerande prov tas efter 3 månader. Vid bekräftat hög titer 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 normalvärde under IFNB-behandlingen bör man avvakta normaliseringen av värdena innan ny behandling påbörjas. Vid låga vita och patologisk differentialräkning bör även försiktighet iakttas vid behandlingsbyte.

#### 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.
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: 86002746.
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. Signori A, Gallo F, Vois F, et al. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. 2016 Mar;6:57-63.
6. Kingwell E, Leray E, Zhu F, et al. Multiple sclerosis: effect of beta interferon treatment on survival. 2019 May 1;142(5):1324-33.
7. Thiel S, Langer-Gould A, Rochkoff 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 May;22(6):801-9.
8. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S, Geissbühler Y, Sabidó M, Popescu C, et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jan 7;13:175628642095107.
9. Safety of potential breast milk exposure o IFN-beta or glatiramer acetate. Ciplea AI, Langer-Gould A, Stahl A, et al. *Neurol, Neuroimmunol, Neuroinflamm* 2020;7:e757.
10. FASS
11. 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.