

Interferony- β v léčbě roztroušené sklerózy

Ing. Klára Kruntorádová; PharmDr. Jiří Klimeš; MUDr. Tomáš Doležal, Ph.D. |

VALUE OUTCOMES s.r.o., Praha

Souhrn

Kruntorádová K, Klimeš J, Doležal T. Interferony- β v léčbě roztroušené sklerózy. *Farmakoterapie* 2014; 10(6):758–768.

Úvod: Interferony- β představují účinnou léčbu klinicky izolovaného syndromu (CIS – clinically isolated syndrome) a roztroušené sklerózy (RS) v 1. linii terapie. Účinnost může být negativně ovlivněna rozvojem neutralizačních protilátek (NABs – neutralizing antibodies) proti interferonům- β a špatnou adhezí pacientů k léčbě, v důsledku čehož pacienti zažívají častěji relaps svého onemocnění. Tyto aspekty nebývají dostatečně zachyceny a popsány v rámci klinických studií III. fáze, na rozdíl od běžné klinické praxe. Při definování skutečné přidané hodnoty konkrétního interferonu- β (jeho léčebného účinku v reálných podmínkách) je pak nutno tyto aspekty (výskyt NABs, adherence) vzít maximálně v potaz. Intramuskulární (i. m.) interferon- β_{1a} se vyznačuje vysokou adhezí a nízkým výskytem NABs.

Cíl: Srovnat klinický přínos (počet zabráněných relapsů) a náklady (z prostředků veřejného zdravotního pojištění) spojené s léčbou pacientů s RS jednotlivými interferony- β v České republice v pětiletém časovém horizontu při zohlednění rizika rozvoje NABs a non-adherence pacientů k léčbě.

Metodika: Byl konstruován Markovův zdravotně ekonomický model s jednorocím cyklem, v rámci něhož pacienti s RS zahajují svoji léčbu jedním z interferonů- β . Při detekci NABs, které se vytvářejí během druhého roku léčby, jsou pacienti převedeni na jiné léčivo modifikující onemocnění, a to glatiramer acetát či jeden z přípravků DMD eskalační terapie. Prodělají-li pacienti současně během jednoho roku léčby více než dva relapsy, je jejich léčba eskalována a pacienti jsou převedeni na natalizumab nebo fingolimod. Data o adhezí pacientů k léčbě, rozvoji NABs proti interferonům- β , výskytu relapsů i údaje o nákladech byly čerpány z literárních zdrojů.

Výsledky: V pětiletém časovém horizontu dojde u 100 pacientů zahajujících léčbu svého onemocnění i. m. interferonem- β_{1a} k celkem 287 relapsům. Ti, kteří zahájí léčbu subkutánním (s. c.) interferonem- β_{1a} či interferonem- β_{1b} , prodělají v porovnání s i. m. interferonem- β_{1a} o 15, resp. 19 relapsů více. Celkové náklady spojené s léčbou 100 pacientů i. m. interferonem- β_{1a} přitom dosahují v pětiletém

horizontu téměř 177 milionů Kč, což je o 3,8–5,5 milionů Kč méně v porovnání s ostatními interferony- β . Inkrementální náklady na jeden relaps, jemuž bylo zabráněno, tak činí –262 000 Kč, resp. –285 000 Kč. Intramuskulární interferon- β_{1a} tak představuje dominantní intervenci v léčbě pacientů s RS, která v porovnání s ostatními interferony- β zabrání v reálné klinické praxi více relapsům a zároveň pak generuje i úspory v nákladech.

Závěr: Intramuskulárně podávaný interferon- β_{1a} představuje v podmínkách klinické praxe v ČR ve srovnání s jinými typy interferonů intervenci šetřící náklady z prostředků veřejného zdravotního pojištění (i samotného zdravotnického zařízení). Současně je pak účinnější intervencí ve smyslu zabránění více relapsům (díky lepší adhezí a nižšímu výskytu NABs) v porovnání s ostatními interferony- β . Jednocestné analýzy senzitivity ukazují, že výsledky základního scénáře jsou nejvíce citlivé na výši pořizovacích nákladů samotných DMD a roční výskyt relapsů.

Klíčová slova

interferon- β , adherence, neutralizační protilátka, analýza nákladové efektivity

Summary

Kruntorádová K, Klimeš J, Doležal T. Interferons- β in the therapy of multiple sclerosis. *Farmakoterapie* 2014; 10(6):758–768.

Background: Interferons- β represent effective treatment of first-line therapy clinically isolated syndrome (CIS) and multiple sclerosis (MS). Effectiveness may be negatively affected by development of neutralizing antibodies (NABs) against interferon- β and non-adherence of patients, resulting in increased number of relapses. These aspects are not sufficiently captured by the phase III clinical trials compared to situation in clinical practice.

Objective: To compare clinical benefits (reduce of number of relapses) and costs associated with MS treatment with one of the interferon- β in the Czech Republic in five-year horizon based on development of NABs and patient non-adherence. Intramuscular (IM) interferon- β_{1a} is characterized by very high adherence rate and low rate of NABs production.

Methods: Markov cohort model was developed with one-year cycle length. In the Czech Republic, patients with MS initiate treatment with one of the interferon- β . NAb-positive patients (in the model, NAb are detected during the second year of treatment and thereafter) are switched/escalated to a different disease modifying drugs; DMD (glatiramer acetate, fingolimod, natalizumab). If patients experience two or more relapses during one year of treatment, they are escalated to fingolimod or natalizumab. Adherence data, development of NAb, relapse rate and costs were sourced from the literature.

Results: One hundred patients, who initiated treatment with IM interferon- β -1a, experienced 287 relapses over 5 years. Those, who started treatment with subcutaneous (SC) interferon- β -1a and interferon- β -1b, experienced by 15 and 19 relapses more. In one hundred patients, total cost of treatment with IM interferon- β -1a was 6.4 million €. This was about 139-200 thousand € less compared to SC interferon- β -1a and interferon- β -1b. Hence incremental cost-effectiveness ratio was -262 thousand €/relapse avoided and -285 thousand €/relapse avoided.

Conclusions: Intramuscular interferon- β -1a represents dominant intervention in MS treatment, i.e. cost-saving treatment from payer's perspective and simultaneously more efficacy intervention in terms of reduction in number of relapses due to better patient adherence and lower incidence of NAb compare to the other interferons- β in the Czech Republic. The one-way sensitivity analyses showed that results are the most sensitive to DMD costs and relapse rate.

Key words

interferon- β , adherence, neutralizing antibodies, cost-effectiveness analysis

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (mozku a míchy), který je napadán imunitním systémem. Dochází tak k poškození centrálního myelinu, konkrétně k rozpadu myelinových pochev (tzv. demyelinizaci) a také k destrukci axonu přenášejícího nervové vzruchy – jeho ztráta vede k rozvoji řady neurologických obtíží až k trvalému neurologickému postižení/invaliditě. Onemocnění je častěji diagnostikováno u žen a první příznaky se objevují mezi 20. a 40. rokem života. RS vede běžně u mladých lidí k závažné invaliditě. Dle údajů z poslední doby má onemocnění v České republice prevalenci 160–170/100 000 obyvatel, s rostoucí incidencí (11,7/100 000 obyvatel).^{1–5}

Léčba RS je zaměřená na prevenci a léčbu atak, symptomů a zpomalení progresu nemoci. Řada léčivých přípravků působí imunomodulačně. Terapie těmito léčivými přípravky

by měla být dlouhodobá a měla by být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy. Imunomodulační léčba je zaměřena na snížení výskytu a tíže relapsů, tvorbu nových lézí viditelných na magnetické rezonanci, popřípadě na zpomalení progresu onemocnění, a probíhá pomocí léků modifikujících onemocnění (DMD – disease modifying drugs), mezi které patří 3x týdně subkutánně a 1x týdně intramuskulárně podávaný interferon- β -1a (léčivé přípravky Rebif a Avonex), dále obden podávaný interferon- β -1b (léčivé přípravky Betaferon a Extavia) a denně subkutánně podávaný glatiramer acetát (léčivý přípravek Copaxone). Ne všichni pacienti odpovídají na léčbu výše uvedenými DMD první volby, např. kvůli rozvoji neutralizačních protilátek (NAb) proti interferonům- β , které se mohou tvořit již během prvního roku, ale převážně od druhého roku léčby. V případě nedostatečného léčebného účinku či parciální odpovědi pacienta na léčbu se přistupuje ke změně léčby a až nakonec k eskalaci léčby s využitím natalizumabu (léčivý přípravek Tysabri podávaný intravenózně každé čtyři týdny) nebo fingolimodu (léčivý přípravek Gilenya podávaný denně perorálně).^{2,4}

Přínosy léčby DMD mohou být optimalizovány maximální adherencí^a pacienta k léčbě.⁶ Mezi příčiny špatné adherence je možné zařadit dlouhodobou aplikaci léčiv v (ne)pravidelných intervalech či manifestaci nežádoucích účinků, a to jak lokálních v místě vpichu, tak i celkových.⁷ Suboptimální adherence pak může urychlit přirozenou progresi onemocnění či zvýšit riziko relapsu, což vyústí ve zvýšenou spotřebu zdrojů a nákladů na zdravotní péči.^{8,9} Adherence pacientů k léčbě DMD je v literatuře popsána na úrovni 40–80 %, v závislosti na konkrétním léčivu. Ze studií přitom vyplývá, že pacienti užívající přípravek Avonex jsou více adherentní k léčbě než ti, kteří užívají jiný interferon- β , resp. Copaxone.^{10–12} Vyšší adherence u Avonexu je dána právě jeho jednoduchým a pacienta minimálně omezujícím způsobem podání, tj. i. m. aplikací 1x týdně.

Navíc v případě léčby pacientů interferony- β , látkami bílkovinné povahy, může docházet od 6. až 24. měsíce od zahájení léčby DMD k tvorbě neutralizačních protilátek (NAb, neutralizing antibodies), které jsou nejčastější příčinou snížení až úplné ztráty účinku léku, a to až u 44 % léčených pacientů.^{13–15} Jednotlivé typy interferonů- β se liší svojí imunogenitou. Léčba přípravkem Avonex je ve srovnání s ostatními interferony- β spjatá s významně nižším rizikem rozvoje NAb.^{14,16–24} Vyskytují-li se NAb, je negativně ovlivněna účinnost přípravku – dle některých autorů dochází k úplnému vyrušení klinických účinků léčby interferony- β , dle jiných dochází u NAb-positivních pacientů ve srovnání s NAb-negativními pacienty k vyššímu výskytu relapsů, a to o 25–98 %.^{25–28} Takto zvýšené riziko výskytu relapsu pak v podstatě představuje absolutní ztrátu účinku interferonů- β , kdy riziko relapsu u pacientů léčených interferony- β , ale s výskytem NAb, se tak dostává na úroveň rizika relapsu u nemocných bez léčby (na placebo). V důsledku výše uvedeného jsou pacienti (jsou-li u nich diagnostiková-

^aAdherence je podle Světové zdravotnické organizace (WHO) definována jako rozsah, ve kterém se pacientovo chování (užívání léčiv, dodržování režimových opatření) shoduje s doporučeními poskytovatele zdravotní péče nebo s léčebnými standardy.

ny NAbs) převádění na jinou terapii, což většinou vede k nárůstu nákladů na léčbu RS a vyšší finanční zátěži zdravotního systému. Z těchto důvodů je racionální pacienty indikovat k léčbě přípravkem s nízkým rizikem rozvoje NAbs.

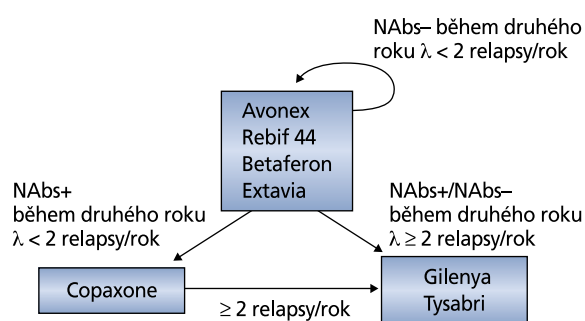
Cílem této analýzy bylo srovnat a stanovit klinické i ekonomické důsledky léčby pacientů s roztroušenou sklerózou DMD první volby, konkrétně interferony- β , v České republice s ohledem na riziko tvorby neutralizačních protilátek, non-adherenci pacientů k příslušné léčbě a dopad těchto faktorů na riziko vzniku relapsu.

Metodika

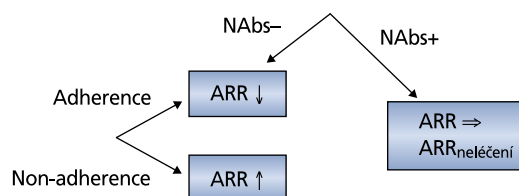
Byl konstruován kohortový Markovův zdravotně ekonomický model v programu MS Excel 2010, který simuluje průběh onemocnění v závislosti na příslušné terapii v podmínkách běžné klinické praxe v ČR. Přínosy a náklady spojené s léčbou byly hodnoceny v pětiletém časovém horizontu z perspektivy plátce zdravotní péče, tj. zdravotních pojišťoven v ČR.

Pacienti v modelu zahajují léčbu přípravkem Avonex, Rebif 44, Betaferon či Extavia, tedy jedním z interferonů- β . Přitom se předpokládá, že během druhého roku léčby se začínají vytvářet protilátky proti interferonu- β , které u NAbs- pozitivních pacientů zcela redukují vliv léčby daného přípravku na vznik relapsu onemocnění, resp. zcela a trvale potlačují přínos léčby. V případě detekce NAbs jsou pacienti převedeni na jiné léčivo modifikující onemocnění, a to glatiramer acetát (přípravek Copaxone) či jeden z přípravků DMD druhé volby. Současně platí, že prodělají-li pacienti během jednoho roku léčby více než dva relapsy, je jejich léčba eskalována a pacienti jsou převedeni na natalizumab (přípravek Tysabri) nebo fingolimod (přípravek Gilenya) – dle údajů IMS z roku 2013 je přitom léčeno 16,6 % pacientů fingolimodem (ostatní jsou léčeni natalizumabem).

obrázek 1 Léčebné schéma modelu



obrázek 2 Determinanty roční míry relapsů (annual relapse rate, ARR)



Měřítkem účinnosti byl zvolen počet relapsů, protože se jedná o klinicky zásadní parametr, který ovlivňuje i dlouhodobou progresi pacientů s RS.²⁹⁻³¹ Výskyt relapsů je přitom determinován přítomností/absencí NAbs a také adherencí pacienta k léčbě. Je-li pacient adherentní k léčbě a NAbs nebyly detekovány, snižuje se riziko relapsu (může se tedy maximálně rozvinout léčebný účinek příslušného interferonu), a naopak. Dále je počítáno, že v přítomnosti neutralizačních protilátek je jakýkoli účinek léčby potlačen, to znamená, že roční výskyt relapsů (ARR – annual relapse rate) je stejný jako u neléčených pacientů – placebové větve.

Obrázek 1 zachycuje strukturu modelu (přechod pacientů na příslušné léčebné schéma), tabulka 1 pak základní nastavení modelu, a obrázek 2 determinanty výskytu relapsů.

tabulka 1 Design modelu

Typ analýzy	Analýza nákladové efektivity
Perspektiva	Plátce zdravotní péče (zdravotní pojišťovny ČR)
Časový horizont	5 let
Délka 1 cyklu modelu	Rok
Cílová populace	Pacienti s RRRS
Hodnocená intervence	i. m. interferon- β_{1a} (Avonex)
Komparátor	s. c. interferon- β_{1a} (Rebif); s. c. interferon- β_{1b} (Betaferon, Extavia)
Outcomes/přínosy	Počet zabráněných relapsů
Diskontování	Nebylo provedeno pro krátký časový horizont a povahu modelu
Typ analýzy senzitivity	Deterministická analýza senzitivity

Vysvětlivky

RRRS – relabující-remitentní roztroušená skleróza

Vstupy

Do modelu vstupují klinické údaje o adherenci, resp. non-adherenci pacientů k léčbě, rozvoji neutralizačních protilátek proti příslušným interferonům- β , dopadu non-adherence a NAbs na roční míru relapsů a také údaje o nákladech z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Non-adherence k léčbě

Adherence pacientů k léčbě byla odvozena z celosvětové observační studie GAP,¹¹ do které bylo zahrnuto přes 2 500 pacientů zahajujících léčbu intramuskulárním interferonem- β_{1a} , subkutánním interferonem- β_{1a} , subkutánním interferonem- β_{1b} a glatiramer acetátem. Adherence zde byla vyjádřena jako intenzita dodržování léčebného režimu, resp. nevynechání jednotlivé dávky. Nejvyšší průměrné adherence k léčbě (85,0 %) bylo dosaženo mezi pacienty, jimž byl aplikován i. m. interferon- β_{1a} (přípravek Avonex). Z pacientů, kterým byl podáván s. c. interferon- β_{1a} (přípravek Rebif 44), bylo adherentních k léčbě 73,0 %, z nemocných, kteří dostávali s. c. interferon- β_{1b} (přípravek Extavia nebo Betaferon), bylo adherentních pouze 70,0 %. Jestliže byl aplikován glatiramer acetát (přípravek Copaxone), bylo adherentních k léčbě 66,0 % pacientů.

V rámci našich kalkulací se předpokládá, že již během prvního roku mohou být pacienti k příslušné terapii interferony non-adherentní.

V analýze senzitivity byla zohledněna odlišná adherence pacientů k léčbě zaznamenaná v retrospektivní studii Halprena a spol.,¹⁰ kde byla adherence definována pomocí parametru MPR^b, a observační studie Treadaway a spol.¹²

Neutralizační protilátky proti interferonu- β

Z recentní studie Hegena a spol.¹⁶ byly převzaty údaje o riziku rozvoje neutralizačních protilátek proti všem hodnoceným interferonům- β a jako NAbs-positivní byl označen titr NAbs ≥ 20 TRU/ml. Pravděpodobnost výskytu NAbs je dle této studie u i. m. interferonu- β_{1a} (přípravek Avonex) 3,3%, u s. c. interferonu- β_{1a} (přípravek Rebif) dosahuje 27,8 % a u s. c. interferonu- β_{1b} (přípravky Extavia a Betaferon) je nejvyšší, a to 32,1 %. Přitom se předpokládá, že jakmile je pacient léčen příslušným interferonem- β , dochází po prvním roce léčby k rozvoji perzistentních NAbs, v důsledku čehož se vytrácí vliv léčby na relapsy a pacienti jsou převáděni na glatiramer acetát či je jejich léčba eskalována na DMD druhé volby, jestliže současně došlo během roku k více než dvěma relapsům.

Analýza citlivosti byla nicméně provedena s údaji Meluzinové a spol.,¹⁴ zohledňujícími tvorbu NAbs u českých pacientů s RS, a s údaji vycházejícími z práce Farrella a spol.¹⁷

Neutralizační protilátky, non-adherence a roční výskyt relapsů

Průměrný roční výskyt relapsů je dle publikace Tappendena a spol.³² u neléčených pacientů 0,928. V případě, že pacient podstupuje léčbu DMD, roční výskyt relapsů se snižuje. Vliv léčby jednotlivými DMD na ARR byl extrahován z pilotních klinických studií III. fáze. Léčba interferonem- β_{1a} podávaným i. m. vede v porovnání s placebem ke snížení ročního výskytu relapsů o 32,2 %³³ (tj. $RR_{ARR, i.m. \text{interferonem-}\beta_{1a}: ARR, \text{placebo}} = 0,678^c$). Léčba s. c. aplikovaným interferonem- β_{1a} vede v porovnání s placebem ke snížení výskytu relapsů o 32,4 %⁸ (tj. $RR_{ARR, s.c. \text{interferonem-}\beta_{1a}: ARR, \text{placebo}} = 0,676^d$) a léčba s. c. podávaným interferonem- β_{1b} vede v porovnání s placebem ke snížení počtu relapsů o 30,4 %³⁵ (tj. $RR_{ARR, s.c. \text{interferonem-}\beta_{1b}: ARR, \text{placebo}} = 0,696^e$). Glatiramer acetát snižuje v porovnání s placebem ARR o 29,8 %³⁶ (tj. $RR_{ARR, \text{glatiramer acetát}: ARR, \text{placebo}} = 0,702^f$). Jsou-li pacienti léčeni natalizumabem nebo fingolimodem, roční výskyt relapsů se sníží ve srovnání s placebem o 67,9 %³⁷ resp. o 54,0 %³⁸ (tj. $RR_{ARR, \text{natalizumab}: ARR, \text{placebo}} = 0,321^g$ a $RR_{ARR, \text{fingolimod}: ARR, \text{placebo}} = 0,460^h$).

U neadherentních pacientů se zvyšuje riziko relapsu o 18,8 %³⁸. Jestliže dojde k rozvoji neutralizačních protilátek proti interferonu- β , je kompletně potlačen příznivý vliv léčby na vznik relapsu (tj. roční výskyt relapsů odpovídá neléčeným pacientům).

S cílem zhodnotit nejistotu spojenou s relativním rizikem relapsu byla provedena citlivostní analýza, do které vstupovaly údaje zachycené v tzv. mixed-treatment comparison (Hutchinson a spol.).³⁹

Náklady a spotřeba péče

Mezi nákladové položky vstupující do modelací byly kromě nákladů na léky (jednotlivé DMD) a ostatních přímých medicínských nákladů spojených s léčbou roztroušené sklerózy zahrnuty i náklady na léčbu relapsu.

Roční náklady na jednotlivé DMD (tabulka 2) byly vypočteny na základě doporučeného dávkování zaznamenaného v SPC a dle platného Seznamu cen a úhrad LP/PZÚ k 1. 6. 2014, vydaného Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

Přímé medicínské náklady snížené o náklady na léky modifikující onemocnění byly extrahovány z primárních dat

^bMPR (medication possession ratio) je poměr počtu užitých nebo dostupných dávek léčiva během definovaného období k počtu dávek, které měly být v tomto období užity.

^c $ARR_{i.m. \text{interferon-}\beta_{1a}} = 0,61$; $ARR_{\text{placebo}} = 0,90$

^d $ARR_{s.c. \text{interferon-}\beta_{1a}} = 0,865$; $ARR_{\text{placebo}} = 1,280$

^e $ARR_{s.c. \text{interferon-}\beta_{1b}} = 0,78$; $ARR_{\text{placebo}} = 1,12$

^f $ARR_{\text{glatiramer acetát}} = 0,59$; $ARR_{\text{placebo}} = 0,84$

^g $ARR_{\text{natalizumab}} = 0,26$; $ARR_{\text{placebo}} = 0,81$

^h $ARR_{\text{fingolimod}} = 0,184$; $ARR_{\text{placebo}} = 0,400$

ⁱPomocí parametru MPR (medication possession ratio), popisujícího poměr počtu užitých nebo dostupných dávek léčiva během definovaného období k počtu dávek, které měly být v tomto období užity, je definována adherence k léčbě.

Pacienti s $MPR \geq 65$ %, tedy non-adherentní, mají riziko relapsu vyšší o 18,8 % (dáno jako $1,03 * 1,03 * 1,12 = 1,118$).

tabulka 2 Roční náklady na léčbu DMD

Léčivý přípravek	Účinná látka	Balení	Doporučené dávkování	Počet balení/rok	Náklady/balení	Náklady/rok
Avonex	Interferon- β_{1a}	Inj sol 4x 30 μ g/dáv + 4 jeh	30 μ g 1x týdně	13,04	19 117,28 Kč	249 378,09 Kč
Betaferon	Interferon- β_{1b}	Inj pso lqf 15x (1 + 1ps + 1aj + 2a)	250 mg obden	12,18	20 483,24 Kč	249 383,45 Kč
Extavia	Interferon- β_{1b}	Inj pso lqf 15x (1 + 1,2 ml)	250 mg obden	12,18	20 483,24 Kč	249 383,45 Kč
Rebif 44	Interferon- β_{1a}	Inj sol 12x 0,5 ml/inj sol 4x 1,5 ml	44 μ g 3x týdně	13,04	19 117,55 Kč	249 381,61 Kč
Copaxone	Glatiramer acetát	Inj sol isp 28x 20 mg/ml	20 mg denně	13,04	19 117,69 Kč	249 383,44 Kč
Gilenya	Fingolimod	Por cps dur 28x 0,5 mg	0,5 mg denně	13,04	39 459,79 Kč	514 738,87 Kč
Tysabri	Natalizumab	Inf cnc sol 1x 15 ml (20 mg/ml)	300 mg à 4 týdny	13,04	39 939,76 Kč	520 999,91 Kč

tabulka 3 Počet relapsů u sta pacientů zahajujících léčbu RS jedním z interferonů- β

Přípravek	Počet relapsů v 5 letech	Počet relapsů ve 2 letech	Pravděpodobnost daného počtu relapsů v 1. roce léčby					Počet zabráněných relapsů při léčbě Avonexem v 5 letech
			0	≥ 1	≥ 2	≥ 3	≥ 4	
Avonex	286,7	125,7	27,5 %	72,5 %	37,1 %	14,3 %	4,4 %	
Rebif 44	301,3	133,5	26,8 %	73,2 %	38,0 %	14,8 %	4,6 %	o 14,6
Betaferon/Extavia	305,9	137,9	25,6 %	74,4 %	39,6 %	15,9 %	5,1 %	o 19,3

studie COMS,⁴⁰ která v roce 2007 mapovala průměrné roční náklady na onemocnění – roztroušenou sklerózu dle EDSS. Jednalo se o prevalenční nákladovou analýzu vycházející z dat o péči čerpané pacienty ze sedmi center pro RS v České republice. Mezi přímé medicínské náklady na roztroušenou sklerózu byly zahrnuty pouze náklady na medicaci kromě nákladů na DMD, náklady na ambulantní návštěvy, vyšetření a testy, hospitalizaci, rehabilitaci a lázně, pomůcky/zdravotnické prostředky a domácí péči. Roční náklady byly očištěny o inflaci a převedeny na ceny aktuálního roku (tj. červen 2014) s využitím indexu spotřebitelských cen (HICP),⁴¹ a činí 53 500,95 Kč.

Náklady na relaps byly zachyceny jedinou publikací Voelckey a spol.,⁴² který v roce 2011 zmapoval pomocí dotazníkového šetření mezi neurology péči poskytovanou pacientům v závislosti na intenzitě relapsu (relaps s nízkou, střední a vysokou intenzitou^k,⁴³ pro účely zhodnocení nákladové efektivity dvou léků modifikujících onemocnění druhé volby pro léčbu RS. Na základě zmapovaného byly kalkulovány náklady na relaps, ty byly očištěny o inflaci a převedeny na ceny aktuálního roku s využitím HICP,³⁸

a dosahují 4 690 Kč v případě relapsu o nízké intenzitě, 22 671 Kč v případě relapsu o střední intenzitě a 38 582 Kč v případě relapsu o vysoké intenzitě. Přitom 20 % pacientů prodělá relaps o vysoké intenzitě a shodně 40 % pacientů prodělá relaps o nízké a střední intenzitě. Vážený průměr nákladů na relaps pak dosahuje 18 661 Kč.

Nakonec do modelací vstupovaly náklady na převádění léčby (switch) spojené s kontrolním vyšetřením neurologa, které byly oceněny s využitím vyhlášky MZ ČR č. 134/1998 Sb., o seznamu zdravotních výkonů, ve znění pozdějších předpisů, vyhlášky MZ ČR č. 428/2013 Sb., o stanovení hodnot bodu, a činí 167 Kč.

Nejsou-li pacienti adherentní k léčbě, zvyšuje se spotřeba zdrojů a náklady na RS stoupají o 28,6 % – dle publikace Tana a spol.,⁴⁴ kteří jako jediní zmapovali dopad adherence na čerpání zdravotní péče, a tedy i na náklady.

Výsledky

V pětiletém časovém horizontu dojde u 100 pacientů zahajujících léčbu svého onemocnění i. m. interferonem- β_{1a}

tabulka 4 Náklady na léčbu sta pacientů zahajujících léčbu RS jedním z interferonů- β (nediskontováno)

Přípravek	Náklady na medicaci			Switch	Relaps	Ostatní RS náklady	Celkové náklady	Avonex snižuje celkové náklady
	Celkové	Interferony- β	Ostatní DMD					
Avonex	157 583 908 Kč	91 778 658 Kč	65 805 251 Kč	8 846 Kč	5 349 439 Kč	13 824 640 Kč	176 766 833 Kč	
Rebif 44	160 787 909 Kč	72 885 704 Kč	87 902 205 Kč	9 658 Kč	5 621 797 Kč	14 172 307 Kč	180 591 672 Kč	o 3 824 838 Kč
Betaferon/Extavia	162 312 186 Kč	69 487 966 Kč	92 824 220 Kč	9 904 Kč	5 709 048 Kč	14 228 909 Kč	182 260 047 Kč	o 5 493 214 Kč

ⁱOproti roku 2007 se zvýšila cenová hladina o 16,5 %.

^kRelaps o vysoké intenzitě vyžaduje hospitalizaci pacienta, vede k pracovní neschopnosti, je spojen s těžkým diskomfortem a ovlivňuje aktivity denního života; relaps o střední intenzitě ovlivňuje aktivity denního života, vyžaduje návštěvu pohotovosti/lékaře, popřípadě intravenózní aplikaci methylprednisolonu, a v případě relapsu o nízké intenzitě nejsou ovlivněny aktivity denního života a může být vykonána ambulantní návštěva lékaře se symptomatickou léčbou.

^lOproti roku 2011 se cenová hladina zvýšila o 6,4 %.

tabulka 5 Výsledky analýzy nákladové efektivity

CEA	Avonex	Rebif 44	Betaferon/Extavia	Rozdíl A-R	Rozdíl A-B/E
Náklady (Kč)	176 766 833 Kč	180 591 672 Kč	182 260 047 Kč	-3 824 838 Kč	-5 493 214 Kč
Počet relapsů	286,7	301,3	305,9	-14,6	-19,3
ICER (Kč/zabráněný relaps)	-	-	-	Dominantní* (-262 058 Kč)	Dominantní* (-285 050 Kč)

Vysvětlivky

*dominantní – více účinný a zároveň levnější přípravek; CEA – analýza nákladové efektivity, cost-effectiveness analysis;

ICER – poměr inkrementálních přínosů a nákladů, incremental cost-effectiveness ratio

(přípravek Avonex) k téměř 287 relapsům. U pacientů, kteří zahájí léčbu jiným z interferonů- β , je dle modelací výskyt relapsů vyšší v porovnání s i. m. interferonem- β_{1a} (přípravek Avonex). Konkrétně se u 100 pacientů léčených s. c. interferonem- β_{1a} (přípravek Rebif 44) vyskytne během pěti let více než 301 relapsů, z čehož plyne, že 100 pacientů léčených přípravkem Avonex prodělá v daném období o téměř 15 relapsů méně než 100 pacientů léčených přípravkem Rebif 44, tedy že přípravek Avonex zabrání rozvoji téměř 15 relapsů, které by pacienti měli, pokud by byli léčeni přípravkem Rebif 44. Podobně tomu je u interferonu- β_{1b} (příprav-

ky Betaferon a Extavia), při jehož podávání dochází dle modelací u 100 pacientů v průběhu 5 let od zahájení léčby k celkem 306 relapsům. Sto pacientů léčených Avonexem má tak během 5 let o 19 relapsů méně než 100 pacientů léčených přípravky Betaferon nebo Extavia.

Tabulka 3 shrnuje výsledky týkající se výskytu relapsů u pacientů zahajujících léčbu RS jednotlivými interferony- β .

I když progresse onemocnění, resp. neurologická invalidita pacienta, není modelována, lze očekávat, že vyšší počet relapsů je doprovázen rychlejší progresí postižení pacienta. Například Wang a spol.⁴⁵ prokázali, že počet

tabulka 6 Vstupy do jednocestné analýzy senzitivity

Avonex vs. ostatní interferony- β	Vstupní hodnota základního scénáře	Rozmezí/scénáře	
Adherence	GAP study¹¹	Halpren a spol.¹⁰	Treadaway a spol.¹²
Avonex	85,0 %	62,3 %	79,0 %
Rebif 44	73,0 %	58,5 %	68,0 %
Betaferon/Extavia	70,0 %	52,2 %	49,0 %
Copaxone	66,0 %	55,4 %	49,0 %
Tvorba NABs	Hegen a spol.¹⁶	Meluzínová a spol.¹⁴	Farrell a spol.¹⁷
Avonex	3,3 %	2,2 %	0,0 %
Rebif 44	27,8 %	9,6 %	32,0 %
Betaferon/Extavia	32,1 %	9,4 %	53,0 %
RR	Pilotní klinické studie	Hutchinson a spol.³⁹	-
$ARR_{Avonex} : ARR_{placebo}$	Jacobs a spol., ³³ 0,678	0,696	-
$ARR_{Rebif\ 44} : ARR_{placebo}$	PRISMS, ³⁴ 0,676	0,696	-
$ARR_{Betaferon/Extavia} : ARR_{placebo}$	IFNB; ³⁵ 0,696	0,696	-
$ARR_{Copaxone} : ARR_{placebo}$	Johnson a spol., ³⁶ 0,702	0,665	-
$ARR_{Gilenya} : ARR_{placebo}$	Devonshire a spol., ³⁸ 0,460	0,444	-
$ARR_{Tysabri} : ARR_{placebo}$	Polman a spol., ³⁷ 0,320	0,343	-
ARR u neléčených pacientů	Tappenden a spol., ³² 0,9285	0,312	1,545
Riziko relapsu pro non-adherentní pacienty	Steinberg a spol., ⁸ 1,1882	1,000	1,426
Zastoupení pacientů na Gilenya	IMS data; 16,6 %	8,3 %	24,9 %
Náklady na relaps	Vocelka a spol., ⁴² 18 660,6 Kč	14 928,5 Kč	22 392,7 Kč
Ostatní náklady na RS	COMS study, ⁴⁰ 53 501,0 Kč	42 800,8 Kč	64 201,1 Kč
Náklady na switch	166,3 Kč	133,1 Kč	199,6 Kč
Non-adherence, nárůst nákladů	Tan a spol., ⁴⁴ 28,6 %	14,3 %	42,9 %
Náklady na roční léčbu Avonexem	SÚKL; 249 378,1 Kč	199 502,5 Kč	299 253,7 Kč
Náklady na roční léčbu Rebifem 44	SÚKL; 249 383,4 Kč	199 506,8 Kč	299 260,1 Kč
Náklady na roční léčbu Betaferonem/Extavií	SÚKL; 249 383,5 Kč	199 506,8 Kč	299 260,1 Kč
Náklady na roční léčbu Copaxone	SÚKL; 249 383,4 Kč	199 506,8 Kč	299 260,1 Kč
Náklady na roční léčbu Gilenya	SÚKL; 514 738,9 Kč	411 791,1 Kč	617 686,6 Kč
Náklady na roční léčbu Tysabri	SÚKL; 520 999,9 Kč	416 799,9 Kč	625 199,9 Kč

vyskytnuvších se relapsů v prvním roce je statisticky významným prediktorem progresu postižení pacienta v prvních dvou letech léčby.

Celkové náklady, které jsou generovány v pětiletém horizontu u sta pacientů zahajujících léčbu RS i. m. interferonem- β_{1a} (přípravek Avonex), dosahují téměř 177 milionů Kč. V případě, že pacienti zahájí léčbu svého onemocnění jiným interferonem- β , bude jejich léčba nákladnější, a to v důsledku vyšších nákladů spojených se switchem na jiný léčivý přípravek, vyšších nákladů na relapsy, jejichž výskyt je vyšší, i zvýšením ostatních nákladů na léčbu RS. Celkové náklady dosahují ve sledovaném období u 100 pacientů, kteří zahajují léčbu RS s. c. interferonem- β_{1a} (přípravek Rebif 44), resp. interferonem- β_{1b} (Betaferon/Extavia) téměř 181 milionů Kč, resp. více než 182 milionů Kč. S přípravkem Avonex dochází tedy k úspoře nákladů na léčbu

sta pacientů, a to ve výši 3,8–5,5 milionů Kč v průběhu pěti let jejich léčby.

Tabulka 4 shrnuje výsledky analýzy s ohledem na jednotlivé nákladové položky.

Po vyjádření výsledků analýzy pomocí inkrementálního poměru nákladů a přínosů (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) lze konstatovat, že přípravek Avonex představuje v porovnání s ostatními interferony- β dominantní intervenci, tedy intervenci šetřící náklady a současně účinnější. Konkrétně inkrementální náklady na jeden relaps, jemuž bylo zabráněno, činí při porovnání i. m. interferonu- β_{1a} (Avonex) a s. c. interferonu- β_{1a} (Rebif 44) –262 tisíc Kč a při porovnání i. m. interferonu- β_{1a} (Avonex) a interferonu- β_{1b} (Betaferon/Extavia) –285 tisíc Kč.

Tabulka 5 znázorňuje výsledky modelací pro jednotlivé léčivé přípravky.

tabulka 7 Výsledky jednocestné analýzy senzitivity

Anovex vs. ostatní interferony- β	Avonex vs. Rebif (ICER; Kč/zabránění relapsu) –262 058 Kč		Avonex vs. Betaferon/Extavia, (ICER; Kč/zabránění relapsu) –285 050 Kč	
	ICER (Kč/zabránění relapsu)		ICER (Kč/zabránění relapsu)	
	(Scénář 1/nížší vstupní hodnota)	(Scénář 2/vyšší vstupní hodnota)	(Scénář 1/nížší vstupní hodnota)	(Scénář 2/vyšší vstupní hodnota)
Adherence				
Avonex				
Rebif 44				
Betaferon/Extavia	–245 276 Kč	–256 987 Kč	–288 101 Kč	–307 523 Kč
Copaxone				
Tvorba NABs				
Avonex				
Rebif 44	–273 188 Kč	–255 516 Kč	–284 500 Kč	–295 054 Kč
Betaferon/Extavia				
RR				
$ARR_{Avonex} : ARR_{placebo}$				
$ARR_{Rebif\ 44} : ARR_{placebo}$				
$ARR_{Betaferon/Extavia} : ARR_{placebo}$	–312 318 Kč	–	–325 835 Kč	–
$ARR_{Copaxone} : ARR_{placebo}$				
$ARR_{Gilenya} : AR_{Rplacebo}$				
$ARR_{Tysabri} : ARR_{placebo}$				
ARR u neléčených pacientů	–180 592 Kč	–296 328 Kč	–182 842 Kč	–328 490 Kč
Riziko relapsu pro non-adherentní pacienty	–262 364 Kč	–268 973 Kč	–284 502 Kč	–292 206 Kč
Zastoupení pacientů na Gilenya	–265 564 Kč	–260 479 Kč	–288 963 Kč	–282 835 Kč
Náklady na relaps	–259 232 Kč	–266 777 Kč	–282 103 Kč	–289 648 Kč
Ostatní náklady na RS	–258 099 Kč	–267 910 Kč	–281 556 Kč	–290 196 Kč
Náklady na switch	–262 994 Kč	–263 016 Kč	–285 865 Kč	–285 887 Kč
Non-adherence, nárůst nákladů	–250 741 Kč	–275 269 Kč	–275 075 Kč	–296 676 Kč
Náklady na roční léčbu Avonexem	–1 520 644 Kč	994 635 Kč	–1 238 378 Kč	666 627 Kč
Náklady na roční léčbu Rebifem 44	735 753 Kč	–1 261 762 Kč	–	–
Náklady na roční léčbu Betaferonem/Extavií	–	–	435 288 Kč	–1 007 040 Kč
Náklady na roční léčbu Copaxone	–44 543 Kč	–481 467 Kč	–99 725 Kč	–472 026 Kč
Náklady na roční léčbu Gilenya	–249 161 Kč	–276 848 Kč	–270 403 Kč	–301 349 Kč
Náklady na roční léčbu Tysabri	–192 516 Kč	–333 493 Kč	–207 089 Kč	–364 662 Kč

Pozn.: Záporná hodnota značí v tomto případě dominantní intervenci

Analýza senzitivity

V rámci jednocestné analýzy senzitivity (OWSA) bylo měněno nastavení modelu s ohledem na vstupy nákladů, roční výskyt relapsů, adherenci pacientů k léčbě nebo tvorbu neutralizačních protilátek proti interferonu- β s cílem zjistit, nakolik je výsledek základního scénáře analýzy robustní (tj. stabilní při změně vstupních údajů), a najít proměnné, jejichž změna nejvíce ovlivní výsledek analýzy.

Tabulka 6 zachycuje jednotlivé scénáře, které zcela mění nastavení analýzy v rámci základního scénáře, tzv. scenario analysis (adherence, tvorba neutralizačních protilátek, roční výskyt relapsů, podíl pacientů léčených fingolimodem [přípravek Gilenya], procento nárůstu nákladů pro non-adherenci) a také zachycuje intervaly ($\pm 20\%$), ve kterých se mění vstupní hodnoty základního scénáře.

Meluzinová a spol.¹⁴ sledovali tvorbu neutralizačních protilátek a biologickou účinnost interferonu- β při léčbě pacientů s RS v České republice a právě jeden ze scénářů analýzy senzitivity zohledňuje tyto údaje z klinické praxe v ČR. V 15 centrech pro léčbu RS v ČR bylo v letech 2007–2013 léčeno déle než 6 měsíců celkem 2 745 pacientů interferony- β a v 6,6 % případů byla zaznamenána pozitivita NAbS (tj. titr NAbS ≥ 20 TRU/ml). Přítomnost neutralizačních protilátek byla registrována pouze u 2,2 % pacientů léčených i. m. interferonem- β_{1a} (přípravek Avonex), u 9,4 % léčených interferonem- β_{1b} (přípravek Betaferon) a v neposlední řadě byly pozitivní NAbS zachyceny také u 9,6 % pacientů léčených s. c. interferonem- β_{1a} (přípravek Rebif).

V téměř všech scénářích je přípravek Avonex dominantní, kdy představuje vůči přípravkům Rebif i Betaferon a Extavia intervenci šetřící prostředky veřejného zdravotního pojištění a rovněž intervenci účinnější ve smyslu většího

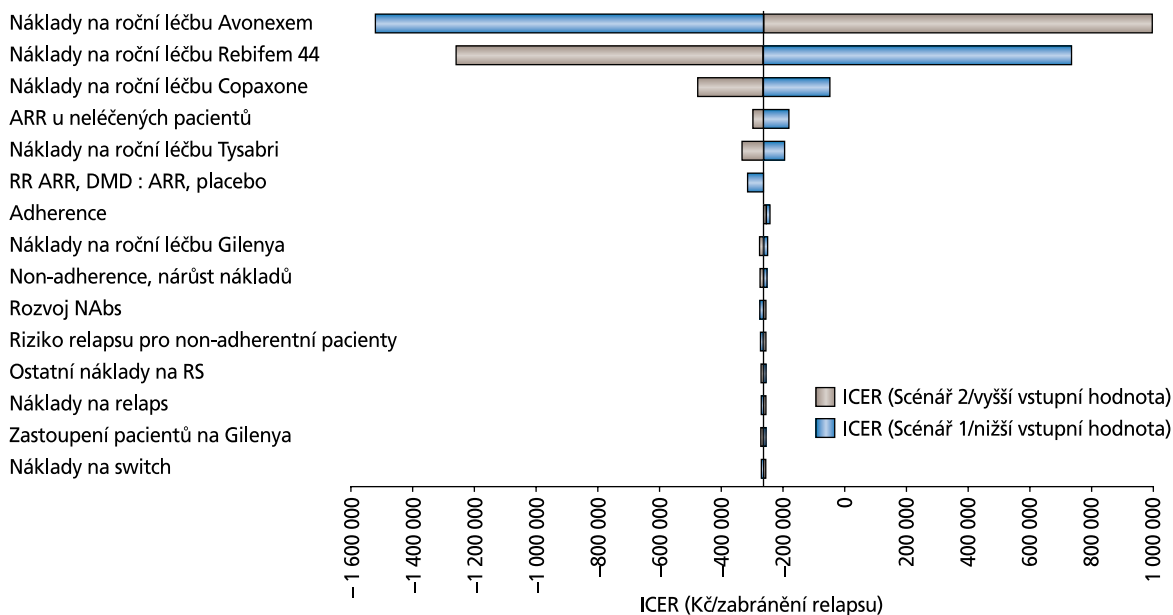
počtu zabráněných relapsů. Kompletní výsledky analýzy senzitivity jsou uvedeny v tabulce 7 a dále pak formou tornádových grafů (obrázek 3 a 4). Z výsledků OWSA je patrné, že výsledky modelací jsou nejvíce citlivé na výši nákladů samotných léčivých přípravků a změnu parametru roční výskyt relapsů. Samotné náklady na DMD (interferony- β) však nepředstavují zásadní zdroj nejistoty, jelikož s ohledem na existenci referenční skupiny lze tyto předpokládat jakožto neměnné. Další parametry vstupující do OWSA, včetně parametru tvorba NAbS (scénář Meluzinová a spol.,¹⁴ kdy se výsledky analýzy pohybují v rozmezí od 0,5 % do 3,9 % od výsledků základního scénáře), nepatří mezi kritické parametry, které by významně ovlivnily výsledky analýzy nákladové efektivity.

Diskuse a závěr

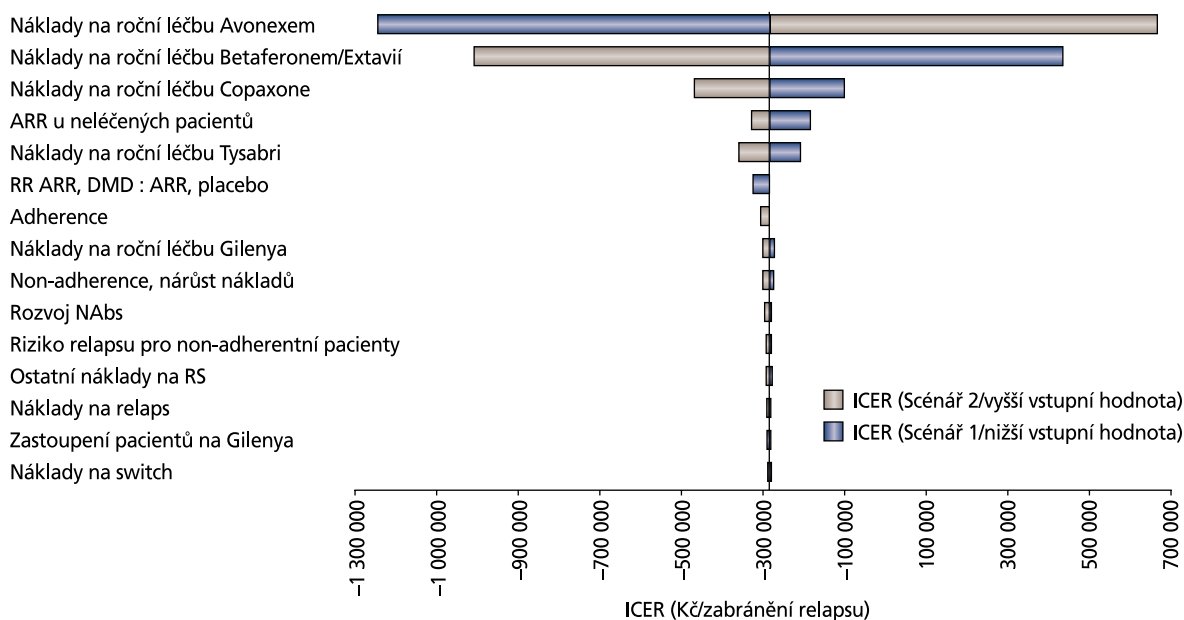
Léčba interferony- β je účinná ve smyslu snížení výskytu relapsů u pacientů s RS. Biologická účinnost může být však negativně ovlivněna rozvojem neutralizačních protilátek proti interferonu- β a pacienti pak vykazují vyšší aktivitu onemocnění v závislosti na klinickém zhodnocení i zhodnocení na základě vyšetření pomocí MR. Účinek léčby může být ovlivněn i suboptimální adherencí pacientů k léčbě. Pacienti, kteří nejsou adherentní k léčbě, prodělávají častěji relaps onemocnění a současně je tak jejich kvalita života nižší než u pacientů k léčbě adherentních. V důsledku nižšího účinku léčby pacienti čerpají více zdravotních služeb i jiných zdrojů (např. léčiva), s čímž souvisí vzrůst nákladů vynaložených z prostředků veřejného zdravotního pojištění.^{6–28,30–35}

Cílem prezentované analýzy bylo stanovit a porovnat klinický přínos a náklady spojené s léčbou pacientů s RS interferony- β v České republice při zohlednění rizika rozvoje neutralizačních protilátek a non-adherence pacientů k léčbě.

obrázek 3 Jednocestná analýza senzitivity, Avonex vs. Rebif 44



obrázek 4 Jednocestná analýza senzitivity, Avonex vs. Betaferon/Extavia



Dle modelací je i. m. interferon- β_{1a} (přípravek Avonex) ve srovnání s ostatními interferony- β užívanými v léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou v časovém horizontu pěti let méně nákladným a současně účinnějším přípravkem, neboť zabraňuje většímu počtu relapsů než s. c. interferon- β_{1a} (přípravek Rebif) i než interferon- β_{1b} (Betaferon a Extavia). V pětiletém časovém horizontu je u jednoho pacienta léčeného pro RS přípravkem Avonex zabráněno o 0,146 relapsu, resp. 0,193 relapsu více, než kdyby byl léčen přípravkem Rebif, resp. přípravkem Betaferon/Extavia, a zároveň dochází k úspoře nákladů ve výši 38 000 Kč, resp. 55 000 Kč. Jinak řečeno, sto pacientů léčených přípravkem Avonex prodělá o 15–19 relapsů méně v porovnání s pacienty léčenými ostatními interferony- β , k čemuž dochází při současné úspoře nákladů spojených s léčbou ve výši 3,8–5,5 milionů Kč. Poměr inkrementálních nákladů a přínosů (ICER) je pak při porovnání přípravku Avonex a přípravku Rebif –262 000 Kč/zabránění relapsu a při porovnání přípravku Avonex a přípravku Betaferon/Extavia –285 tisíc Kč/zabránění relapsu. Avonex tak představuje dominantní intervenci v porovnání s ostatními interferony- β .

Z výsledků jednocestné analýzy senzitivity vyplývá, že v řadě scénářů představuje přípravek Avonex dominantní intervenci. Hodnota ICER je přitom nejvíce citlivá na výši nákladů samotných léčivých přípravků a na změnu parametru roční výskyt relapsů. Rozvoj NAbS byl jedním z dalších parametrů vstupujících do OWSA, ta byla pak provedena přímo s údaji o výskytu NAbS pozitivita u jednotlivých typů interferonů- β v české klinické praxi. Meluzínová a spol.¹⁴ konstatují, že se výskyt NAbS v české populaci pohybuje na dolní hranici uváděných hodnot, a vysvětlují to souběžným podáváním kombinační imunosuprese s interferony- β , jež ovlivnila tvorbu NAbS u některých pacientů; dalším aspektem pak může být použitá metodika stanovení, která

ovlivňuje senzitivitu daného měření. Přesto tyto údaje nemají významný vliv na výsledky analýzy nákladové efektivity, odchylka činí 0,5–3,9 % od základního scénáře. Ani ostatní parametry vstupující do OWSA významně neovlivňují výsledky analýzy nákladové efektivity.

V rámci analýzy jsou přínosy léčby vyjádřeny pomocí počtu zabráněných relapsů u léčených pacientů, analýza může být tedy limitována tím, že přímo nereflektuje kvalitu života léčených pacientů. Lze však předpokládat, že při zohlednění kvality života v rámci analýzy by byly výsledky ještě příznivější. Další limitací analýzy se jeví předpoklad času rozvoje NAbS a jejich perzistence i dopad na ARR. K indukci NAbS dochází již po 6 měsících léčby, přičemž lze předpokládat, že při dřívějším rozvoji NAbS prodělají pacienti sice více relapsů, ale i rozdíl mezi sledovanými přípravky bude výraznější (ještě vyšší účinek a nižší náklady pro Avonex). V případě, že by v důsledku pozitivita NAbS zcela nevyzímela biologická účinnost léčby či by NAbS nebyly perzistentní, byla by situace s výskytem relapsů opačná, účinek Avonexu i úspora nákladů by byly nižší, než je prezentovaný scénář. Posledním omezením analýzy může být skutečnost, že nebyly použity lokální údaje zohledňující adherenci pacientů k léčbě, autoři analýzy však považují tento údaj za obecně přenositelný.

V každém případě je nutno při správném výběru konkrétního DMD brát v potaz nejen jeho účinnost a bezpečnost z klinických studií III. fáze, které probíhaly často po omezenou dobu. Je nutné mít na paměti, že tyto studie nepoukazují na účinek léčby ve skutečné klinické praxi, kde aspekty jako výskyt NAbS a adherence/perzistence na terapii, které jsou v rámci randomizovaných klinických studií obecně vyšší, hrají klíčovou roli v celkovém terapeutickém účinku příslušné terapie DMD.

[Literatura na následující straně.](#)

Literatura

- 1 Havrdová E. Roztroušená skleróza v ordinaci praktického lékaře. *Med praxi* 2010;7:485–8.
- 2 Havrdová E, Piřha J. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica: Odborná část. In: Registr Národní sady klinických standardů zdravotních služeb [online]. 2012 [cit. 2014-01-02]. Dostupné z: http://kvalita.nrc.cz/standarty/standard_dokumenty/standard_dokument_open.php?idstandard=63&iddokument=412&verejne=1
- 3 Meluzinová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. *Neurol praxi* 2010;11:307–11.
- 4 Kralusová E. Léčba roztroušené sklerózy – současnost a trendy do budoucna. *Postgrad Med* 2011;13:8–14.
- 5 Vachová M. Současná epidemiologická data roztroušené sklerózy v ČR. *Ces Slov neural neurochir* 2010;73(Suppl 2):S124.
- 6 Vytřískalová M. Adherence k medikamentózní léčbě – známá neznámá. *Remedia* 2009;19:225–30.
- 7 Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, et al. Persistence and adherence to disease modifying drugs among patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:663–74.
- 8 Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, et al. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig* 2010;30:89–100.
- 9 Clerico M, Barbero P, Contessa G, et al. Adherence to interferon-beta treatment and results of therapy switching. *Neural Sci* 2007;259:104–8.
- 10 Halpern R, Agarwal S, Dembek C, et al. Comparison of adherence and persistence among multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies: a retrospective administrative claims analysis. *Patient Prefer Adherence* 2011;5:73–84.
- 11 Devonshire V, Lapierre Y, Macdonell R, et al. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18:69–77.
- 12 Treadaway K, Cutter G, Salter A, et al. Factors that influence adherence with disease-modifying therapy in MS. *J Neurol* 2009;256:568–76.
- 13 Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon-beta and other immunological treatments for multiple sclerosis: prevalence and impact on outcomes. *CNS Drugs* 2009;23:379–96.
- 14 Meluzinová E. Sledování biologické účinnosti interferonu β při léčbě pacientů s RS. *Zdravotnické noviny* 2012;61(3): 20–1.
- 15 Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68: 977–84.
- 16 Hegen H, Schleiser M, Gneiss C, et al. Persistency of neutralizing antibodies depends on titer and interferon-beta preparation. *Mult Scler* 2012;18:610–5.
- 17 Farrell RA, Giovannoni G. Current and future role of interferon beta in the therapy of multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2010;30:715–26.
- 18 Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patients with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:148–53.
- 19 Grossberg SE, Oger J, Grossberg LD, et al. Frequency and magnitude of interferon β neutralizing antibodies in the evaluation of interferon β immunogenicity in patients with multiple sclerosis. *J Interferon Cytokine Res* 2011;31:337–44.
- 20 Kivisäkk P, Alm GV, Fredrikson S, Link H. Neutralizing and binding anti-interferon-beta (IFN-beta) antibodies. A comparison between IFN-beta-1a and IFN-beta-1b treatment in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2000;7:27–34.
- 21 Malucchi S, Sala A, Gilli F, et al. Neutralizing antibodies reduce the efficacy of betaIFN during treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:2031–7.
- 22 Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453–60.
- 23 Sorensen PS, Ross C, Clemmesen KM, et al. Clinical importance of neutralising antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet* 2003;362:1184–91.
- 24 Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Neurology* 1998; 50:1266–72.
- 25 Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Flachs EM, et al. Is the treatment effect of IFN-beta restored after the disappearance of neutralizing antibodies? *Mult Scler* 2008;14:837–42.
- 26 Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Bendtzen K, et al. The clinical effect of neutralizing antibodies against interferon-beta is independent of the type of interferon-beta used for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009; 15:601–5.
- 27 Paolicelli D, D'Onghia M, Pellegrini F, et al. The impact of neutralizing antibodies on the risk of disease worsening in interferon β-treated relapsing multiple sclerosis: a 5 year post-marketing study. *J Neurol* 2013;260:1562–8.
- 28 Farrell R, Kapoor R, Leary S, et al. Neutralizing anti-interferon beta antibodies are associated with reduced side effects and delayed impact on efficacy of interferon-beta. *Mult Scler* 2008;14:212–8.
- 29 Bosca I, Coret F, Valero C, et al. Effect of relapses over early progression of disability in multiple sclerosis patients treated with beta-interferon. *Mult Scler* 2008;14:636–9.
- 30 Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, et al; UBC Neurologists. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. *Neurology* 2009;73:1616–23.
- 31 Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770–82.
- 32 Tappenden P, Chilcott JB, O'Hagan A, et al. Cost effectiveness of beta interferons and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, 2001.
- 33 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) *Ann Neurol* 1996;39:285–94.
- 34 PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498–504.
- 35 The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277–85.
- 36 Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268–76.
- 37 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899–910.
- 38 Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. FREEDOMS study group. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol* 2012;11:420–8.
- 39 Hutchinson M, Fox RJ, Havrdova E, et al. Efficacy and safety of BG-12 (dimethyl fumarate) and other disease-modifying therapies for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review and mixed treatment comparison. *Curr Med Res Opin* 2014;30:613–27.
- 40 Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, et al. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult Scler* 2012;18:662–8.
- 41 Eurostat. HICP (2005 = 100) – annual data (average index and rate of change). In: [online]. [cit. 2014-04-30]. Dostupné z: <http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/submitViewTableAction.do>
- 42 Vocelka M, Doležal T. Nákladová efektivita natalizumabu ve srovnání s fingolimodem v léčbě atakovitě formy roztroušené sklerózy v podmínkách České republiky. *Farmakoekonomika* 2012;1:29–33.
- 43 O'Brien JA, Ward AJ, Patrick AR, et al. Cost of managing an episode of relapse in multiple sclerosis in the United States. *BMC Health Serv Res* 2003;3:17.
- 44 Tan H, Cai Q, Agarwal S, et al. Impact of adherence to disease-modifying therapies on clinical and economic outcomes among patients with multiple sclerosis. *Adv Ther* 2011;28:51–61.
- 45 Wang YC, Sandrock A, Richert JR, et al. Short-term relapse quantitation as a fully surrogate endpoint for long-term sustained progression of disability in RRMS Patients treated with natalizumab. *Neurol Res Int* 2011;2011:195831.