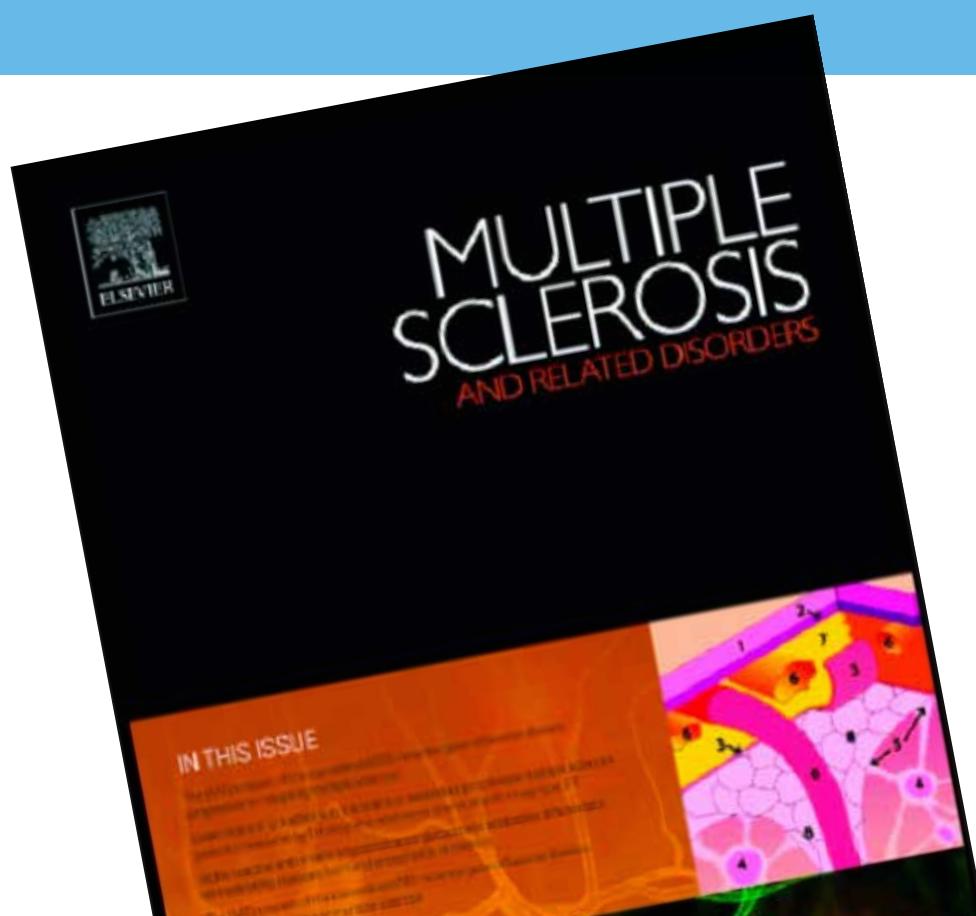


“MATCHING-ADJUSTED COMPARISONS”-METODER FREMVISER BEDRE KLINISKE RESULTATER MED SUBKUTAN PEGINTERFERON BETA-1A ANNENHVER UKE ENN MED SC INTERFERON BETA-1A TRE GANGER PER UKE

Patricia K. Coyle, Shulian Shang, Zhen Xiao, Qunming Dong, Carmen Castrillo-Viguera
Multiple Sclerosis and Related Disorders, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.02.021>



VIKTIG SIKKERHETSINFORMASJON

De vanligste bivirkningene (høyere frekvens enn placebo): erytem på injeksjonsstedet, influensalignende sykdom, pyreksi, hodepine, myalgi, frysninger, smerte på injeksjonsstedet, asteni, pruritus på injeksjonsstedet og artralgi.¹

Kontraindikasjoner:

- Overfølsomhet for naturlig eller rekombinant interferon beta, peginterferon eller noen av hjelpestoffene.
- Oppstart av behandling under graviditet.
- Eksisterende alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker.¹

Forsiktighetsregler:

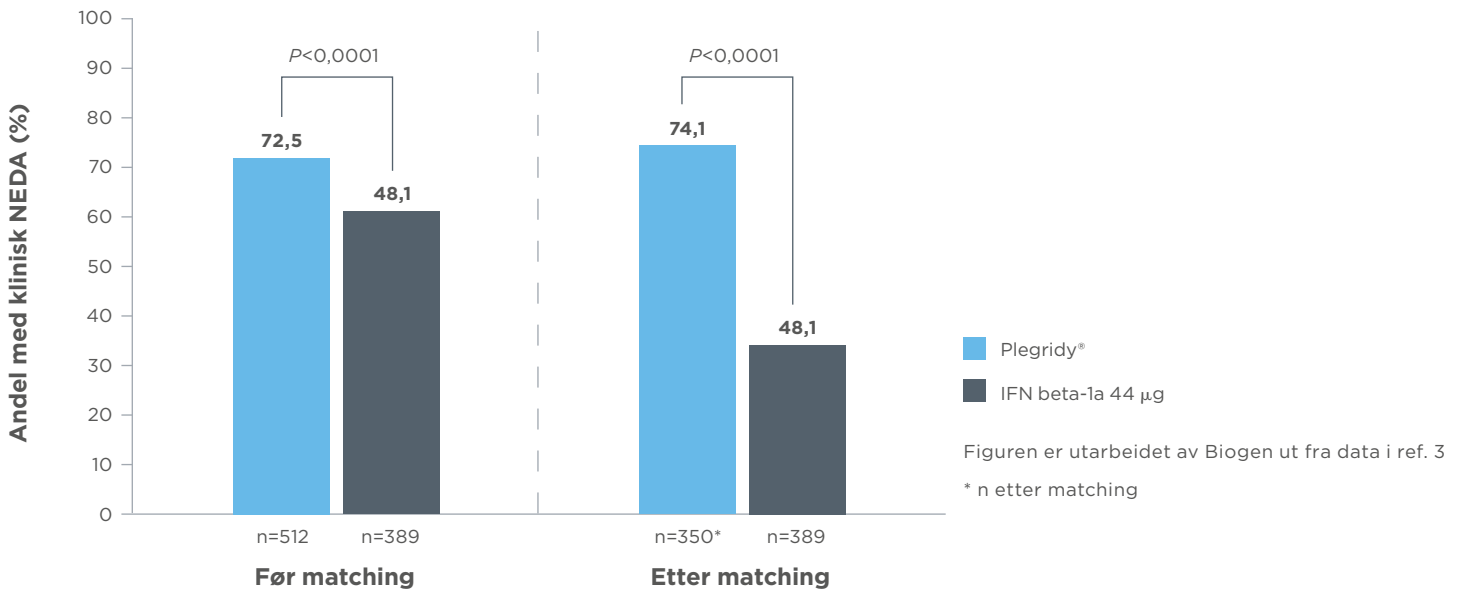
Det bør utvises forsiktighet ved administrering av Plegridy til pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Bør gis med forsiktighet ved tidligere depressive lidelser og til pasienter med epilepsi eller hjerteproblemer. Pasienter bør overvåkes for kliniske symptomer og/eller tegn på (a) reduserte perifere blodverdier, (b) trombotisk mikroangiopati (c) nefrotisk syndrom og (d) leverskade. Regelmessige tester av tyreoidfunksjonen anbefales hos pasienter med tidligere tyreoiddysfunksjon eller som klinisk indisert.¹

Referanser:

1. Plegridy (peginterferon beta 1a) Preparatomtale (SPC) 12/2020, avsnitt 4.1-4.4

 **plegridy**
(peginterferon beta-1a)
SUBCUTANEOUS INJECTION

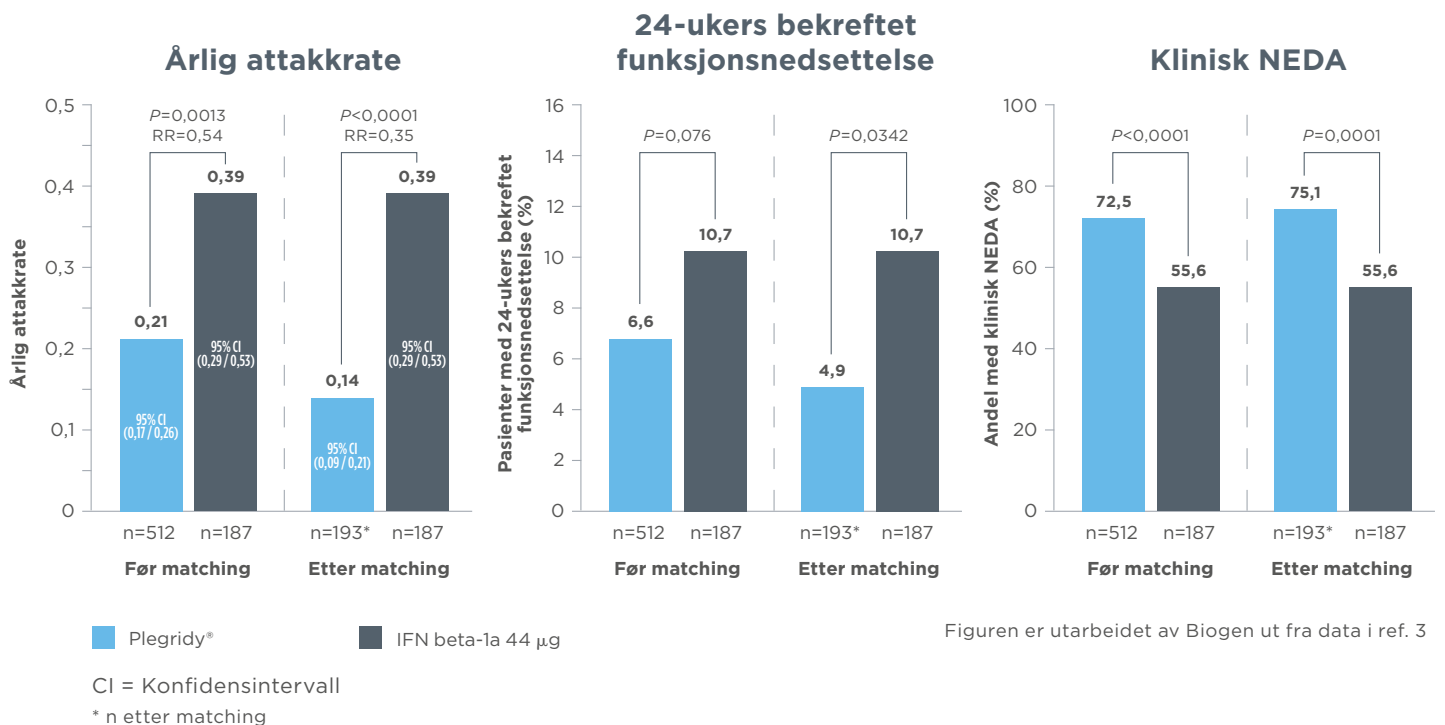
Klinisk NEDA (No Evidence of Disease Activity) før og etter matching³



Klinisk NEDA er definert som fravær av angrep i tillegg til fravær av 24-ukers bekreftet funksjonsnedsettelse over en 2-årsperiode. Analysen er basert på pasienter fra ADVANCE og CARE-MS I og II, matchet med de samme baselinekarakteristika som i den overordnede analysen.

Data fra OPERA I og II er ikke inkludert, da det ikke er rapporterte data om klinisk NEDA i disse studiene.

Nydiagnostiserte pasienter med angrepsvis multipel sklerose før og etter matching³



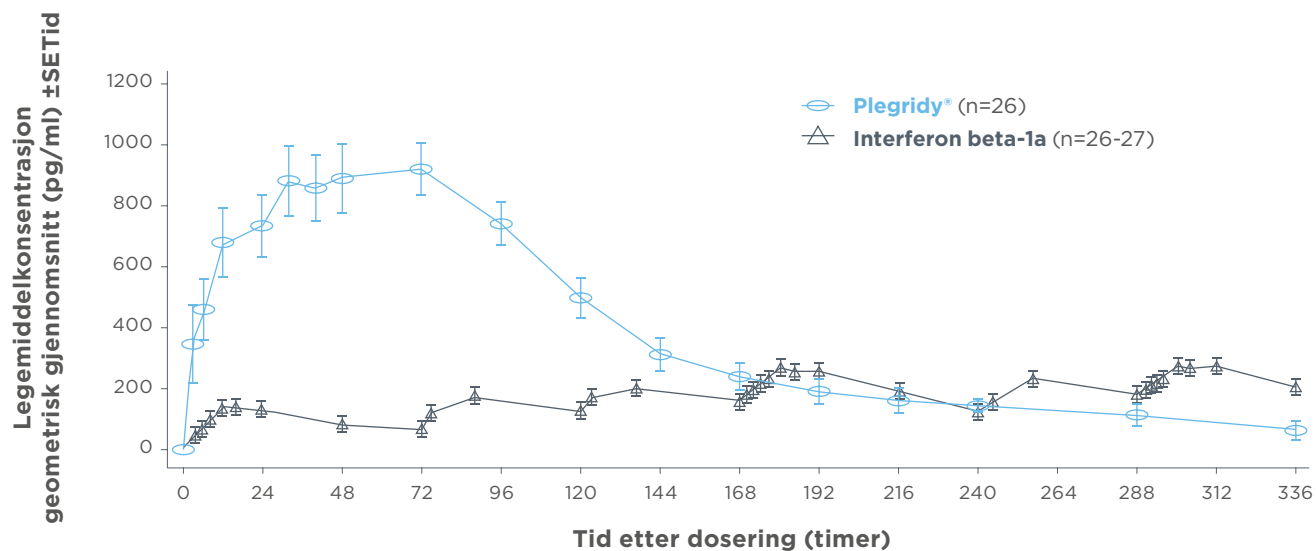
Figuren er utarbeidet av Biogen ut fra data i ref. 3

Analysen er basert på individuelle data fra nydiagnostiserte pasienter fra ADVANCE og CARE-MS I og II, matchet med de samme baselinekarakteristika som i den overordnede analysen.

Bakgrunn

I en direkte sammenligning (COMPARE¹) ble legemiddeleksponering fra henholdsvis peginterferon beta-1a (PLEGRIDY®) og interferon beta-1a (REBIF®) målt ved kumulert areal under kurven (AUC) og maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}). Studien viste at Plegridy® annenhver uke ga signifikant større legemiddeleksponering enn interferon beta-1a 44 µg 3 ganger ukentlig (TIW). Siden studien ble gjennomført med friske forsøkspersoner (n=29), var ikke formålet å trekke konklusjoner om legemidlenes kliniske effekt.

Serumkonsentrasjon for Plegridy® (125µg) vs. interferon beta-1a (44µg)¹

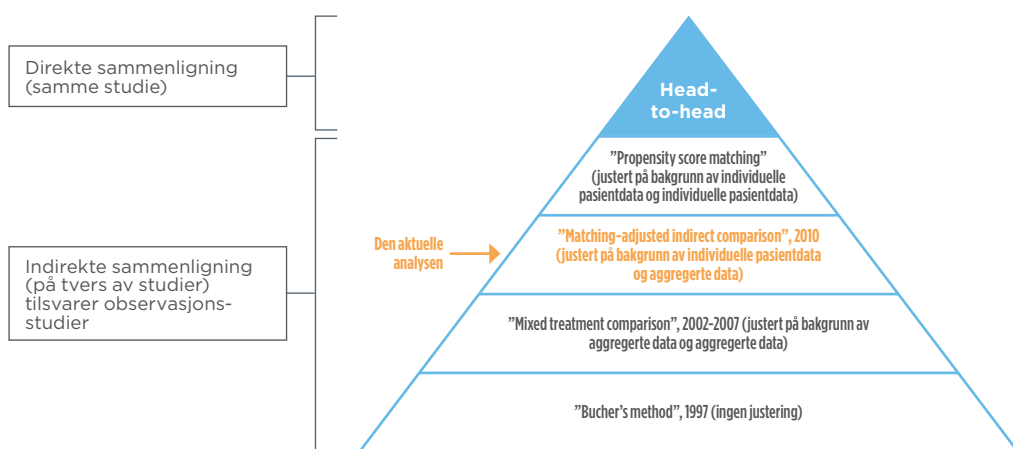


Figuren er utarbeidet av Biogen ut fra data i ref. 1

Metode

Direkte sammenligning i en randomisert "head-to-head"-studie av forskjellen i effekt mellom Plegridy® og interferon beta-1a 44 µg (TIW) til behandling av attakkvis multipel sklerose eksisterer ikke. For å kunne belyse kliniske forskjeller i effekt mellom disse to legemidlene kan en "Matching-adjusted" indirekte sammenligning gi informasjon om eventuelle relative effektforskjeller mellom de to behandlingene.

Signorovitch et al.² beskriver en rekke forskjellige statistiske metoder for indirekte analyse (figur 1), bl.a. "Matching-adjusted" indirekte sammenligning.



Figur 1: Metoder til direkte og indirekte sammenligning

I «matching-adjusted» indirekte sammenlignende data fra studier for et legemiddel med aggregerte data for et annet legemiddel, hvor individuelle data ikke foreligger. For å sikre sammenlignbarhet matches baselinedata ved å justere data fra det legemidlet hvor det finnes individuelle data.

Svakhetene ved metoden er lavere statistisk styrke enn «head-to-head»-studier pga. bruken av aggregerte data for en komparator og redusert pasientantall etter matching.

Pga. mulig seleksjonsbias mellom studiene må resultatene betraktes på samme måte som observasjonsstudier. Resultatene bør kun tolkes som representative for pasienter med lignende baselinekarakteristika.

Bakgrunn

I den foreliggende analysen sammenlignes effekten av Plegridy® 125 µg hver 14. dag med virkningen av interferon beta-1 a 44 µg (TIW) for behandling av remitterende multippel sklerose ved hjelp av Matching-adjusted indirect comparison-metoden, hvor baselinekarakteristika for Plegridy® er sammenlignet med baselinekarakteristika for interferon beta-1a 44 µg (TIW) -studiene. Justert for de baselinekarakteristika, som kan tenkes å påvirke på respons: alder, kjønn, tid siden første MS-symptomer, EDSS-score før initiering av behandling og antall tilbakefall i året før initiering av behandling.

Datagrunnlaget er randomiserte, kontrollerte studier av 2-års varighet, med sammenlignbare pasientpopulasjoner. For Plegridy®s vedkommende er det snakk om ADVANCE og for interferon beta-1a 44 µg (TIW)s vedkommende er det snakk om CARE-MS I og II samt OPERA I og II*³.

Siden metoden for bivirkningsrapportering ikke var lik i de forskjellige studiene, sammenlignes ikke sikkerhetsdata i denne analysen.

Baselinekarakteristika

	Peginterferon beta-1a Før matching (n=512)	Peginterferon beta-1a Etter matching (n=376 ^a)	IFN beta-1a fra poolede studier (n=1218)
Alder, år	36,9 (9,8)	36,3 (9,1)	36,3 (9,1)
Kvinner, %	71	66	66
Tid fra første MS-symptomer, år	6,9 (6,6)	5,5 (5,4)	5,5 (5,4)
EDSS-score	2,47 (1,25)	2,66 (1,29)	2,66 (1,29)
Antall angrep i foregående 12 måneder	1,6 (0,7)	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)

Verdier er gjennomsnitt (SD)

EDSS = Expanded Disability Status Scale, IFN = interferon, SD = standard avvik

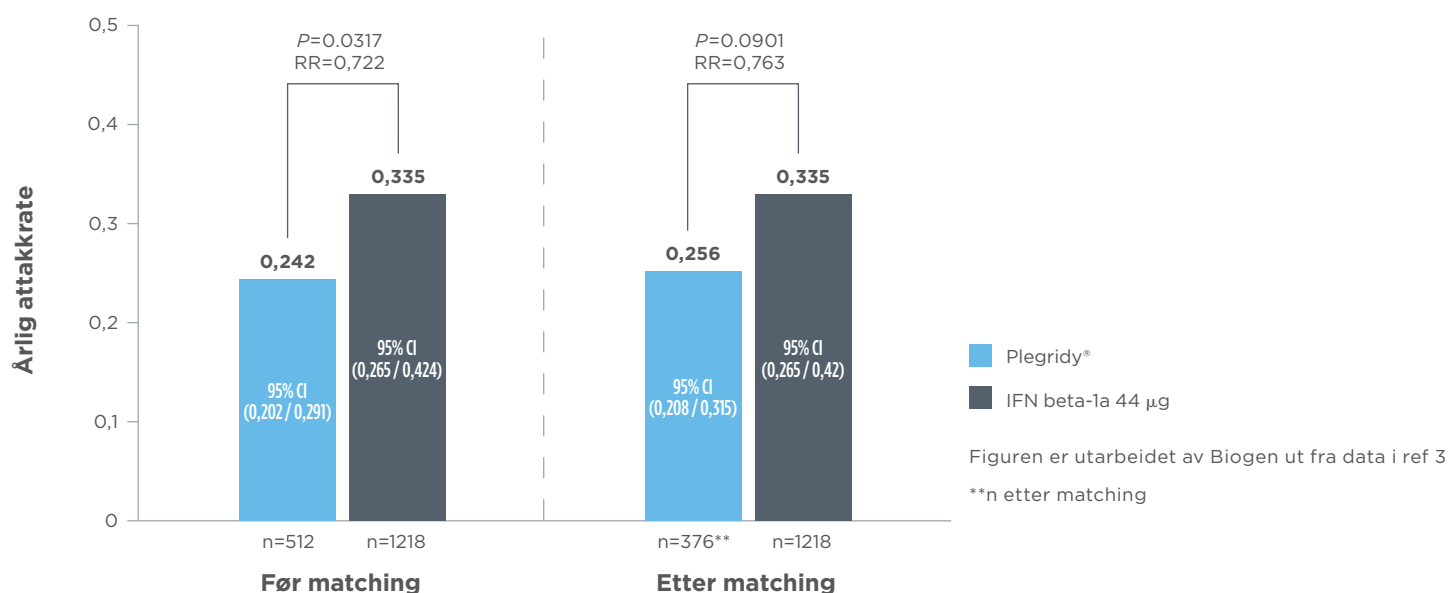
^a n etter matching

Tabell 1:

Baselinekarakteristika for
peginterferon beta-1a og interferon
beta-1a før og etter matching

Resultater

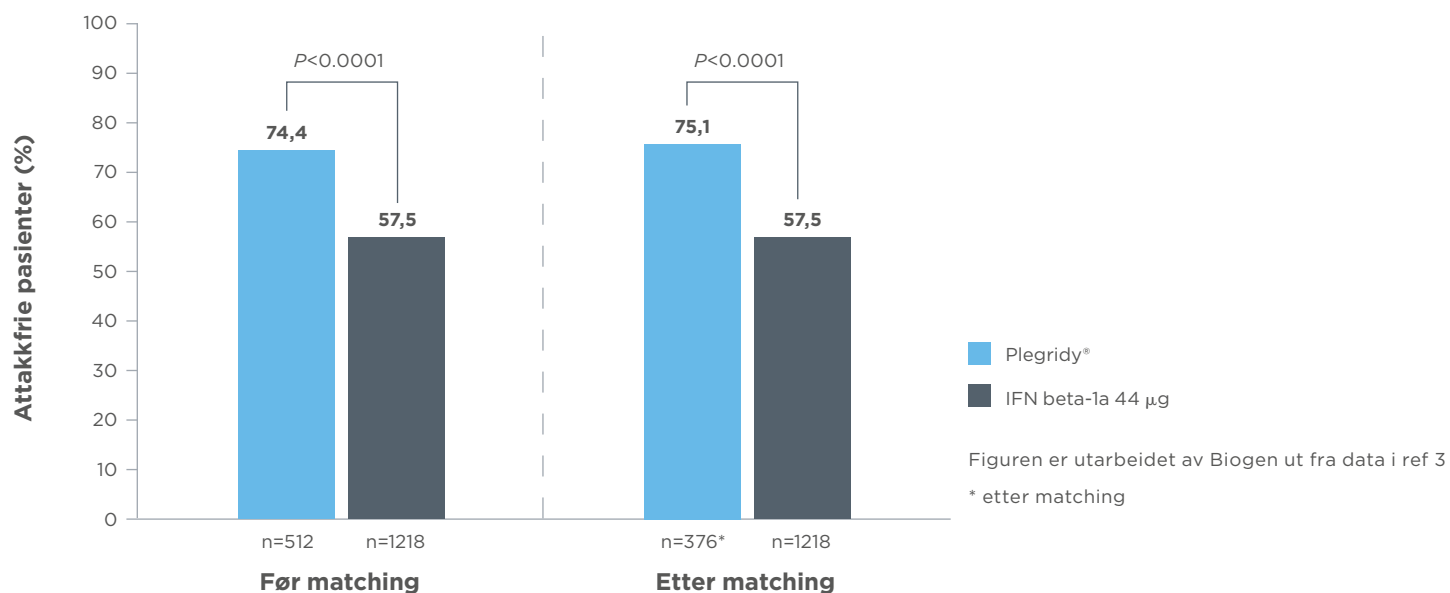
Årlig atakkrate før og etter matching³



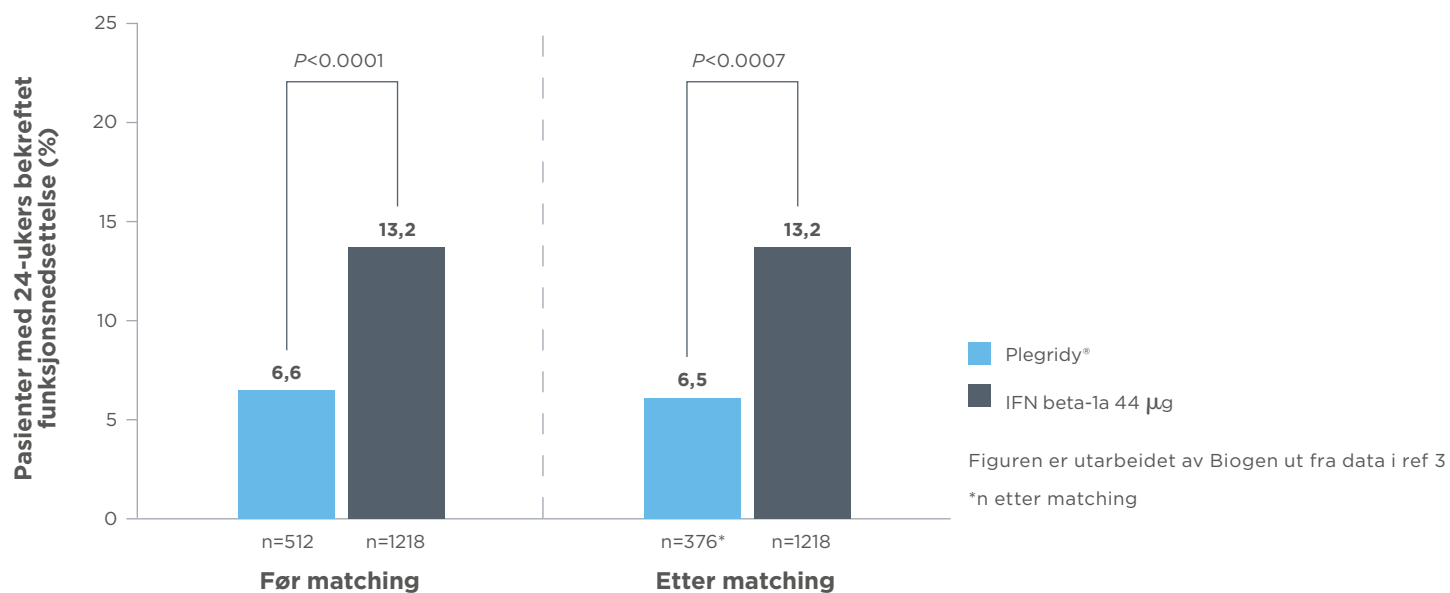
CI = Konfidensinterval, RR =Rate Ratio

* PRIMs-studiet er ikke inkludert, siden pasientene her hadde høyere sykdomsaktivitet ved baseline og klinisk praksis på daværende tidspunkt ikke er sammenlignbart med det, som er anvendt i senere studier. TENERE-studiet er ikke inkludert, siden det er et 1-års studie.

Andel av pasienter fri for attakker før og etter matching³



24-ukers bekreftet funksjonsnedsettelse før og etter matching³



Konklusjon

- I fraværet av en ordentlig “head-to-head” sammenligning av Plegridy® og interferon beta-1a 44 µg (TIW) er matching-adjusted comparison-metoden brukt til å analysere den relative forskjellen i effekt mellom de to behandlingene.
- Etter matching viste analysen ikke-signifikant forskjell i årlig attackrate, men målt i andel attackfrie pasienter, funksjonsnedsettelse og klinisk NEDA, oppnådde pasienter med attackvis multipel sklerose i behandling med Plegridy® bedre kliniske resultater enn pasienter som fikk behandling med interferon beta-1a 44 µg (TIW).

Referanser:

1. Hu X, Shang S, Nestorov I, Hasan J, Seddighzadeh A, Dawson K, Sperling B, Werneburg B. COMPARE: pharmacokinetic profiles of subcutaneous peginterferon beta-1a and subcutaneous interferon beta-1a over 2 weeks in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2016 Apr 8.
2. Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, Gupta SR, Mulani PM. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics* 2010;28:935-45.
3. Coyle KC, Shang S, Xiao Z et al. Matching-Adjusted Comparisons Demonstrate Better Clinical Outcomes with SC Peginterferon Beta-1a Every Two Weeks Than with SC Interferon Beta-1a Three Times per Week, Multiple Sclerosis and Related Disorders, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.02.021>

C Plegridy «Biogen» Interferon.

ATC-nr.: L03A B13

H1 INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn 125 µg: Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneh.: Peginterferon beta-1a 125 µg, natriumacetatnatrium, konsentrert eddiksyrer, argininhydroklorid, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

H2 INJEKSJONSVÆSKE, oppløsning i ferdigfylt penn, startpakning 63 µg og 94 µg: Hver ferdigfylte penn (0,5 ml) inneh.: Peginterferon beta-1a 63 µg, resp. 94 µg, natriumacetatnatrium, konsentrert eddiksyrer, argininhydroklorid, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

Indikasjoner: Behandling av voksne med relapsende-remittende (attakkvis) multipel sklerose.

Dosering: Mht. sporbarhet skal preparatnavn og batchnr. noteres i pasientjournalen. Behandling bør initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av multipel sklerose (MS). Bytte mellom ikke-pegylert og pegylert interferon er ikke studert. Dette bør tas i betraktning ved ev. bytte. **Voksne:** Anbefalt titrering ved behandlingsstart: Dose 1 (dag 0): 63 µg. Dose 2 (dag 14): 94 µg. Dose 3 (dag 28) og deretter hver 2. uke (hver 14. dag): 125 µg. Dosetitrering kan lindre influensalignende symptomer som kan oppstå ved behandlingsstart. Profylaktisk og samtidig bruk av antiinflammatorisk, smertestillende og/eller febernedssettende behandling kan forebygge/lindre influensalignende symptomer som kan oppstå ved behandling med interferoner. Start og varighet av influensalignende symptomer varierer individuelt. Symptomer starter i gjennomsnitt ca. 10 timer etter injeksjon og varer i ca. 12-22 timer. **Glemt dose:** Ev. glemt dose bør gis så snart som mulig. Ved >7 dager til neste planlagte dose, gis den glemte dosen umiddelbart og behandling forsettes etter planen. Ved <7 dager til neste planlagte dose, bør en ny 2-ukers doseringsplan startes når den uteglemte dosen gis. Doseringsintervall skal være >7 dager. **Spesielle pasientgrupper:** **Nedsatt leverfunksjon:** Forsiktighet bør utvises og nøye overvåkning vurderes ved alvorlig nedsatt leverfunksjon. **Nedsatt nyrefunksjon:** Ingen dosejustering nødvendig. Forsiktighet bør utvises ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon. **Barn og ungdom 0-18 år:** Sikkerhet og effekt ikke fastslått. **Eldre >65 år:** Begrenset mengde data. **Tilberedning/Håndtering:** Varmes til romtemperatur (opptil 25°C) i ca. 30 minutter før injeksjon, uten bruk av ekstern varmekilde. Oppløsningen skal være klar, fargeløs og uten partikler. Tilgangsbuch: **Administrering:** Til s.c. bruk. Injeksjonsstedet bør varieres (mage, armer, lår). Pasienten bør gis opplæring i bruk av aseptisk injeksjonsteknikk, og prosedyren for selvadministrering bør gjennomgås regelmessig, spesielt hvis det har forekommet reaksjoner på injeksjonsstedet. Se pakningsvedlegget.

Kontraindikasjoner: Overfølsomhet for naturlig eller rekombinant interferon beta, peginterferon eller noen av hjelpestoffene. Eksisterende alvorlig depresjon og/eller selvmordstanker.

Forsiktighetsregler: **Lever:** Økt serumnivå av levertransaminaser, hepatitt, autoimmun hepatitt og sjeldne tilfeller av alvorlig leversvikt er sett ved bruk av interferon beta. Økning i leverenzymer er sett ved bruk av peginterferon beta-1a. Pasienten bør overvåkes for tegn på leverskade. Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør overvåkes for tegn på leverskade, og forsiktighet utvises ved samtidig bruk av andre legemidler forbundet med leverskade. **Depresjon:** Bør gis med forsiktighet ved tidligere depressive lidelser. Depresjon er hyppigere ved MS og i forbindelse med bruk av interferoner. Pasienten bør rådes til umiddelbart å rapportere alle symptomer på depresjon og/eller selvmordstanker til legen. Pasienter med tegn på depresjon bør overvåkes nøye under behandlingen, og gis hensiktsmessig behandling. Sponering bør vurderes. **Overfølsomhet:** Pasienten bør rådes til å seponere behandlingen og oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart ved tegn/symptomer på anafylaksi eller alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. Behandlingen bør ikke gjenopptas. **Reaksjoner på injeksjonsstedet:** Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkl. nekrose, er sett ved s.c. bruk av interferon beta. Ved sprekk i huden, ev. med hevelse eller væskeakkresjon fra injeksjonsstedet, bør lege konsulteres. 1 tilfelle av nekrose på injeksjonsstedet er sett. Ev. seponering avhenger av omfanget av nekrosen. **Blod:** Reduserte verdier av perifere blodceller av alle cellerlinjer, inkl. sjelden pancytopeni og alvorlig trombocytopeni, er sett med interferon beta. Cytopeni, inkl. sjelden alvorlig nøytropeni og trombocytopeni, er sett ved bruk av peginterferon beta-1a. Pasienten bør overvåkes for tegn/symptomer på reduserte perifere blodverdier. **Nyre:** Nefrotisk syndrom med ulike underliggende nefropatier, inkl. fokal segmental glomerulosklerose (variant med kollaps), sykdom med minimal endring (MCD), membranoproliferativ glomerulonefritt og membranøs glomerulopati er rapportert med interferon beta på ulike tidspunkt i behandlingen, og kan oppstå etter flere års behandling. Regelmessig kontroll av tidlige tegn/symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsatt nyrefunksjon anbefales, spesielt ved økt risiko for nyresykdom. Rask behandling av nefrotisk syndrom er nødvendig, og seponering bør vurderes. Trombotisk mikroangiopati (TMA): TMA (inkl. dødelige tilfeller) er sett ved bruk av interferon beta, manifestert som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hemolytisk-uremisk syndrom (HUS). Dette kan oppstå flere uker til flere år etter behandlingsstart. Tidlige kliniske tegn er trombocytopeni, nyoppstått hypertensjon, feber, CNS-symptomer (f.eks. forvirring, parese) og nedsatt nyrefunksjon. Laboratoriefunn som tyder på TMA er redusert blodplatelettall, økt serum-LDH pga. hemolyse og schistocytter (erytrocyttfragmentering) på blodutstryk. Ved kliniske tegn på TMA anbefales derfor ytterligere testing av blodplatenivåer, serum-LDH, blodutstryk og nyrefunksjon. Ved diagnostisering av TMA er rask behandling nødvendig (plasmutsifting bør overveies), og umiddelbar seponering anbefales. Laboratorieverdier: Unormale laboratorieverdier er forbundet med bruk av interferoner. Foruten vanlige laboratorieprøver ved kontroll av MS-pasienter, anbefales fullstendig blodcelle- og differensialtelling, måling av blodplatelettall og blodkjemi inkl. leverfunksjonstester (ASAT, ALAT) for oppstart, jevnlig under behandling og deretter regelmessig ved fravær av kliniske symptomer. Ved myelopresjon kan det være behov for mer intens overvåkning mht. fullstendig blodcelletelling, inkl. differensialtelling og blodplatelettall. Hypo- og hypertyreose er sett ved bruk av interferon beta. Regelmessige tester av tyreoidfunksjonen anbefales ved tidligere tyreoiddeadsykdom eller som klinisk indisert. **Anfall:** Bør gis med forsiktighet ved tidligere krampeanfall og ved behandling med anti epileptika, spesielt ved utilstrekkelig kontrollert epilepsi. **Hjerte:** Forverring av hjertesykdom er rapportert med interferon beta. Selv om alvorlige kardiovaskulære hendelser ikke er sett, bør pasienter med eksisterende signifikant hjertesykdom, f.eks. kongestiv hjertesvikt, koronararteriesykdom eller arytmi, overvåkes for forverring av hjertetilstanden, spesielt ved behandlingsstart. **Immunogenisitet:** Data fra pasienter behandlet med peginterferon beta-1a i opptil 2 år tyder på at <1% utvikler vedvarende nøytraliserende antistoffer mot interferon beta-1a-delen. Utvikling av antistoffer mot interferon-delen hadde ingen merkbart virkning på sikkerhet eller klinisk effekt. 3% av pasientene utviklet vedvarende antistoffer mot peg-delen, men uten merkbart effekt på sikkerhet eller klinisk effekt (inkl. årlig anfallsfrekvens, MRI-lesjoner og progresjon av funksjonsnedsettelse). **Hjelpetoffet:** Inneholder <1 mmol (23 mg) natrium, dvs. praktisk tatt natriumfritt. **Biljøring og bruk av maskiner:** Ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Interaksjoner: For uttømmende informasjon om relevante interaksjoner, bruk interaksjonsanalyse. MS-pasienter kan få peginterferon beta-1a og kortikosteroider under attack. Interferoner reduserer aktiviteten av hepatiske CYP450-enzym. Forsiktighet bør derfor utvises ved kombinasjon med legemidler med smal terapeutisk indeks og som hovedsakelig metaboliseres via CYP450, f.eks. enkelte anti epileptika og antidepressiver.

Graviditet, amning og fertilitet: **Graviditet:** Data indikerer ingen økt risiko for større medfødte misdannelser etter eksponering for unngangelse eller i 1. trimester (usikker varighet av eksponering i 1. trimester, da behandling sannsynligvis ble avbrutt ved oppdaget/bekreftet graviditet). Svært begrenset erfaring med eksponering i 2. og 3. trimester. Dyrestudier viser mulig økt risiko for spontanabort. Data for gravide er utilstrekkelige, men tyder på langt ikke på økt risiko for spontanabort. Bruk under graviditet kan vurderes hvis klinisk nødvendig. **Amning:** Overgang i morsmelk er ukjent. Begrenset informasjon og kjemiske/fysiologiske egenskaper indikerer at mengden interferon beta som utskilles i morsmelk er ubetydelig. Ingen skadelige effekter på nyfødte/spedbarn som ammes forventes. Kan brukes under amning. **Fertilitet:** Anovulatoriske effekter er sett ved svært høye doser i dyrestudier.

Bivirkninger:

Frekvens	Bivirkning
Svært vanlige Generelle	Asteni, erytem, smerte og pruritus på injeksjonsstedet, feber, frysninger, influensalignende sykdom ¹
Muskel-skjelettsystemet Neurologiske	Artralgi, myalgi Hodepine
Vanlige Gastrointestinale Generelle	Kvalme, oppkast Hypertermi, reaksjoner på injeksjonsstedet (inflammasjon, hematom, hevelse, ødem, utslett, varme, misfarging), smerte
Hud Psykiske Undersøkelser	Alopeci (klasseeffekt for interferonpreparater), pruritus Depresjon Hemoglobinreduksjon, redusert antall hvite blodceller, økt ALAT, økt ASAT, økt kroppstemperatur, økt γ-GT
Mindre vanlige Blod/lymfe Hud Immunsystemet Neurologiske Undersøkelser	Trombocytopeni Urticaria Angioødem, overfølsomhet Krampeanfall Redusert platelettall
Sjeldne Generelle Lever/galle Nyre/urineveier	Nekrose på injeksjonsstedet Trombotisk mikroangiopati inkl. TTP/HUS (klasseeffekt for interferon beta) Glomerulosklerose, nefrotisk syndrom (klasseeffekt for interferon beta)
Ukjent frekvens Immunsystemet Luftveier	Anafylaktisk reaksjon Pulmonal arteriell hypertensjon (klasseeffekt for interferonpreparater, kan oppstå opptil flere år etter behandlingsstart)

¹Influensalignende symptomer er vanligvis milde/moderate og avtar vanligvis i løpet av de første 6 månedene.

Overdosering/Forgiftning: **Behandling:** Pasienten bør legges inn på sykehus til observasjon og gis egnet understøttende behandling. Se Giftinformasjonens anbefalinger for interferoner L03A B på www.felleskatalogen.no.

Egenskaper: **Klassifisering:** Interferon beta-1a konjugert med et enkelt, lineært molekyl av metoksypropyl(etylenglykol). De farmakologiske egenskapene til peginterferon beta-1a samsvarer med egenskapene til interferon beta-1a, og antas å være mediert av protein delen av molekylet. **Virkningsmekanisme:** Absolutt virkningsmekanisme ved MS er ukjent. Bindes til type I-interferonreseptoren på celleoverflaten og utløser kaskade av intracellulære hendelser som fører til regulering av interferonresponsiv genekspressjon. Biologiske effekter omfatter oppregulering av antiinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-4, IL-10, IL-27), nedregulering av proinflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-2, IL-12, IFN-γ, TNF-α) og inhibering av migrering av aktiverte T-celler over blod-hjerne-barrieren. Flere mekanismer kan imidlertid være involvert. **Absorpsjon:** T_{max} 1-1,5 dager. Serumkonsentrasjonen er doseproposjonal i området 63-188 µg. Fordeling: Vd (ukorrigert for biotilgjengelighet) etter gjentatt s.c. dosering med 125 µg hver 2. uke er 481±105 liter. **Halveringstid:** T_{1/2} i serum ved MS er 78±15 timer ved steady state. Clearance ved steady state er 4,1±0,4 liter/time. **Utskillelse:** Via nyrene.

Oppbevaring og holdbarhet: Skal ikke fryses. Oppbevares ved 2-8°C. Kan oppbevares ved romtemperatur (±25°C) i opptil 30 dager. Skal deretter brukes eller kastes. Beskyttes mot lys.

Pakninger og priser: Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn: 125 µg: 2 stk. à 125 µg1 (ferdigfylt penn) 522427, kr. 11439,00. Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, startpakning: 63 µg og 94 µg: 1 stk. à 63 µg + 1 stk. à 94 µg1 (ferdigfylt penn) 373251, kr. 11439,00.

Refusjon: 1H-resept: L03A B13_1 Peginterferon beta-1a

Sist endret: 21.10.2019
Basert på SPC godkjent av SLV/EMA: 12/2020

