

# Interferonbehandling vid multipel skleros

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 99-02-15  
Reviderad 00-05  
Version 3

## Alerts bedömning

Multipel skleros (MS) är en vanlig sjukdom med stora konsekvenser för patienter och anhöriga och den tar stora samhällsresurser i anspråk. Interferonbeta (IFNB) är det första läkemedel som i vetenskapliga studier visat sig påverka förloppet hos en mindre grupp MS-patienter.

Det finns god\* vetenskaplig dokumentation om att behandling med IFNB minskar antalet skov hos patienter med "relapsing-remitting" MS som uppfyller vissa kriterier. Det finns ringa\* dokumentation om behandlingens långtidseffekter. Svenska data över kostnadseffektivitet saknas men utländska studier tyder på att kostnaden för de hälsovinster som uppnås är mycket hög beroende på den höga årskostnaden och den måttliga effekten av IFNB-behandling.

Det finns viss\* vetenskaplig dokumentation om effekterna av IFNB på sekundär progressiv MS men resultaten är motstridiga. I den ena studien som avbröts i förtid resulterade behandlingen i en viss uppbromsning av försämringshastigheten. I den andra kunde inte någon skillnad påvisas.

De två preparat som studerats har visat samma effekt på andra sjukdomsparametrar. När därför två stora randomiserade placebo-kontrollerade studier uppvisar motstridiga resultat, eventuellt pga smärre skillnader i patientpopulationerna, måste värdet av IFNB-behandling av patienter med mycket långsam sjukdomsprogression eller relativt stabil sjukdom tillsvidare anses osäkert, både med hänsyn till den osäkra effekten och risken för biverkningar i denna patientgrupp.

Vid en begränsad användning av IFNB till MS-patienterna med bäst dokumenterad nytta, dvs de som har relapsing-remitting sjukdom, kan läkemedelskostnaderna uppgå till 100–150 miljoner kronor per år. En utvidgning av användningen till vissa patienter med sekundär progressiv MS kan komma att omfatta cirka hälften av alla MS-patienter, vilket skulle innebära en årlig kostnad i storleksordningen 500 miljoner kronor med små osäkra hälsovinster. Det kommer att ta mycket lång tid innan behandlingen med IFNB kan resultera i minskat behov av annan vård och omsorg.

\*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

*Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet*

## Metoden

Interferon-beta (IFNB) har i vetenskapliga studier visats ha en viss effekt på förloppet av multipel skleros (MS). I Sverige finns tre preparat med relapsing-remitting MS (RRMS) som godkänd indikation: IFNB 1b (Betaferon) och IFNB 1a (Avonex, Rebif). Ett av preparaten (Betaferon) har också sekundär progressiv MS (SPMS) som godkänd indikation. IFNB 1a är identiskt med den i kroppen naturligt förekommande molekylen, medan IFNB 1b inte är glykosylerat och aminosyrasekvensen är något modifierad. Det är oklart om dessa skillnader har betydelse för behandlingseffekten.

Användningen av IFNB uppvisar betydande variation såväl inom landet som internationellt vilket visar att metoden ännu inte funnit sin plats i behandlingen och att osäkerhet fortfarande råder kring patientnyttan för olika typer av MS-patienter.

## Målgrupp

MS är en kronisk sjukdom i centrala nervsystemet med oklar bakomliggande orsak. I Sverige finns omkring 10 000 personer med MS och varje år insjuknar 300–500 personer [12]. Medelåldern vid insjuknandet är omkring 30 år. Sjukdomen är nästan dubbelt så vanlig bland kvinnor som bland män. Under de första åren karaktäriseras sjukdomen av akuta attacker, så kallade skov (relapses), då nya symtom uppträder, vilka helt eller delvis går tillbaka spontant (remissions) ("relapsing-remitting" MS, RRMS). Vanliga symtom är synrubbingar, domningar, förlamningar och balansstörningar. Skoven uppträder med varierande frekvens. Inledningsvis kommer något eller några skov varje eller vartannat år. Efter flera år är det vanligt att de akuta attackerna upphör och sjukdomen övergår i en långsam försämring (sekundär progressiv MS, SPMS). Cirka 10 procent av patienterna upplever aldrig akuta skov, utan sjukdomen har redan från början ett långsamt progressivt förlopp (primär progressiv MS). Prognosen är inte förutsägbar, men för kvinnor och personer med tidig debutålder anses den vara bättre.

Enligt Läkemedelsverkets rekommendationer kan behandling med IFNB övervägas för patienter med relapsing-remitting MS som haft minst två dokumenterade skov under de senaste två till tre åren. De publicerade resultaten för de tre preparaten visar betydande likheter. Storleken på målgruppen är beroende av hur man värderar resultaten i de publicerade studierna. Det finns uppskattningar som anger att den andel av patienterna med RRMS som kan ha nytta av IFNB utgör cirka 10–15 procent av alla individer med MS, dvs 1 000–1 500 personer i hela landet.

Enligt Läkemedelsverket kan behandling med IFNB 1b också övervägas till patienter med SPMS. En enda studie har visat att IFNB 1b (Betaferon) kan bromsa utvecklingen av funktionsnedsättningen. Delvis motstridiga men ännu opublicerade resultat visade inte någon signifikant bromsning av försämringshastigheten.

De patienter med SPMS som kan ha störst nytta av IFNB kan vara de som fortfarande har skov eller uppvisar andra tecken på sjukdomsaktivitet. De utgör en mindre andel av alla patienter med SPMS.

## Relation till andra metoder

Det finns inga läkemedel som förhindrar uppkomsten av eller botar MS. En rad läkemedel används dock för att minska specifika symtom såsom spasticitet (baklofen), ofrivilliga skakningar (propanolol), miktionssträngningar och inkontinens (tolterodin). Dessutom behöver patienterna behandling i form av sjukgymnastik och rehabilitering.

Ett flertal andra läkemedel har testats och testas i randomiserade placebo-kontrollerade studier. Resultaten för dessa läkemedel är i vissa fall lovande, i andra fall osäkra eller motstridiga. Även medel med dokumenterad utebliven effekt har rapporterats.

## Patientnytta

Det är svårt att utvärdera läkemedelsbehandling vid MS. Symtomen skiftar beroende på vilka delar av hjärna och ryggmärg som drabbats. Sjukdomsförloppet varierar mellan olika patienter men även vid olika tidpunkter hos en enskild patient. Det saknas också enighet om vilka skalor och effektmått som bör användas i utvärderingarna. Vissa skalor mäter invaliditet eller funktionsnedsättning, t ex nedsatt muskelkraft eller koordination. Andra mäter handikapp, dvs den sociala konsekvensen av funktionsnedsättningen. Oavsett vilken skala som används, kvarstår svårigheten att jämföra t ex förlust av förmågan att gå med nedsättning av finmotorik i händerna eller med förekomst av dubbelseende. Som effektmått har använts både skovfrekvens och progresshastighet. Måttet "bromsning av sjukdomsförloppet" anses ha större relevans. Ofta används magnetresonanstomografi (MRT) som ett sätt att mäta skadornas utbredning och sjukdomsaktivitet, men relationen mellan funktionsnedsättningen och resultaten på MRT är oklar.

**RRMS:** Tre randomiserade, placebokontrollerade studier [2,4,8,10] med totalt 1 233 relapsing-remittent MS-patienter visar med hög statistisk säkerhet att behandling med IFNB (1a eller 1b) under 24 månader reducerar den relativa risken för nya skov med i genomsnitt cirka 30 procent. I absoluta tal minskade antalet skov per patient och år i två studier från 1,27 respektive 1,28 för patienter som fick placebo till 0,84 respektive 0,91 för patienter som fick Betaferon (IFNB-1b) respektive Rebif (IFNB-1a) [2,4]. Dessutom var skoven lindrigare och behovet av sjukhusvård minskade. En signifikant minskning av skadornas utbredning i hjärnan [4,10] och av sjukdomsaktiviteten [4] påvisades med MRT.

Behandling med IFNB 1a (Avonex, Rebif) resulterade i en signifikant fördröjning av utvecklingen av funktionsnedsättning [4,8]. Avonex-studien har kritiserats för att den avbröts och endast 172 av 301 patienter fullföljde de planerade 24 månaderna i studien. Andelen patienter som hade försämrats efter två års behandling var inte signifikant lägre i Avonex-gruppen än i placebo-gruppen. Behandling med IFNB 1b (Betaferon) påverkade inte utvecklingen av funktionsnedsättning [2].

**SPMS:** I en randomiserad dubbelblindstudie behandlades 718 patienter med SPMS med antingen placebo eller Betaferon (IFNB-1b) [1]. Endast patienter med viss bevarad gångförmåga (minst 20 meter med bilateralt stöd) inkluderades och två tredjedelar av patienterna hade haft skov under de senaste åren. Studien avbröts i förtid, och observationstiden varierade mellan två och tre år. Då hade mindre än hälften av alla patienter försämrats. Behandling med Betaferon (IFNB-1b) resulterade i en viss uppbromsning av försämringshastigheten. Skillnaden i tid, när en tredjedel av patienterna hade försämrats var nio månader till förmån för Betaferon.

I en andra randomiserad dubbelblind studie behandlades 618 patienter med SPMS med antingen placebo eller Rebif (IFNB-1a) [5]. Resultaten har rapporterats men ännu inte publicerats. Någon signifikant minskning av försämringshastigheten kunde inte påvisas. I denna studie hade patienterna emellertid något sämre funktionsstatus, mindre än hälften hade haft skov under de senaste åren och observationstiden var tre år. Mer än 60 procent av patienterna försämrades under studien.

## Komplikationer och biverkningar

Generellt kan sägas att alla IFNB-preparaten har få, ofarliga och likartade biverkningar. Nästan alla patienter får influensaliknande besvär dygnet efter injektion av medlet (feber och frossa samt huvudvärk och muskelvärk) men detta kan mildras eller helt motverkas med paracetamol. Två läkemedel (Betaferon, Rebif) injiceras under huden och åstadkommer lokal reaktion på injektionsplatserna i form av rodnad. I sällsynta fall förekommer vävnadsskada. Dessa reaktioner upphör som regel efter en tid, som dock varierar. Hos enstaka patienter kvarstår den lokala reaktionen under lång tid. IFN-beta som ges intramuskulärt (Avonex) ger ingen lokal reaktion, men abscesser (böld) har rapporterats i enstaka fall.

En övergående minskning av antalet vita blodkroppar och förhöjning av leverenzymmer har rapporterats i låg frekvens. Däremot finns det ingen ökad risk för depression i samband med IFNB-behandling [4,8], vilket befarades efter den första publikationen [2]. Antikroppar mot IFNB har rapporterats för samtliga tre preparat. Antikropps bildning var högst för Betaferon [2], och medförde att effekten av läkemedlet avtog.

## Kostnader och kostnadseffektivitet

För att ge storleksordningen på direkta och indirekta kostnader exklusive kommunernas kostnader anges nedan kostnaden för MS år 1997 enligt samma principer som i en tidigare studie [7,11].

### *Kostnader för MS i Sverige år 1994 och 1997 (1997 års prisnivå).*

KOSTNADSTYP	1994	1997
<b>Direkta kostnader:</b>	<b>MSEK</b>	<b>MSEK</b>
Sluten vård exkl. långtidsvård	69,0	59,1
Öppen vård	13,5	18,2
Läkemedel exkl. IFN beta	3,4	5,1
IFN beta		43,1
<b>Direkta kostnader:</b>	<b>85,9</b>	<b>125,5</b>
<b>Indirekta kostnader:</b>		
Sjukfrånvaro	190,0	111,1
Förtidspensionering	1 228,0	1 185,0
Mortalitet	145,0	189,0
<b>Indirekta kostnader:</b>	<b>1 563,0</b>	<b>1 485,1</b>
<b>TOTALT:</b>	<b>1 649,0</b>	<b>1 610,6</b>

Källa: [7,11]

Kommunernas kostnader torde vara betydande, men är svåra att beräkna. De uppskattades under 1994 att uppgå till 354 miljoner kronor [7].

De indirekta kostnaderna dominerar men minskar något från 1994 till 1997. Den lilla ökningen av de direkta kostnaderna beror på användningen av IFNB. Om man delar den totala kostnaden med antalet MS-patienter (10 000) blir kostnaden cirka 160 000 kronor per patient och år varav 12 500 kronor kan hänföras till vård och behandling. I en telefonundersökning i USA omfattande 606 MS-patienter beräknas den årliga kostnaden till cirka 35 000 USD per patient [3]. Den indirekta kostnaden (sjukfrånvaro) utgjorde 52 procent. Bland kostnaderna för vård och behandling svarade informella och betalda vårdgivare i patienternas hem för den största delen (24 procent). Övriga kostnader var t ex sjukhusvård (8 procent), läkarvård (6 procent) läkemedel (3 procent) och vård på sjukhem (3 procent).

Framgångsrik behandling (som stoppar sjukdomen och förhindrar försämring av funktionsstatus) skulle innebära besparingar i rehabilitering, hjälpmedel, vård och omsorg, samt minskade kostnader för produktionsbortfall, sjukskrivning och sjukpension. Andelen patienter som med IFNB uppnår effekten med fördröjd försämring är emellertid måttlig och kostnaden för läkemedlet är hög [4,8]. IFNB-behandling av relapsing-remitting MS kan dock på kort sikt ge upphov till vinster i livskvalitet till följd av färre skov. I en modellanalys baserad på data från The IFNB Multiple Sclerosis Study Group beräknades kostnaden för varje skov som kan undvikas under en femårsperiod till cirka 28 700 pund [9]. Studien har dock vissa svagheter, t ex tas inte hänsyn till eventuella effekter på sjukdomsprogression. Inte heller beaktas kostnadsminskningar av informell vård eller produktionsbortfall till följd av behandlingen. I samma studie har kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) beräknats till 809 000 pund. Med de mest optimistiska antagandena beräknades kostnaden till 74 500 pund per QALY.

En kostnadsnyttoanalys av IFNB-behandling vid progressiv sjukdom (SPMS) baserad på den enda studie som visat medicinska effekter är utförd i Storbritannien [6]. Beräkningen av vunna kvalitetsjusterade levnadsår bygger på enkätdata och modellberäkningar. För att undvika beroende av rullstol i nio månader för en MS-patient, behöver 18 patienter behandlas i 30 månader. Kostnaden uppgår till cirka 1 miljon pund. Läkemedelskostnaden för IFNB-behandling i Sverige uppgår till cirka 105 000 kronor per patient och år. Det är inte säkerställt om behandlingen har effekt längre än två år. Om patienterna med RRMS (10–15 procent av alla patienterna) får behandling kommer den årliga kostnaden att uppgå till mellan 100

och 150 miljoner kronor. En i dagsläget tveksam ökning till att omfatta också cirka hälften av patienterna med SPMS skulle höja kostnaden till omkring 500 miljoner kronor per år med dagens läkemedelspris.

## **Sjukvårdens struktur och organisation**

Behandling med IFNB bör sättas in och kontrolleras av neurolog. Behandlingen kräver därutöver inte någon speciell organisation eller särskild utrustning. Däremot innebär en ökad användning av IFNB ett större behov av patientkontakter med sjukvården och därmed mer personalresurser.

## **Etiska aspekter**

MS drabbar i stor utsträckning unga personer. Orsaken till sjukdomen är inte känd, prognosen är oviss, och risken för funktionsbortfall är betydande. För den enskilde patienten och de närstående innebär detta en stor oro. Sjukdomens karaktär, de höga behandlingskostnaderna och den måttliga effekten av IFNB gör tillsammans att kostnaderna för att uppnå hälsovinster blir höga. Detta ska ställas i relation till sjukdomens svårighetsgrad som är hög och att sjukdomen redan kräver stora samhällsresurser. Mot denna bakgrund, och i synnerhet när indikationerna för behandlingen har vidgats, är det angeläget att ta fram riktlinjer utifrån prioriteringsdiskussioner. Det är viktigt att det kan ske utan att enskilda patienter kränks. Ett sådant arbete har påbörjats av Socialstyrelsen.

## **Utbredning i Sverige**

Användningen av IFNB varierar såväl inom landet som mellan olika länder och visar att det fortfarande råder en osäkerhet rörande nyttan för olika grupper av MS-patienter.

## **Pågående forskning**

Fyra neurologkliniker i Sverige (Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Huddinge Sjukhus, Karolinska Sjukhuset och Universitetssjukhuset i Lund) deltar i internationella randomiserade placebokontrollerade studier med IFNB. Ett antal kliniker i landet har deltagit i en nordisk randomiserad placebokontrollerad studie med IFNB. Därutöver pågår mindre studier av mer experimentell karaktär.

Fortfarande är de modeller som finns för att studera metodens kostnadseffektivitet outvecklade. Vid Centrum för Hälsoekonomi vid Handelshögskolan i Stockholm utvecklas en analysmodell som inkluderar både effekt på skovfrekvens och sjukdomsprogression. Vidare pågår en studie som syftar till att komplettera tidigare svenska sjukdomskostnadskalkyler.

## **Sakkunnig**

Magnhild Sandberg-Wollheim, Docent, Neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

## **Granskare (1)**

Bengt Jönsson, Professor, Centrum för Hälsoekonomi, Handelshögskolan i Stockholm.

Oluf Andersen, Docent, Avdelningen för neurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

(1) Granskning av version 1.

## Referenser

1. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-97.
2. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993;43: 655-661.
3. National Multiple Sclerosis Society. Newsletter, May 29, 1998.
4. PRISMS Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon  $\beta$ -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
5. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon beta-1a (Serono) in MS. The SPECTRIMS Study. Presented at the Ninth Meeting of the European Neurological Society. June 1999, Italy.
6. Forbes B, Lees A, Waugh N, Swingler R. Population based cost utility study of interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *BMJ* 1999;319:1529-33.
7. Henriksson F, Jönsson B. The economic cost of multiple sclerosis in Sweden in 1994. IHE Working paper. 1997:5.
8. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
9. Parkin D, Miller P, McNamee P, Thomas S, Jackoby A, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. Health Technology Assessment no 4, 1998. NCCHTA, University of Southampton.
10. Paty DW, Li DKB, The UBC MS/MRI Study Group, and The IFNB Multiple Sclerosis Study Group II. MRI analysis results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 1993;43:662-667.
11. Sennfält K, Sjukdomskostnader för multipel skleros i Sverige 1997. Arbets-PM nr 1, SBU Alert, 1998.
12. Svenningsson A, Runmarker B, Lycke J, Andersen O. Incidence of MS during two 15-year-periods in two fifteen-year periods in the Gothenberg region of Sweden. *Acta Neurol Scand* 1990;82:161-168.