



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Ekonomicko-klinické hodnocení léčebných přístupů roztroušené sklerózy

Economic-clinical evaluation of therapeutic approaches to multiple sclerosis

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Gajdoš

Bc. Karolína Vostracká

Kladno 2021



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Vostracká** Jméno: **Karolína** Osobní číslo: **484346**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Ekonomicko-klinické hodnocení léčebných přístupů roztroušené sklerózy

Název diplomové práce anglicky:

Economic-clinical evaluation of therapeutic approaches to multiple sclerosis

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je ekonomicko-klinické zhodnocení dvou léčebných přístupů u pacientů s roztroušenou sklerózou. Proveďte analýzu současného stavu klinicko-ekonomického hodnocení léčebných přístupů u pacientů s roztroušenou sklerózou v ČR a ve světě. Analyzujte nejpoužívanější léčebné přístupy. Uveďte jejich výhody a nevýhody. Na základě současného stavu problematiky stanovte vhodné metody pro ekonomicko-klinické hodnocení. Vyberte vhodné klinické přínosy, analyzujte náklady a pomocí vhodné nákladové analýzy porovnejte a zhodnotte léčebné přístupy u pacientů s roztroušenou sklerózou.

Seznam doporučené literatury:

- [1] GOODMAN, Clifford S. , HTA 101: Introduction to the health technology assessment, Virginia USA, 2014
- [2] BRENT, Robert J., Applied Cost-benefit Analysis, ed. Second, Edward Elgar Publishing, 2007, ISBN 978-1847206237
- [3] HAVRDOVA, Eva, Gisela KOBELT, Jenny BERG, Daniela CAPSA, Mia GANNEDAHL a Tomáš DOLEŽAL, New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic., Multiple Sclerosis Journal, 2017

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Ondřej Gajdoš

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **15.02.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
Ph.Đ.: 224710+0100
doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
Digitálně podepsal prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
Datum: 2021.03.04 13:13:35 +01'00'
prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinen(a) vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

13. 04. 2024

.....
Datum převzetí zadání

foracka

.....
Podpis studenta(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Ekonomicko-klinické hodnocení léčebných přístupů roztroušené sklerózy“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne

.....

Bc. Karolína Vostracká

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala především vedoucímu mé diplomové práce, panu Ing. Ondřeji Gajdošovi, za odborné vedení a zejména za čas, který mi v souvislosti s konzultováním diplomové práce věnoval. Dále také děkuji za cenné konzultace MUDr. Markovi Peterkovi, který mi poskytl vhled do reálné praxe léčby roztroušené sklerózy a v neposlední řadě děkuji svým blízkým za podporu během celého studia.

ABSTRAKT

Ekonomicko-klinické hodnocení léčebných přístupů roztroušené sklerózy

Onemocnění roztroušená skleróza je spojeno se značnými dopady jak na kvalitu života pacienta, tak na rozpočet plátce terapie. Terapie roztroušené sklerózy je realizována především podáváním imunomodulačních léčiv, která jsou velmi nákladná. Hlavním cílem této práce bylo provedení ekonomicko-klinického zhodnocení dvou léčebných přístupů v terapii RR RS. Hodnoceným přístupem byla stanovena léčba pomocí SC GA 40 mg, komparátorem SC IFN 44 µg. Cíle bylo dosaženo prostřednictvím dvou nákladových analýz – CEA a CUA. Analýza nákladové efektivity byla kalkulována na základě přínosů identifikovaných pomocí multikriteriálního rozhodování. Výsledný ICER byl stanoven na -2 229 Kč, což vypovídá o nákladové neefektivitě SC GA 40 mg (ve srovnání s SC IFN 44 µg). Analýza nákladů a užítku byla realizována v softwaru TreeAge Pro Healthcare ve formě Markovových modelů. Simulace v časovém horizontu 10 let shledala léčbu SC GA 40 taktéž nákladově neefektivní (ICUR 17 172 Kč). Na základě těchto studií, lze tedy tvrdit, že je léčba SC GA 40 mg nákladově neefektivní ve srovnání s léčbou SC IFN 44 µg.

Klíčová slova

Roztroušená skleróza, analýza nákladové efektivity, analýza nákladů a užítku, SC glatiramer acetát 40 mg, SC interferon beta-1a 44 µg

ABSTRACT

Economic-clinical evaluation of therapeutic approaches to multiple sclerosis

Multiple sclerosis is associated with significant impacts on both the patient's quality of life and the healthcare payer's budget. The treatment of multiple sclerosis is realized mainly through administration of immunomodulatory drugs, which are very expensive. The main objective of this thesis was to perform an economic-clinical evaluation of two therapeutic approaches in RRMS. The evaluated approach here was the treatment with SC GA 40 mg, SC IFN comparator 44 µg. The objective was achieved through two types of cost analyses, namely CEA and CUA. The cost-effectiveness analysis was calculated based on the effects identified through multi-criteria decision analysis. The resulting ICER amounted to CZK -2,229 which indicates a cost ineffectiveness of SC GA 40 mg (compared to SC IFN 44 µg). The cost-utility analysis was performed using the TreeAge Pro Healthcare software in form of the Markov models. The simulation over a time horizon of 10 years found the treatment of SC GA 40 being also cost-ineffective (ICUR CZK 17,172). Based on these studies, it can be said that SC GA 40 mg treatment is cost ineffective compared to SC IFN 44 µg treatment.

Keywords

Multiple sclerosis, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, interferon beta-1a, glatiramer acetate

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	10
Seznam tabulek	12
Seznam obrázků	14
1 Úvod	15
2 Přehled současného stavu	16
2.1 Roztroušená skleróza.....	16
2.1.1 Epidemiologie roztroušené sklerózy	16
2.1.2 Klasifikace	17
2.2 Terapie roztroušené sklerózy	19
2.2.1 Péče o pacienty s RS.....	19
2.3 Faktory ovlivňující financování terapie roztroušené sklerózy v České republice	24
2.4 Publikace zabývající se nákladovou analýzou RS v České republice.....	26
2.5 Publikace zabývající se nákladovou analýzou RS v zahraničí.....	31
2.5.1 Spojené státy americké	36
2.5.2 Norsko	39
2.5.3 Spojené království	41
2.6 Souhrn současného stavu	43
3 Cíle práce	45
4 Metody	46
4.1 Sběr dat.....	46
4.2 Analýza nákladové efektivity (CEA).....	46
4.2.1 Předmět a cíl klinicko-ekonomického hodnocení	47
4.2.2 Perspektiva hodnocení.....	47
4.2.3 Definice cílové populace	47
4.2.4 Popis a výběr intervencí	48
4.2.5 Časový horizont studie	48
4.2.6 Výsledky hodnocené a srovnávané intervence.....	48
4.2.7 Náklady.....	49
4.2.8 Přínosy.....	50

4.2.9	Výsledky CEA.....	53
4.3	Analýza nákladů a užítku (CUA).....	55
4.3.1	Markovovy modely	56
4.3.2	Náklady.....	59
4.3.3	Koncept QALY	59
4.3.4	ICUR.....	60
5	Výsledky.....	61
5.1	Popis srovnávaných intervencí.....	61
5.1.1	Léčba pomocí SC interferon beta-1 a 44 µg/0,5 ml	61
5.1.2	Léčba pomocí SC glatiramer acetát 40 mg/1 ml	61
5.2	Náhodný výběr	62
5.3	Analýza nákladové efektivity (CEA).....	64
5.3.1	Identifikace kritérií	65
5.3.2	Multikriteriální rozhodování	67
5.3.3	Vyčíslení nákladů	71
5.3.4	Výsledky analýzy nákladové efektivity CEA.....	76
5.3.5	Nejistota výsledků CEA	77
5.4	Analýza nákladů a užítku (CUA).....	79
5.4.1	Struktura Markovova modelu.....	79
5.4.2	Výběr délky a časového horizontu cyklu	81
5.4.3	Pravděpodobnosti změny jednotlivých stavů	81
5.4.4	Počáteční distribuce v jednotlivých stavech.....	82
5.4.5	Náklady vstupující do modelu.....	83
5.4.6	Přínosy (užitek) vstupující do modelu.....	84
5.4.7	Diskontace	85
5.4.8	Výstupy Markovova modelu	85
5.4.9	Nejistota výsledků CUA.....	92
6	Diskuse.....	94
7	Závěr	101
	Seznam použité literatury	102
	Příloha A: Rozhodovací strom modelu.....	110
	Příloha B: Pravděpodobnosti přechodu bez zásahu expertního názoru	112

Příloha C: Tornádo diagram 113

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Význam
μg	Mikrogram
\$	Americký dolar
€	Euro
£	Libra
%	Procento
Δ	Delta (rozdíl)
λ_{max}	Aritmetický průměr vektoru

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AHP	Analytický hierarchický proces
ARR	Roční míra výskytu relapsu (<i>Annualized Relaps Rate</i>)
CE	Nákladová efektivita (<i>Cost Effectiveness</i>)
CEA	Analýzy nákladové efektivity (<i>Cost-Effectiveness Analysis</i>)
CI	Index konzistence (<i>Consistency Index</i>)
CI	Interval spolehlivosti (<i>Confidence Interval</i>)
CIS	Klinicky izolovaný syndrom (<i>Clinical Isolated Syndrom</i>)
CNS	Centrální nervová soustava
COMS	Náklady roztroušené sklerózy (<i>Cost Of Multiple Sclerosis</i>)
CR	Poměr konzistence (<i>Consistency Ratio</i>)
CUA	Analýzy nákladů a užítu (<i>Cost-Utility Analysis</i>)
ČFES	Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
DES	Diskrétní simulace (<i>Discrete Event Simulation</i>)
DMD	Imunomodulační léky (<i>Disease Modifying Drugs</i>)
DMF	Dimethyl fumarát
DMT	Imunomodulační léčba (<i>Disease Modifying Treatment</i>)
EBM	Medicína založená na důkazech (<i>Evidence-Based Medicine</i>)
EDSS	Rozšířená škála disability (<i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EU	Evropská unie
EUNETHTA	European Network for Health Technology Assessment
FN	Fakultní nemocnice
GA	Glatiramer acetát
GMT	Gama-glutamyltransferáza
HDP	Hrubý domácí produkt
HS	Zdravotní stav (<i>Health State</i>)
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií (<i>Health Technology Assesment</i>)

HTAi	Health technology assessment international
ICER	Koeficient inkrementální nákladové efektivity (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Koeficient inkrementální nákladové užitečnosti (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IFN	Interferon
IM	Intramuskulární
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
IV	Intravenózní
Kč	Koruna česká
MCDA	Multikriteriální rozhodování (<i>Multicriterial Decision Analysis</i>)
MR	Magnetická rezonance
MS	Multiple sclerosis
NABS	Neutralizing antibodies proti interferonu-beta
NEDA	No evidence of disease activity
NHS	National health service
OECD	Organisation for Economic Cooperation and Development
OWSA	Jednocestná analýza senzitivity (<i>One-Way Sensitivity Analysis</i>)
PEG	Peginterferon
PP RS	Primárně progresivní roztroušená skleróza
PR RS	Progresivní-relabující roztroušená skleróza
QALY	Rok života v plném zdraví (<i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RCT	Randomizovaná konrolovaná studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
ReMuS	Register Multiple Sclerosis
RI	Náhodný index (<i>Random Index</i>)
RIS	Radiologicky izolovaný syndrom
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis
RR RS	Relaps-remitentní roztroušená skleróza
RS	Roztroušená skleróza
SC	Subkutánní
SD	Směrodatná odchylka (<i>Standard Deviation</i>)
SP RS	Sekundárně progresivní roztroušená skleróza
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TOPSIS	Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VAS	Vizuální analogová škála (<i>Visual Analogue Scale</i>)
VZP	Všeobecná zdravotní pojišťovna
WTP	Ochota platit (<i>Willingness To Pay</i>)

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Expanded Disability Status Scale [8]	19
Tabulka 2.2: Rozdělení léčiv podle účinné látky dle českého standardu [4].....	22
Tabulka 2.3: Vynaložené náklady pojišťovnou VZP na léčbu RS [1]	25
Tabulka 2.4: Identifikované publikace v České republice.....	27
Tabulka 2.5: Průměrné roční náklady (Kč) na pacienta s RS na území ČR [26]	28
Tabulka 2.6: Distribuce užití jednotlivých DMDs [26].....	29
Tabulka 2.7: Průměrné roční náklady (Kč) na pacienta s RS v ČR dle COMS study[28].....	29
Tabulka 2.8: Identifikované publikace v zahraničí.....	33
Tabulka 2.9: Roční náklady na pacienta (€) s RS na území Norska [42]	40
Tabulka 2.10: Průměrné roční náklady (£) na pacienta s RS na území UK [45].....	41
Tabulka 4.1: Rozčlenění nákladů [56, 61].....	49
Tabulka 4.2: Saatyho stupnice preferencí [65]	52
Tabulka 4.3: Náhodný index [66].....	53
Tabulka 4.4: Interpretace ICER [60]	54
Tabulka 5.1: Charakteristika náhodného výběru	64
Tabulka 5.2: Přehled CEA	65
Tabulka 5.3: Kritérium č. 1.....	66
Tabulka 5.4: Kritérium č. 2.....	66
Tabulka 5.5: Kritérium č. 3.....	66
Tabulka 5.6: Kritérium č. 4.....	66
Tabulka 5.7: Kritérium č. 5.....	67
Tabulka 5.8: Kriteriaální matice párového srovnání	68
Tabulka 5.9: Převod číselného tvaru párového srovnání a sumarizace sloupců kriteriaální matice	68
Tabulka 5.10: Normalizovaná kriteriaální matice a kalkulace výsledných vah kritérií	69
Tabulka 5.11: Matice konzistence	69
Tabulka 5.12: Kriteriaální matice (K1) pro dílčí přínos.....	70

Tabulka 5.13: Kriteriaální matice (K2) pro dílčí přínos.....	70
Tabulka 5.14: Kriteriaální matice (K3) pro dílčí přínos.....	70
Tabulka 5.15: Kriteriaální matice (K4) pro dílčí přínos.....	70
Tabulka 5.16: Kriteriaální matice (K5) pro dílčí přínos.....	70
Tabulka 5.17: Celkový přínos intervencí.....	71
Tabulka 5.18: Nákladové položky léčby RS	71
Tabulka 5.19: Zdravotní výkony a jejich bodové ohodnocení [22, 81].....	74
Tabulka 5.20: Jednotkové náklady	75
Tabulka 5.21: Průměrné roční náklady na pacienta.....	76
Tabulka 5.22: Výsledek CEA	76
Tabulka 5.23: Vývoj úhrady jednoho balení srovnávaných DMDs	77
Tabulka 5.24: Změna úhrady (analýza senzitivity)	77
Tabulka 5.25: Titrace SC IFN 44 µg [72].....	78
Tabulka 5.26: Průměrné roční náklady/pacient se započítáním titrace	78
Tabulka 5.27: Titrace (analýza senzitivity)	78
Tabulka 5.28: Jednocestná analýza senzitivity (+/- 30 %)	79
Tabulka 5.29: Přehled CUA	79
Tabulka 5.30: Stavy modelu	80
Tabulka 5.31: Pravděpodobnosti přechodů jednotlivých stavů SC GA 40 mg	82
Tabulka 5.32: Pravděpodobnosti přechodů jednotlivých stavů SC IFN 44 µg	82
Tabulka 5.33: Počáteční distribuce pacientů v jednotlivých stavech	83
Tabulka 5.34: Iniciační náklady jednotlivých stavů *	84
Tabulka 5.35: Inkrementální náklady jednotlivých stavů *	84
Tabulka 5.36: Utility vstupující do modelu	84
Tabulka 5.37: Souhrnný výstup Markovova modelu	92
Tabulka 5.38: Vliv časového horizontu modelu na výsledek simulace.....	93
Tabulka 5.39: Vliv korekce pravděpodobností přechodu	93
Tabulka B.1: Pravděpodobnosti přechodu – nekorigované (SC GA 40 mg)	112
Tabulka B.2 Pravděpodobnosti přechodu – nekorigované (SC IFN 44 µg).....	112

Seznam obrázků

Obrázek 4.1: Schéma AHP	51
Obrázek 4.2: Incremental cost-effectiveness plane	54
Obrázek 4.3: Proces tvorby Markovova modelu [56].....	58
Obrázek 4.4: Schéma Markovova modelu [69]	58
Obrázek 4.5: Grafické zobrazení QALY [70]	59
Obrázek 5.1: Postup identifikace náhodného výběru	63
Obrázek 5.2: Hierarchická struktura přínosů intervencí	67
Obrázek 5.3: Výřez větve Markovova modelu (S3).....	80
Obrázek 5.4: Stavový diagram Markovova modelu	81
Obrázek 5.5: Vztah stupně EDSS a utility [26].....	85
Obrázek 5.6: Perzistence pacientů na dané léčbě	86
Obrázek 5.7: Náklady v jednotlivých cyklech simulace	87
Obrázek 5.8: Přínosy (QALY) v jednotlivých cyklech simulace	88
Obrázek 5.9: Kumulativní náklady	89
Obrázek 5.10: Kumulativní přínos (QALY).....	90
Obrázek 5.11: Distribuce kohorty SC GA 40 mg napříč stavy v jednotlivých cyklech	91
Obrázek 5.12: Distribuce kohorty SC IFN 44 µg napříč stavy v jednotlivých cyklech	91
Obrázek 5.13: Tornádo diagram	92
Obrázek C.1: Kompletní tornádo diagram.....	113

1 Úvod

Roztroušená diagnóza je chronické onemocnění, které způsobuje demyelinizaci nervové tkáně, v jejímž důsledku dochází k postupné neurodegeneraci. Samotné onemocnění se manifestuje především autoimunitními záněty v centrální nervové soustavě a postupným zvyšováním disability pacienta, ke kterému dochází již v produktivním věku. Obraz onemocnění každého pacienta je velmi specifický a je tedy nutná individualizace v přístupu k léčbě, což je jednou z hlavních charakteristik tohoto onemocnění. Obecně lze diagnózu roztroušené sklerózy diferencovat do 4 forem, přičemž forma relaps-remitentní postihuje naprostou většinou pacientů. Mimo klinickou zátěž, kterou pociťuje pacient, je toto onemocnění spjaté také se zátěží finanční, kterou pociťují především plátcí zdravotní péče (v České republice zdravotní pojišťovny). Všeobecná zdravotní pojišťovna v roce 2018 vynaložila na péči o pacienty s roztroušenou sklerózou 2,12 miliardy Kč, což je přibližně o třetinu více, než tomu bylo před pěti lety [1]. Finančně nejnáročnější složkou léčby pacientů s roztroušenou sklerózou je především úhrada imunomodulační léčby, jejíž roční náklady se pohybují nad 100 000 Kč. V důsledku neustálého vývoje, který neopomíjí ani sektor zdravotnictví, ba naopak, je k dispozici několik přístupů (typů léků), které lze zvolit při léčbě pacienta, avšak stále platí, že diagnóza roztroušené sklerózy je nevléčitelné onemocnění, tudíž hlavním cílem léčby, je zpomalení progresu a zmírnění dopadů onemocnění do každodenního života pacienta.

Se širším portfoliem léků, které lze při léčbě aplikovat, vyvstává také otázka, která léčba je tou nejoptimálnější pro daného pacienta. Tyto informace lze čerpat z klinických studií, či klinické praxe, ale vzhledem k finanční náročnosti, která léčbu doprovází je nutné zvážit i tento aspekt. Klinicko-ekonomické hodnocení bere v potaz jak klinickou efektivitu léčby ve formě přínosů, tak ekonomickou zátěž, která je vyjádřena náklady, které je třeba na léčbu vynaložit a napomáhá tedy v rozhodování, jak alokovat omezené finanční zdroje.

Na základě teoretické části práce, která je zaměřena především na diagnózu roztroušené sklerózy a současné dění kolem terapie tohoto onemocnění, byly vybrány dva přístupy v léčbě, které jsou následně srovnány v rámci části praktické. Praktická část diplomové práce se sestává ze dvou částí, a to z analýzy nákladové efektivity (CEA) a analýzy nákladů a užítku (CUA).

Hlavním cílem diplomové práce je ekonomicko-klinické zhodnocení dvou přístupů v léčbě, což bude provedeno v rámci zmíněných nákladových analýz.

2 Přehled současného stavu

Přehled současného stavu je v první části zaměřen na teoretický základ týkající se roztroušené sklerózy, především na onemocnění jako takové a jeho současné možnosti léčby. Pro ucelenost informací jsou zde nastíněny i ekonomické souvislosti spojené s léčbou. Součástí kapitoly je přehled nákladových analýz v České republice a ve vybraných státech v zahraničí, aby tak došlo k vytvoření si uceleného obrazu k dané problematice.

2.1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) patří mezi autoimunitní onemocnění centrálního nervového systému (CNS). V CNS se tvoří zánětlivá ložiska jako autoimunitní obranná reakce na chybné rozpoznání antigenu a dochází tak k fokální destrukci myelinu neboli demyelinizaci a následnému poškození drah v oblasti mozku a míchy. Zpočátku je organismus schopný znovu reparovat myelinové pochvy, avšak s navyšujícím počtem zánětlivých atak neboli relapsů se tato schopnost ztrácí a dochází k tvorbě jizvovitých plak, které již nejsou schopny remyelinizace [2, 3].

Lokace zánětu je klíčovým determinantem manifestace klinických příznaků, které se liší dle toho, které nervové dráhy byly poškozeny. Ataky můžeme rozdělit na polysymptomatické a monosymptomatické, přičemž první jmenované poškozují více nervových drah, zatímco druhé pouze jednu. Při první manifestaci onemocnění většinou dochází k senzitivním poruchám (parestézie, hypestezie, hyperestezie), problémům se zrakem (neuritida zrakového nervu) a motorickým symptomům, později se k těmto symptomům přidávají kmenová postižení (centrální vestibulární syndrom, neuralgie trigeminu). Mezi další nejčastější příznaky řadíme také sfinkterové a sexuální dysfunkce, deprese, poruchy kognitivních funkcí, bolest a další. Velkým problémem je právě zmiňovaná první manifestace onemocnění, která nemusí být natolik specifická, aby došlo k okamžitému diagnostikování RS, tudíž dochází k odkladu počátku léčby, a to je bohužel klíčové v otázce její úspěšnosti [2, 3].

2.1.1 Epidemiologie roztroušené sklerózy

Roztroušená skleróza je jednou z nemocí, kterou můžeme klasifikovat jako onemocnění s časově závislým nárůstem incidence, otázkou je, zda nárůst diagnostikovaných pacientů způsobuje zvyšující se incidence onemocnění či dostupnost modernějších technologií, které v diagnostice RS hrají zásadní roli. Kromě zdokonalení rozpoznávání onemocnění lze zvyšující se incidenci přikládat také vnitřním a vnějším rizikovým faktorům, mezi které patří především virové infekce (virus Epstein-Barrové), insuficience vitamínu D (související se zeměpisnou šířkou) a kouření [3].

Pokud se zaměříme na epidemiologii RS v České republice, tak se prevalence onemocnění pohybuje kolem 170/100 000 obyvatel. Nejčastěji je toto onemocnění

diagnostikováno mezi 20. a 40. rokem života, průměrem je 31,7 let. Dalším sledovaným údajem je incidence u pohlaví. RS se výrazně častěji vyskytuje u žen, jež tvoří přibližně 70 % všech pacientů [2, 4].

2.1.2 Klasifikace

Roztroušená skleróza je velmi variabilní onemocnění. Existuje v zcela bezpříznakové podobě, kdy mluvíme o tzv. benigní RS s téměř nulovým neurologickým nálezem. Na druhou stranu existují formy maligní, u kterých dochází k rychlé progresi, a tedy i invalidizaci pacienta. Bohužel neexistují žádné specifické biologické markery, které by jasně určily nadcházející průběh onemocnění, tudíž se rozřazení RS zakládá primárně na klinické symptomatice onemocnění. Podle National Multiple Sclerosis Society [5] rozdělujeme RS od roku 1996 na tyto formy:

- **Relaps-remitentní RS (RR RS)**
 - specifická akutními atakami, jež jsou odděleny obdobími remise, která trvají i několik let;
 - nejfrekventovanější, až 90 % pacientů.
- **Sekundárně progresivní RS (SP RS)**
 - další stádium RR RS, které ale nemusí vždy nastat
 - rozvíjí se, pokud dojde ke ztrátě regenerační schopnosti organismu, což způsobuje celkové zhoršení stavu
- **Primárně progresivní RS (PP RS)**
 - již při prvních příznacích RS nedochází ke zpětnému zlepšení stavu, tedy remisi onemocnění
 - stav pacienta se postupně zhoršuje, progresi této formy je velmi obtížné zpomalit
- **Progresivní-relabující RS (PR RS)**
 - ojedinělá forma, trpí jí malé procento pacientů
 - po atakách nedochází k reparaci neurologické tkáně a dochází tedy k velmi rychlé progresi, zároveň je tuto formu téměř nemožné léčit, dochází tedy k rychlé invalidizaci pacientů [2, 5].

V dnešní době je dostupná aktualizovaná verze klasifikace RS, která byla vytvořena v roce 2013 pod záštitou International Advisory Committee on Clinical Trials of MS [6]. Tato klasifikace se více zaměřuje na aktivitu a progresi onemocnění, zároveň přidává dva nové typy RS, a to **klinicky izolovaný syndrom (CIS)** a **radiologicky izolovaný syndrom (RIS)**. Klinicky izolovaný syndrom je definován jako první zánětlivý proces v CNS, který trvá alespoň 24 hodin a zahrnuje příznaky typické pro RS. Havrdová et al. [4] ve standardu z roku 2020 zdůrazňuje, že pokud je při CIS pozitivní nález na MR (magnetické rezonanci) a v mozkomíšním moku, jedná se již o RR RS nikoliv o CIS. Oproti tomu radiologicky izolovaný syndrom je typicky bezpříznakový, ale dochází k detekci demyelinizace prostřednictvím MR. Tento syndrom je častým předstupněm rozvinutější formy RS [4, 6].

Expanded Disability Status Scale (EDSS)

V roce 1955 John F. Kurtzke [7] popsal novou škálu určenou pro hodnocení postižení pacienta s diagnostikovanou roztroušenou sklerózou. Tato škála se nazývala Disability Status Scale a je méně podrobným předchůdcem dnešní EDSS (Expanded Disability Status Scale), která nabízí více stavů pro přesnější popis pacientovy disability.

Mimo sledování vývoje disability u pacientů s RS slouží tato škála také jako jedno z indikačních kritérií pro volbu terapie RS např. do hodnoty 4,5 je ještě přípustné začít aplikovat léčbu interferonem beta a glatiramer acetátem. EDSS je také velmi často vybrána jako hodnotící faktor pro vědecké práce, které sledují vývoj RS v čase [8].

Jednotlivé stupně EDSS jsou definované v následující tabulce (Tabulka 2.1). Škála o 20 stupních vychází z hodnocení 7 funkčních systémů, kdy je každý ze systémů definován hodnotami 0 až 5 (některé systémy jsou hodnoceny škálou 0-6), přičemž hodnoty 5/6 vyjadřují nejvýraznější disability daného funkčního systému. V souvislosti s RS jsou definovány tyto funkční systémy: zrakový, kmenový, pyramidový, mozečkový, senzitivní, sfinkterové funkce a mentální. Mimo tyto funkční systémy EDSS je brána v potaz i celková mobilita pacienta, která je hodnocena pomocí vyšetření chůze, které je u vyšších stupňů EDSS nahrazováno sledováním pacienta při úměrných aktivitách jeho zdravotního stavu např. přesun pacienta z invalidního vozíku, motorika horních končetin atd [8].

Tabulka 2.1: Expanded Disability Status Scale [8]

Stupeň	Popis disability
0	normální nález (hodnoty všech funkčních systémů jsou nulové)
1	bez disability (jeden funkční systém nabývá hodnoty 1, zbylé jsou nulové)
1,5	bez disability (dva funkční systémy nabývají hodnoty 1, zbylé jsou nulové)
2	minimální disabilita v jednom funkčním systému
2,5	minimální disabilita ve dvou funkčních systémech
3	střední disabilita v jednom funkčním systému
3,5	střední disabilita v jednom funkčním systému/ lehká disabilita v jednom nebo dvou funkčních systémech
4	chůze bez opory a bez zastavení ≥ 500 metrů
4,5	chůze bez opory a bez zastavení ≥ 300 metrů
5	chůze bez opory a zastavení ≥ 200 metrů
5,5	chůze bez opory a zastavení ≥ 100 metrů
6	jednostranná opora při chůzi, schopnost ujít ≥ 100 metrů
6,5	oboustranná opora při chůzi, schopnost ujít ≥ 20 metrů
7	neschopnost ujít 5 metrů s pomocí, odkázání na invalidní vozík, který plně ovládá sám i přemístění z něj a na něj
7,5	odkázání na invalidní vozík, nutná pomoc s přemístěním či s ovládním vozíku
8	odkázání na lůžko či invalidní vozík, na kterém tráví většinu času, schopnost efektivního použití horních končetin – částečná sebeobsluha
8,5	odkázání na lůžko, na kterém tráví většinu dne, zvládnutí některých úkonů sebeobsluhy, dle schopnosti použití horních končetin
9	bezmocný pacient, schopný polykat a komunikovat
9,5	zcela bezmocný pacient, není schopný polykat a komunikovat
10	smrt následkem RS

2.2 Terapie roztroušené sklerózy

Za poslední tři dekády prodělala terapie RS významné změny, které jsou a byly zapříčiněny především vývojem nových účinných léků a celkově i rozdílnými pohledy na léčbu samotnou. V počátcích léčby RS bylo hlavním cílem snížení četnosti relapsů a maximálně zpomalit progresi EDSS, což je cílem i dnes, ale současné ambice dosahují výše, a to k docílení úplné remise onemocnění neboli dosažení konceptu NEDA (No Evidence of Disease Activity), který je popsán v podkapitole 2.2.1. Terapie RS je velmi individuální a je tedy velmi důležité zvolit ten správný přístup k léčbě konkrétního pacienta [9].

2.2.1 Péče o pacienty s RS

Pro ucelenost a ekvitu léčby je nutné nastavit proces péče, kterým by prošli všichni pacienti s podezřením či diagnostikou RS. Posledním komplexním standardem, oficiálně

publikovaným Českou neurologickou společností Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP) [4] ve spolupráci s dalšími odborníky je *Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra* z roku 2020. Dokument vznikl s cílem sumarizace nejnovějších poznatků v oblasti diagnostiky a léčby RS, což by mělo napomoci ke zkvalitňování péče o pacienty. Výhodou tohoto dokumentu oproti většině ostatních publikací je komplexnost, díky které pojímá celý proces léčby [4].

Proces péče dle zmíněného standardu:

1) Anamnéza a klinický obraz při vzniku onemocnění

Celý proces začíná diagnostickou anamnézou, mimo symptomy onemocnění je pečlivě zkoumána rodinná anamnéza pacienta. Prvotní anamnézu často provádí praktický lékař, který by měl být seznámen se základními klinickými příznaky onemocnění, aby byl schopen pacienta nasměrovat k patřičnému specialistovi [4].

2) Diagnostika a diferenciální diagnostika

Standard [4] shrnuje diagnostická kritéria dle McDonalda z roku 2017, která jsou založena na počtu atak, lézí nervové tkáně, na přítomnosti diseminace v prostoru, diseminaci v čase či nálezu v likvoru. Pro diagnostiku RS je nutné znát přesnou definici ataky:

„Pacientem uváděné symptomy nebo objektivní nález typický pro akutní zánětlivou demyelinizační příhodu v CNS, přítomný nebo proběhlý v minulosti, trvající alespoň 24 hodin, v nepřítomnosti horečky nebo infekce. Ačkoliv by nová ataka měla být objektivizována neurologickým vyšetřením, i anamnestické údaje se symptomy typickými pro RS mohou poskytnout důkaz předchozí demyelinizací příhody. Paroxysmální symptomy (současné nebo minulé) musí trvat nejméně 24 hodin [4].“

Základem diagnostiky RS zůstává vyšetření magnetickou rezonancí (MR), kterou jsou zobrazovány oblasti mozku a míchy z důvodu přesné lokalizace demyelinizace nervové tkáně. Mimo vysokou senzitivitu pro zobrazení zánětlivých plak je další výhodou MR nulová radiační zátěž jak pro pacienta, tak pro personál, který zobrazovací vyšetření vykonává. Mimo jiné je výhodou, že na toto vyšetření se vztahuje velmi malé množství kontraindikací, mezi které patří např. klaustrofobie nebo kovové implantáty v těle pacienta [2].

Dalším vyšetřením, které je prováděno u pacientů s podezřením na RS je biochemický a cytologický rozbor mozkomíšního moku neboli likvoru. Toto vyšetření bylo považováno za hlavní diagnostické vyšetření před rozmachem zobrazovacích metod, dnes je využíváno především při diagnostice PR RS nebo v případech neobvyklého klinického nálezu či nejasnostech při zobrazení pomocí MR. Mimo jiné z něj lze identifikovat diferenciální diagnózy jako např. neuroinfekce, tumor atd [3].

V diagnostice RS se dále využívá evokovaných potenciálů, které napomáhají určit lokaci plak, pomocí „neodpovídavosti“ postižených míst v CNS. Tato metoda je nápomocná především při predikci dalšího průběhu onemocnění [3].

Důležité je také provedení diferenciální diagnostiky, vzhledem k tomu, že diagnostika RS zahrnuje vyloučení jiných onemocnění, jež mají obdobnou symptomatiku. Při stanovování diagnózy je nutné se zaměřit na tzv. red flags, což je systém varovných příznaků, které upozorňují na možnost, že se může jednat o jiné onemocnění, než je RS, navzdory velmi podobnému klinickému průběhu. Mezi red flags patří např. normální neurologický nálezn, monofokální symptomy (bez diseminace v prostoru), progredující průběh (bez diseminace v čase) atd [2].

3) Základní léčba

Léčba je poskytována ambulantně v Centrech pro demyelinizační onemocnění. Pokud dojde k akutní atace, kterou nelze léčit ambulantně, probíhá léčba v rámci hospitalizace. Terapii lze obecně rozdělit na imunomodulační a symptomatickou [4].

Imunomodulační léčba je aplikovatelná jak v akutním stádiu nemoci, tak při oddálení rozvoje RS, avšak liší se výběr podávaných léčiv. Základním kamenem pro úspěšnou léčbu RS je její včasná diagnostika. Léčba akutní ataky je poskytována prostřednictvím podání kortikosteroidu methylprednisolonu, jež je podáván ve většině případů po dobu 3 až 10 dnů i.v. nebo p.o., sekundární volbou může být výměnná plazmaferéza, která je užívána především v případech, kde selže podání kortikoidů. Obě intervence vyžadují, aby byla věnována dostatečná pozornost možným nežádoucím účinkům a bylo jim včasné předcházeno. V případě kortikoidů je nutná např. ochrana trávicího traktu, sledování glykémie, prevence hluboké žilní trombózy aj. Rizikovým faktorem u aplikace plazmaferézy je zejména krvácení, je tedy nutné zhodnocovat koagulační parametry a na výsledky reagovat vhodnou terapií [4, 10].

Při léčbě **CIS** a **RR RS** je cílem zpomalení postupu onemocnění a zamezení vzniků relapsů. Zásluhou konceptu NEDA-4, neboli No Evidence of Disease Activity, jehož podstatou je snaha o dosažení „neaktivity“ nemoci hodnocené ve 4 kategoriích – žádné klinické relapsy, žádná potvrzená progresed EDSS, žádná MR aktivita, roční ztráta objemu mozku je <0,4 %, mají lékaři komplexnější obraz o průběhu nemoci a mohou tedy lépe zvolit, který lék je pro daného pacienta optimální vzhledem k jeho současnému stavu. V současné praxi ale dochází ke konfliktu mezi důkazy konceptu NEDA-4 a plátcem péče, který neuznává změny na MR jako dostatečný důkaz pro změnu léku a hlavním kritériem je pro něj stále klinický vývoj onemocnění, ačkoli je dokázána souvislost mezi změnami na MR a klinickým stavem pacienta. Léčebné schéma dle Českého klinického standardu pro CIS, jež byl definován výše, nabízí dvě varianty léčby – pomocí interferon beta či glatiramer acetát [4, 11, 12].

Léčba **RR RS** musí být v první řadě co nejvíce individualizována konkrétnímu pacientovi, aby došlo k tíženému výsledku, kterým je dosažení NEDA-4. Ačkoli je nezbytné na léčbu pohlížet separátně u každého pacienta, tak samozřejmě existují určitá doporučující schémata, která lékaře provází při výběru té nevhodnější terapie pro daného

pacienta. Léčbu RR RS lze rozlišit dle její primární strategie na **léčbu eskalační a léčbu indukční**. Tyto dva přístupy k léčbě pacientů s RS se rozlišují ve vybrané sekvenci podání léčiv pacientovi, konkrétně farmaka určená k léčbě RS rozdělujeme do dvou skupin/linií a dle rozčlenění léků ve skupinách volíme, který lék je pro pacienta v danou chvíli nejvhodnější variantou. Léky se napříč oběma skupinami různí v účinnosti, závažnosti nežádoucích účinků, způsobu podání, dávkování, náklady atp., ale právě pro rozdělení do linií jsou nejdůležitější právě první dvě zmíněné odlišnosti – účinnost a závažnost nežádoucích účinků. Obecně platí, že léky 1. linie jsou bezpečnější, avšak jejich klinický efekt není tak výrazný, zatímco léky 2. linie jsou pro pacienta rizikovější z pohledu závažnosti nežádoucích účinků, při jejich užívání tedy pacient pocítuje markantnější diskomfort, ale klinický účinek na mírnění RS je ve většině případů značnější [4, 13]. Následující tabulka zobrazuje dostupné DMD, dle účinných látek (Tabulka 2.2).

Tabulka 2.2: Rozdělení léčiv podle účinné látky dle českého standardu [4]

Léky 1. linie	Léky 2. linie
interferon-β 1a	natalizumab
interferon-β 1b	alemtuzumab
glatiramer acetát	ocrelizumab
teriflunomid	kladribin
dimethyl fumarát	cyklofosfamid
	mitoxantron
	fingolimod

Eskalační léčbou se rozumí léčebná strategie, během které je v brzkých stádiích nemoci (CIS či čerstvě diagnostikovaná RR RS) pacientovi podáváno léčivo z první linie neboli DMT/DMD s nižší účinností (DMT – disease modifying treatment/DMD – disease modifying drug). Tento přístup v léčbě je aplikován ve většině případů, avšak pokud nedojde k tíženému výsledku léčby (NEDA), tedy zastavení progresu, je nutné léčbu eskalovat lékem z 2. linie – jedná se o tzv. „switch out“, případně zvolit jiný lék z 1. linie tzv. „switch in“. Změna podávaných léčiv je možností, pokud dojde k selhání léčby první linie, a to ve formě selhání efektu léčby, či špatné tolerance léčby pacientem anebo přítomnosti léčebných komplikací, které pacienta ohrožují na životě. Přesná definice selhání efektu léčby 1. volby dle Hadrabové et al., zní „*Navzdory léčbě interferonem beta, glatiramerem acetátem, teriflunomidem nebo dimethyl fumarátem nebylo dosaženo odpovědi na léčbu poté, co pacient podstoupil léčebný cyklus trvající obvykle jeden rok (nejméně 6-9 měsíců, při těžké atace lze léčbu považovat za neúčinnou již dříve než za 6 měsíců).*“ [4] Podmíněnou součástí imunomodulační léčby je farmakovigilance, již jen z toho důvodu, že navzdory kladnému působení na zastavení progresu RS mohou léky, zvláště léky z 2. linie neboli léky s vyšší účinností, zapříčinit život ohrožující nežádoucí účinky. Takzvaná tolerabilita léčby by měla být hodnocena průběžně při klinických kontrolách, aby v případě nutnosti došlo ke změně v terapii [4].

Indukční terapie roztroušené sklerózy vychází z výměny pořadí DMTs, tedy léčba započiná preskripcí tzv. léků 2. linie neboli léků s vyšší účinností, a následně dochází k preskripci léků 1. linie, avšak v praxi je více faktorů, které musíme zohlednit při výběru této kontroverzní strategii léčby. Indukční terapie je aplikována většinou u vysoce aktivních forem RS a stejně jako u eskalační terapie, je velmi důležité aplikovat léčbu časně, aby bylo možné dosáhnout co největšího efektu. Při volbě tohoto léčebného plánu musíme zhodnotit rizika a přínosy, rizika ve formě nežádoucích účinků a přínosy ve formě klinického efektu. Jak již bylo popsáno, léky 2. linie jsou spojovány s vyšším výskytem rizika života ohrožujících komplikací a v případě zvolení indukční terapie, je tedy žádoucí rizika zvážit o to pečlivěji. Díky příchodu novějších DMDs (alemtuzumab, natalizumab atd.) je indukční terapie „přístupnější“, protože vedlejší účinky těchto léčiv nejsou tak výrazné jako u dříve používaného mitoxantronu, a jsou tedy vhodnější volbou k preskripci. Pan doktor Peterka ve svém článku - Eskalační versus indukční terapie roztroušené sklerózy [14] uvádí výhody, které hovoří ve prospěch indukční terapie – zprvé, fakt, že největšího efektu léčby je dosahováno v časných fázích onemocnění, konkrétně před dosažením EDSS 3 a zadruhé, že dosavadní studie věnující se problematice volby strategie RR RS shledávají alemtuzumab a natalizumab jako vysoce klinicky efektivní léčbu, která funguje i v případech, kdy selhávají léky první linie. Na druhou stranu, mimo nežádoucí účinky léčby, může docházet také k negativnímu jevu tzv. „rebound fenomén“. Tento fenomén se může objevit po vysazení léčby, kdy dojde k vymizení jejích účinků a pacient se tedy vrátí do stádia před začátkem užívání léčiv. Tento jev reaktivace RS byl pozorován u natalizumabu i fingolimodu, je tedy žádoucí vždy pečlivě zvážit vysazení léčby [14, 15].

Možnosti léčby pro pacienty se **SP RS** jsou již poněkud omezené, a to především u vyšších stádiích EDSS, kdy se zvyšujícím se EDSS na důležitosti nabývá především symptomatická léčba. Při zvažování další medikamentózní léčby je nutné vzít v potaz všechny potenciální nežádoucí účinky a pečlivě zvážit, zda bude léčba pro pacienta přínosem anebo spíše větší zátěží. Pokud EDSS nedosahuje hodnoty 7, je možné aplikovat Siponimod anebo využít léčbu eskalační linie, která nebyla doposud použita. U PP RS se DMT do nedávna téměř neužívala, avšak vzhledem ke schválení úhrady ocrelizumabu se pacientům s PP RS otevírají nové možnosti v terapii, která již není odkázána pouze na léčbu symptomatiky RS. [4]

K ukončení imunomodulační léčby se přistupuje, nehledě na formu RS, pokud dojde k takové progresi onemocnění, že pacientova hodnota na škále EDSS přesáhne hodnotu 6,5 nebo pokud dojde k přechodu do sekundárně progresivní formy onemocnění [4].

Nedílnou součástí léčby každého pacienta, kterému je diagnostikována RS je **symptomatická léčba**. Symptomatická léčba nabývá na důležitosti především při postupu choroby do sekundární formy, ve které jsou možnosti terapie značně omezeny. Symptomatická léčba je důležitá především pro ovlivnění celkové kvality života, jež je limitována jak samotnými symptomy, tak jejich negativním působením na psychický stav pacienta, který je úzce spojen s jeho celkovou kondicí, a tedy i možnou zrychlenou progresí onemocnění [16].

Škála symptomů typicky se objevujících u RS je velmi široká, a stejně tak možnosti jejich mírnění, které nejsou vždy ověřeny jako EBM (evidence-based medicine) a k jejich standardizaci zatím postupně dochází. Nejvíce rozvinuté terapeutické postupy jsou zaměřeny především na léčbu spasticity, sfinkterových obtíží, deprese, bolesti a únavy. Ne vždy je však zvolenou intervencí medikamentózní léčba, která je aplikována zejména u terapie bolesti (28 %), spasticity (27 %) a deprese (16 %). Je však nutné kriticky podotknout, že tato data o procentuálním využití medikamentózní léčby RS jsou ze studie [17] provedené v roce 2006 a dnešní realita může být odlišná [17, 18].

4) Následná péče

Následná péče je poskytována ambulantně v Centrech pro demyelinizační onemocnění a je uskutečňována především prostřednictvím důkladné dispenzarizace pacientů, která zahrnuje pravidelné kontroly účinnosti léčby. Díky zpětné vazbě získané z pravidelných kontrol dochází k úpravě dávkování léčiv a monitoraci možných nežádoucích účinků. Tato péče je dle klinického standardu rozčleněna do dvou částí:

- **následná ústavní a rehabilitační péče** – zabývá se především udržováním kondice pacientů
- **následná ambulantní péče** – ve smyslu prevence recidivy stavu zachováním optimální životosprávy a zdravotní hygieny [4]

2.3 Faktory ovlivňující financování terapie roztroušené sklerózy v České republice

Do českého zdravotnictví je odváděno 7,8 % z HDP (2019), čímž se ČR řadí do spodní poloviny států OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development). Nízká výše HDP, která je investována do zdravotnictví, v porovnání se zahraničím, poukazuje na to, že je český zdravotní systém velmi efektivní. Český zdravotní systém patří do skupiny Bismarckových modelů zdravotní péče. Tento model je specifický povinným zdravotním pojištěním a vzájemnou nevyhnutelnou solidaritou [19, 20].

Úhrada zdravotní péče v České republice je legislativně ošetřena primárně **zákonem č. 48/1997 Sb.**, o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů [21]. Jednou z nejdůležitějších částí zákona, pro osoby pohybující v oblasti RS, je část šestá, jež se zabývá regulací cen a úhradami léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely. Tato část se mimo jiné zabývá dočasnou úhradou vysoce inovativních léčivých přípravků, která je stanovována na 24 měsíců s možností jejího prodloužení nejvýše o jeden rok. Právo na podání tohoto léčiva mají výhradně specializovaná pracoviště.

Zákon č. 48/1997 Sb. je provázen **vyhláškou č. 428/2020Sb.**, o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2021 [22]. Ve vztahu s léčbou RS vyhláška definuje skupiny, pro které je možné individuálně sjednat smlouvu o hrazení služeb, dále stanovuje maximální výši úhrad zvláštních léčivých přípravků s označením „S“, mezi které patří skupina neurologie zahrnující diagnózu RS.

Dalším důležitým legislativním předpisem je nařízení vlády č. 307/2012 Sb., o místní a časové dostupnosti zdravotních služeb [23], které upravuje časovou lhůtu dostupnosti biologické léčby pacientům s RS, tzn. lhůtu, do které musí být podány DMD. V současné době je stanovena na 4 týdny od indikace RS. Tato podmínka byla jednoznačně tvořena s dobrým úmyslem, který měl zajistit včasnou dostupnost léčby RS, bohužel má i nežádoucí vedlejší efekt. Pacientů s RS přibývá a specializovaná centra se dostávají do časové tísně a se 4týdenní limitační lhůtou může nastávat situace, že některým pacientům léčba nebude podána a v důsledku toho, budou mít později problémy s její úhradou [24].

Úhrada léčby RS není ovlivněna pouze legislativně, ale působí na ni také nařízení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Ten určuje tzv. podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění DMTs ve dvou úrovních:

1) podmínky úhrady pro CIS:

- **nález minimálně dvou zánětlivých ložisek na MR**
- **probíhající aktivní zánět** – v tomto označení je problematická definice slovního spojení aktivní zánět, každý revizní lékař si toto slovo může vyložit dle jeho uvážení
- **EDSS nesmí přesáhnout hodnotu 4,5**
- **závažnost musela být taková, že bylo pacienta nutné léčit IV kortikoidy** – tato podmínka způsobuje mnohé nepříjemnosti v úhradě léčiv RS, je formulována problematicky, může se tedy stát, že pokud pacient nebyl přeléčen kortikoidy, třebaže z důvodu kontraindikace, tak mu nebudou uhrazeny DMD

2) podmínky úhrady DMD u diagnostikované RS

- **dvě lékařsky dokumentované a léčené ataky za 1 rok nebo tři za 2 roky**

Druhá zmíněná podmínka indikační omezení je z pohledu lékařů odsuzovaná, mnohé studie totiž potvrzují, že efektivita DMD není závislá na předešlé léčbě RS. Navzdory tomu, pojišťovny odmítají léčbu hradit, pokud je v rozporu se zmíněnou podmínkou. Dalším problémem při indikaci léčby je nemožnost přejít na jiný lék ze stejné linie, pokud není důvodem změny léku jeho neefektivita (předpisy tedy neuvažují možnou alergickou reakci či jinou formu nesnášenlivosti DMD), dokonce je problém přejít i na lék ve stejné cenové hladině [24].

I přes poměrně striktní podmínky pro úhrady jsou částky, které vydávají pojišťovny na pacienty s RS vysoké viz následující tabulka (Tabulka 2.3).

Tabulka 2.3: Vynaložené náklady pojišťovnou VZP na léčbu RS [1]

	Rok 2014	Rok 2016	Rok 2018	Nárůst za 5 let (%)
Počet pacientů	14 914	15 484	16 166	8,34
- z toho biologická léčba	5 106	6 076	7 020	37,49
Náklady (mld. Kč)	1,58	1,88	2,12	34,03
- z toho biologická léčba (mld. Kč)	1,28	1,54	1,74	35,94
Průměr na 1 pacienta (Kč)	106 200	121 700	131 300	23,63

Kromě financování farmakologické DMT, je nutné zmínit i financování symptomatické terapie. Pacientovi jsou hrazeny pobyty v lázních v délce 28 dní jednou za dva roky. Dále je mu částečně hrazena ambulantní fyzioterapie. Aktuálním problémem je financování psychoterapie, která je zatím bohužel hrazena přímo pacientem, stejně jako další symptomatická léčba, která by byla pro pacienty přínosem [25].

2.4 Publikace zabývající se nákladovou analýzou RS v České republice

Publikace, které byly identifikovány během rešerše se zabývají RS a náklady s touto diagnózou spojené. Pro vyhledávání byla využito rozhraní PubMed, Web of Science, Scopus a webového vyhledávače Google Scholar. Pro vyhledávání byly užity termíny jako „náklady roztroušená skleróza“, „nákladová efektivita roztroušená skleróza“ dále také podobné příkazy v angličtině s přidáním upřesnění zaměření studií na Českou republiku. Následující tabulka shrnuje identifikované publikace.

Tabulka 2.4: Identifikované publikace v České republice

Autor	Název publikace	Rok	Metody	Shrnutí
E. K. Havrdová et al.	New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech republic [26]	2017	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů ze sociální perspektivy, identifikace kvality života (EQ-5D).	Kalkulace nákladů spojených s RS dle stupně progresu (EDSS). Průměrné roční náklady v ČR se pohybují v rozmezí 257 000 Kč až 489 000 Kč. Dále vyjádření závislosti EDSS na QALY a vyobrazení procentuálního užívání jednotlivých DMTs.
G. Kobelt et al.	The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms [27]	2017	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů ze sociální perspektivy, identifikace kvality života (EQ-5D).	Metodika mezinárodního výzkumu nákladů RS [26].
J. Bláhová Dušánková et al.	Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study [28]	2012	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů ze sociální perspektivy, identifikace kvality života (EQ-5D).	Kalkulace nákladů spojených s RS dle stupně progresu (EDSS). Průměrné roční náklady v ČR se pohybují v rozmezí 275 016 Kč až 635 307 Kč.
G. Kobelt et al.	Real-Life Outcome in Multiple Sclerosis in the Czech Republic [29]	2019	Coxův proporcionální model rizik.	Vysvětlení nečekaného vývoje nákladů v ČR, při porovnání COMS studie a první zmíněné nákladové studie pro ČR. Hlavním důvodem byl shledán rozdílný nábor pacientů.
P. Marešová et al.	The direct costs of multiple sclerosis—study in the Czech Republic [30]	2018	Kalkulace přímých medicínských nákladů	Kalkulace přímých medicínských nákladů RS. Průměrné přímé medicínské náklady na 1 pacienta byly vyčísleny na 4 838 €.
K. Kruntorádová et al.	Interferony- β v léčbě roztroušené sklerózy [31]	2014	Modelování (Markovův model), CEA perspektiva plátce, deterministická analýza senzitivity.	Analýza nákladové efektivity s pomocí Markovových modelů. Dominance IM (intramuskulární) interferon beta-1a nad SC (subkutánní) interferon beta-10 44 μ g (ICER -262 058 Kč) i interferon beta-1b (ICER -285 050 Kč). Provedení analýzy senzitivity – největší vliv náklady na DMDs.
J. Doležal et al.	Cost-Effectiveness of Ocrelizumab Compared To Fingolimod or Dmf in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Czech Republic [32]	2019	Modelování (Markovův model), CEA perspektiva plátce.	Analýza nákladové efektivity (CEA): intervence ocrelizumab, komparátor – fingolimod (ICER \$4 928) a dimethyl fumarát (ICER \$10 742). Ocrelizumab lze jako léčbu 2. linie považovat za nákladově efektivní.
A. Grishko	Farmakoekonomická analýza roztroušené sklerózy v České republice [33]	2017	Deskriptivní statistika, modelování (Markovův model)	Použití Markovových modelů v bakalářské práci pro potvrzení hypotézy, že časná léčba pomocí DMT je klíčovým parametrem pro její úspěšnost. Hypotéza byla potvrzena.

Publikace zabývající se nákladovou analýzou RS v České republice

Na území České republiky bylo publikováno jen velmi málo textů, které by se zabývaly nákladovou efektivitou spojenou s diagnózou roztroušená skleróza, respektive existují poměrně rozsáhlé studie [26, 28, 30] zaměřující se na nákladovou problematiku léčby, nicméně zapojení tématu efektu léčby ve spojení s náklady je v českých publikacích poměrně ojedinělé.

Nejaktuálnější a nejrozsáhlejší identifikovanou studií zaměřenou na náklady spojené s roztroušenou sklerózou na území ČR je studie z roku 2017 [26]. Tato studie je součástí rozsáhlého výzkumu „The burden of multiple sclerosis“ [27] publikovaného roku 2015. Výzkum je jedinečný v tom, že shromažďuje informace o datasetu o velikost 16 808 pacientů ze 16 zemí napříč celou Evropou. Dílčí publikace pro jednotlivé země tedy sdílí stejnou metodiku, čímž se výsledné studie stávají vzájemně komparovatelnými. Kalkulace ročních nákladů na léčbu pacienta s RS jsou ve zmíněných dílčích studiích, tedy i v souhrnné publikaci, rozděleny do tří kategorií dle stupně disability vyjádřené pomocí EDSS, pro ČR výsledky shrnuje tabulka 2.5. Kalkulace byla provedena na základě dat z roku 2015 ze vzorku o velikosti 747 pacientů. Zajímavé je, že přímé medicínské náklady jsou u pacientů s nejzávažnější disabilitou (EDSS 7-9,5) téměř o 50% menší než u pacientů s lepším zdravotním stavem. Tato skutečnost je dána především poklesem nákladů na DMTs, které již nejsou aplikovatelné v terminálních fázích onemocnění. Dalším trendem, který lze pozorovat ve výsledcích této studie je, že rozdíl přímých a nepřímých nákladů v počátečních fázích RS je téměř 200 000 Kč ve prospěch přímých nákladů, zatímco u pacientů s EDSS 7-9 je rozdíl pouze 20 000 Kč, tento trend je způsobován poklesem pracovní produktivity pacienta. Mimo souhrnné informace publikované v následující tabulce, studie také obsahuje detailní rozpis nákladových položek, přímých i nepřímých, které jsou relevantní ve vztahu k léčbě roztroušené sklerózy na území ČR.

Tabulka 2.5: Průměrné roční náklady (Kč) na pacienta s RS na území ČR [26]

	EDSS 1-3	EDSS 4-6,5	EDSS 7-9
Přímé náklady	222 605	240 723	254 441
Nepřímé náklady	34 497	184 765	234 756
Celkové náklady	257 000	425 500	489 000

Publikace pojednává také o utilitách v jednotlivých fázích RS, získaných na základě dotazníku EQ-5D. Užitek je vztažen k jednotlivým stupňům EDSS a k jeho vyhodnocení došlo pomocí value setu z Velké Británie, který byl použit i u ostatních zahraničních studií v rámci tohoto výzkumu. Graf jasně zobrazuje klesající užitek s rostoucím EDSS, tento jev byl pozorován i v dalších studiích, např. i ve studii COMS [28] (cost of multiple sclerosis), která této studii [26] předcházela.

Studie Havrdové et al. [26] také udává informace o tom, zda jsou pacienti pouze dispenzarizováni nebo zda podstupují nějakou z možných terapií. Konkrétně je ve studii uvedeno, že léčbu pomocí DMTs (v období provádění sběru dat) podstupovalo 405 jedinců. V publikaci je také udávána distribuce pacientů napříč jednotlivými možnostmi DMDs, což je zobrazeno následující tabulce (Tabulka 2.6).

Tabulka 2.6: Distribuce užití jednotlivých DMDs [26]

Léky I. linie	%	Léky II. linie	%
Interferon-beta 1b	9,4	Natalizumab	13,6
IM Interferon-beta 1a	15,1	Fingolimod	16
SC Interferon-beta 1a	16	Teriflunomid	2,2
Glatiramer acetát	12,1	Alemtuzumab	0,7
Mitoxantron	1,2	Dymethyl fumarát	5,2
Azathioprine	11,1		

Co se týče celkového vyhodnocení nákladů spojených s diagnózou RS v porovnání s ostatními zeměmi účastnicími se výzkumu, tak Česká republika byla jednou ze zemí s výrazně nejnižšími náklady na léčbu RS, kdy u pacientů s mírnou disabilitou (EDSS 0-3) byla ČR na děleném druhém místě spolu s Ruskem (hned po Velké Británii), u pacientů s EDSS 4-6,5 ČR obsadila pomyslné 3. místo po Rusku a Velké Británii. U pacientů s nejzávažnější disabilitou Česká republika vynakládá druhé nejnižší náklady hned po Rusku [27]. Nutné podotknout, že se výzkumu účastnily země, se kterými je Česká republika často srovnávána např. Polsko, Rakousko, Portugalsko, Německo, Maďarsko a další.

Předchůdcem zmíněné české studie [26] byla The COMS study [28] zveřejněná v roce 2011. Náklady byly sledovány u 909 pacientů napříč 7 demyelinizačními centry v České republice a kalkulovány byly na základě cen z roku 2007 (Tabulka 2.7).

Tabulka 2.7: Průměrné roční náklady (Kč) na pacienta s RS v ČR dle COMS study[28]

	EDSS 1-30	EDSS 4-6,5	EDSS 7-9
Přímé náklady	195 772	134 210	283 436
Nepřímé náklady	79 244	256 312	351 871
Celkové náklady	275 016	390 522	635 307

Stejně jako v případě předešlé studie [26] byly náklady kalkulovány ze sociální perspektivy, došlo tedy k započítání veškerých vyčíslitelných nákladů, které při léčbě vznikají [28].

Pokud by došlo ke srovnání nákladů identifikovaných v obou studiích, čímž se zabývali Kobelt et. al, [29] bylo by patrné, že se náklady v roce 2015 snížily, ačkoli skutečnost z praxe je jiná. G. Kobelt et. al vysvětlily tento trend v publikaci [29], jež popisuje především rozdíl v náboru pacientů, který měl za důsledek ovlivnění nákladů ve zmíněných studiích [26, 28]. Ačkoli poměr uživatelů DMDs oproti těm, co DMT

neužívají vzrostl v čase z 31 % na 52 %, tudíž by byl předpoklad, že dojde k výraznému nárůstu nákladů, nestalo se tomu tak a pravděpodobným hlavním důvodem je rozdílná metodologie obou studií. V COMS studii [28] docházelo k náboru pacientů při návštěvě lékaře, 100 % účastníků tedy navštívilo lékaře v posledních 3 měsících, což bylo jednou z nákladových položek studií. Oproti tomu studie [26] z roku 2015 byla založená na náboru, který probíhal elektronicky, nebyla tedy nutná návštěva lékaře, a tím se i automaticky snížily náklady na vyšetření. I když je hlavním důvodem nečekaného vývoje nákladů odlišná metodologie výzkumů, tak i přes tuto skutečnost můžeme v posledních dvou dekadách sledovat tendenci ke snižování četnosti hospitalizací pacientů. K léčbě atak tedy dochází především na úrovni ambulantní péče [29].

Přímými medicínskými náklady se v období mezi roky 2011-2015 zabývali Marešová et. al [30]. Studie byla vytvořena na základě dat o 5673 pacientech s diagnostikovanou RS. Zdrojem dat byl národní registr pacientů s roztroušenou sklerózou ReMuS (Register Multiple Sclerosis) a Fakultní nemocnice Hradec Králové. Pro kalkulaci nákladů byla využita data z Všeobecné zdravotní pojišťovny (VZP). Průměrné přímé medicínské náklady na jednoho pacienta po dobu jednoho roku byly vyčísleny na 4 838,1 EUR (v roce 2017 = 127 725,84 Kč). Nicméně ne každý pacient je léčen DMTs nebo podstoupí hospitalizaci. Konkrétně v dostupném datasetu bylo pomocí DMDs léčeno 55 % pacientů a jen 12 % pacientů bylo nutné hospitalizovat [30].

Jedinou plně dostupnou studií, jež se zabývá nákladovou efektivitou léčby roztroušené sklerózy na území ČR, a byla nalezena při rešerši v rámci této diplomové práce, je studie z roku 2014 [31]. Studie cílí na srovnání nákladové efektivity napříč interferony-beta, které se rozlišují jak dle konkrétního typu, tak dle způsobu podání léčiva. Jedná se tedy o imunomodulační léčbu neboli DMT (DMD), která je aplikována u pacientů, jež podstupují prvoliniovou léčbu RS či CIS. Účinnost léčby je v této studii definována pomocí tzv. relaps rate, což je počet relapsů za rok, respektive za účinek bylo považováno zabránění výskytu relapsu, který je ale determinován průkazem či absencí NABs (=neutralizing antibodies proti interferonu-beta). Přítomnost NABs může způsobit porušení či až vymizení účinnosti léku. Studie se mimo výskyt NABs zabývá také adherencí pacientů k léčbě, která je v literatuře vyčíslena na 40-80 %, záleží na konkrétním léčivu. Pro potřeby studie byly zahrnuty 3 typy interferonů, které jsou pod komerčním názvem známé jako Avonex, Rebif 44 a Betaferon/Extavia. Samotná analýza nákladové efektivity byla provedena prostřednictvím Markovova modelu, ve kterém se nacházely 3 stavy – léčby interferonem-beta, léčba glatiramer acetát a eskalační terapie. Mezi jednotlivými stavy docházelo k přechodům se specifickými pravděpodobnostmi. Časový horizont byl nastaven na 5 let. Výsledkem analýzy nákladové efektivity bylo, že ve všech případech došlo k dominanci léčivého přípravku Avonex, tj. dominoval nad Rebif 44 (-262 058 Kč) i nad Betaferon/Extavia (-285 050 Kč). V rámci stanovení robustnosti výsledků nákladové analýzy došlo k provedení jednocestné analýzy senzitivity, která jen potvrdila dominantní postavení léčivého přípravku Avonex.

Výstupem analýzy citlivost byl také tornádo graf, který vyobrazil faktory, které mají největší vliv na stabilitu výsledků nákladové analýzy. V tomto případě se jednalo o náklady na jednotlivé DMD a roční výskyt relapsů u neléčených pacientů [31].

Kruntorádová et al. ve své publikaci čerpá průměrné náklady na relaps (v rozlišení jeho závažnosti) ze studie „Nákladová efektivita natalizumabu ve srovnání s fingolimod v léčbě atakovité formy RS v podmínkách ČR“, jejímž autorem je Vocelka et al., bohužel studie není dohledatelná, nicméně bylo shledáno, že je vhodné ji zmínit vzhledem k jejím pramenům v ČR [31].

Mezi studie, které byly identifikovány během rešerše nákladových analýz na území České republiky patří také studie [32] z roku 2019. Studie byla hodnocena z pohledu plátce a pro její realizaci byl zvolen Markovův model. Jednotlivé stavy byly definovány pomocí EDSS a možnosti přestupu z RR RS do SP RS. Časový horizont modelu byl stanoven na 30 let. Průměrné celkové náklady na léčbu ocrelizumab ve srovnání s fingolimod a DMF (dimethyl fumarát) byly kalkulovány na \$239 263 s průměrným ziskem 1,13 QALY. Při komparaci s fingolimod byly inkrementální náklady \$5 567, s výsledným ICER \$4 928/QALY, zatímco ve srovnání s DMF byly inkrementální náklady \$27 862 s výsledným ICER \$10 742/QALY. Na základě hodnot ICER v obou srovnání lze tedy tvrdit, že druholiniová léčba ocrelizumab je nákladově efektivní v české podmínkách [32]. Ačkoli jsou výsledky patrné i ze souhrnu vědecké práce, tak k celé publikaci bohužel nebyla možnost přístupu, informace o modelu nákladové analýzy jsou v důsledku toho poměrně strohé.

Mimo zmíněné publikace se nákladovou analýzou léčby RS zabývala také studentka Anna Grishko, která zaměřila svou bakalářskou práci [33] na zmíněnou problematiku. V praktické části se věnovala vytváření Markovova modelu, který byl vytvořen pro dva výběry pacientů, z čehož jeden byl specifický tím, že k léčbě pomocí DMD došlo takřka ihned po prvních projevech nemoci, zatímco u druhé skupiny došlo k latenci, tudíž byla léčba aplikována až později. Výstupem modelu bylo především potvrzení stanovené hypotézy, že ranější nasazení léčby zbrzdí progresi onemocnění, které bylo prokázáno právě výstupem Markovových modelů [33].

2.5 Publikace zabývající se nákladovou analýzou RS v zahraničí

Na základě doposud získaných informací během rešerše českých zdrojů, ohledně nákladů RS a seznámení s diagnózou RS jako takovou, byla zvolena následující strategie při výběru studií ze zahraničí. Stejně jako u identifikace českých publikací bylo využito rozhraní PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar. Při rešerši bylo pracováno s příkazy „cost-effectiveness of multiple sclerosis“, „cost-effectiveness model of multiple sclerosis“, „multiple sclerosis costs“, „cost-utility of multiple sclerosis“ přičemž každý z vyhledávacích příkazů byl doplněn zemí, na kterou bylo vyhledávání v danou chvíli

zaměřeno. Zároveň na základě informací vyplývajících z rešerše českých publikací, byly v rámci rešerše zahraniční literatury preferovány studie zabývající se léčbou léky I. linie.

První volbou státu, který byl zahrnut do rešerše bylo Spojené království (UK), které figurovalo již ve studii [27], kde bylo srovnáváno s Českou republikou, což bylo hlavním impulzem zařazení UK do rešerše. Dalším státem, který byl vybrán je USA, právě z opačného důvodu než tomu bylo u UK, které bylo zařazeno na základě podobnosti s ČR. USA je naopak velmi odlišná země, co se zdravotního systému týče, tedy i strategie v léčbě RS a náklady s léčbou spjatými. Navíc v případě USA lze předpokládat, že bude k dispozici mnoho publikací, vzhledem k velikosti federace. Poslední země, která byla zahrnuta je Norsko, které je velmi specifické, co se týče prevalence RS, která patří mezi nejvyšší na světě, takže lze očekávat, že zde budou bohaté zkušenosti z oblasti léčby RS. Faktorem výběru, který byl pro všechny státy společný, je poměrně značný výskyt RS, ačkoli jak již bylo zmíněno, tak nejvyšší výskyt z vybraných zemí je spjatý s Norskem.

Navzdory tomu, že byly preferovány publikace zabývající se prvoliniiovou léčbou, tak pokud byla identifikována publikace zabývající se eskalační terapií, která byla prováděna zajímavou metodologií, tak byla taktéž zahrnuta do výběru publikací.

Tabulka 2.8: Identifikované publikace v zahraničí

Autor	Název studie	Rok	Metody	Shrnutí
Y. Kim et al.	Disease modifying therapies continue to drive up health care cost among individuals with multiple sclerosis [34]	2019	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů z perspektivy plátce	Kalkulace a srovnání nákladů RS u pacientů podstupujících a nepodstupujících DMT. Ze studie je patrné, jak v USA markantně rostou náklady na akvizici DMDs. Odhad autorů zní, že v roce 2022 se roční náklady na léčbu pacienta s RS vyšplhají až na \$100 000.
D. M. Hartung	Health economics of disease-modifying therapy for multiple sclerosis in the United States [35]	2021	Rešerše problematiky růstu nákladů.	Rozbor problematiky rostoucích nákladů na DMT v USA. Návrh strategií, jak růst eliminovat.
J. Nicholas et al.	Annual Cost Burden by Level of Relapse Severity in Patients with Multiple Sclerosis [36]	2021	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů.	Kalkulace nákladů na RS v závislosti na výskytu a tíži relapsu. Roční náklady na léčbu 1 pacienta bez výskytu relapsu byly kalkulovány na \$41 494, oproti tomu náklady na pacienta, který prodělala těžký relaps dosahují až \$87 979.
A. A. Dashputre et al.	Cost-effectiveness of peginterferon beta-1a and alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis [37]	2017	CEA, statický model, jednocestná analýza senzitivity.	CEA s efektem vyjádřeným jednotkou: zabráněný relaps. Dva Markovovy modely: 1. srovnání peginterferon beta-1a (PEG) s dalšími DMDs, 2. srovnání alemtuzumab s interferon beta-1a 44 µg. Modelace s krátkých časovým horizontem. Dominance PEG i alemtuzumab.
Ch. Bell et al.	Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A Markov model based on long-term clinical data [38]	2007	CEA, Markovův model na základě literárních zdrojů, jednocestná analýza senzitivity	CEA s použitím Markovových modelů pro 5 léčebných přístupů – symptomatická léčba (intervence), SC glatiramer acetát, IM interferon beta-1a, SC interferon beta-1a, SC interferon beta-1b. Hodnoty ICER se pohybovaly od \$258 465 (glatiramer acetát) až \$416 301 (SC interferon beta-1a). Senzitivní analýza – největší dopad měla změna časového horizontu.

L. Hernandez et al.	Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a compared with interferon beta-1a and glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States [39]	2016	CEA, Markovův model, probabilistická analýza senzitivity, jednocestná analýza senzitivity	CEA – intervence: PEG, komparátor: glatiramer acetát a SC interferon beta-1a. využití Markovových modelů. Dominance intervence (PEG). Pravděpodobností senzitivní analýza – PEG je dominantní ve více než 90 %.
A. B. Saward et al.	Cost-effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis [40]	2017	CEA z perspektivy plátce, Markovův model, jednocestná analýza senzitivity	CEA pro 4 strategie léčby s postupným přidáváním léčiv - 1. symptomatická léčba, 2. symptomatická léčba+interferon beta-1a, 3. symptomatická léčba+interferon beta-1a+natalizumab, 4. symptomatická léčba+interferon beta-1a+natalizumab+alemtuzumab. Při WTP \$100 000 lze považovat za nákladově efektivní pouze 1. strategii.
M. Zimmermann et al.	Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis [41]	2018	CEA z perspektivy plátce, Markovův model, jednocestná analýza senzitivity, probabilistická analýza senzitivity	CEA napříč všemi dostupnými DMDs na trhu USA. Vyjádření nákladů a efektů – nejsou uvedeny konkrétní ICER, ale lze je dopočítat. Dominance ocrelizumab nad ostatními DMDs.
B. Svendsen et al.	The cost of multiple sclerosis in Norway [42]	2012	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů z celospolečenské perspektivy	Kalkulace nákladů spojených s RS dle stupně progresse (EDSS). Průměrné roční náklady v Norsku se pohybují v rozmezí 39 067 € až 141 467€.
V. Hamidi et al.	A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis [43]	2018	Systematická rešerše, network metaanalýza	Klinicko-ekonomické srovnání napříč 11 DMDs. Dominance alemtuzumab. Analýza scénářů s vyjmutím aletuzumab prokázala, že pouze 3 ze zbylých 10 DMDs by mohly být nákladově efektivní při určité WTP.
G. Hagen et al.	Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. A health economic evaluation. [44]	2019	CUA, Markovův model, probabilistická analýza senzitivity	CUA zabývající se srovnáním tří nových intervencí (rituximab, kladribin a alemtuzumab) se stávajícími. Rituximab byl shledán dominantním ve srovnání s kladribin, ve srovnání s aletuzumab byl méně efektivní, ale také méně nákladný.

A. Thompson et al.	New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom [45]	2017	Deskriptivní analýza, kalkulace nákladů ze sociální perspektivy, identifikace kvality života (EQ-5D).	Kalkulace nákladů spojených s RS dle stupně progresu (EDSS). Průměrné roční náklady v UK se pohybují v rozmezí £11 400 až £36 500.
M. J. Maruszczak et al.	Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England [46]	2015	CUA, Markovův model, jednocestná analýza senzitivity, probabilistická analýza senzitivity	CUA (analýza užitečnosti nákladů) u vysoce aktivních forem RS, intervence fingolimod komparátor dimethyl fumarát. Fingolimod nákladově efektivní. V probabilistické analýze bylo zjištěno, že fingolimod je ze 73 % nákladově efektivní při WTP £30 000.
M. J. C. Nuijten et al.	Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: A markov process analysis [47]	2002	CEA, Markovův model, jednocestná analýza senzitivity	CEA – intervence interferon beta, komparátor běžná léčba (pravděpodobně symptomatická). Léčba interferon beta byla shledána za nákladově neefektivní (ICER £51 582). Senzitivní analýza ukázala, že nejbližší k nákladové efektivitě by bylo dosaženo, pokud by byly vyňaty náklady na relaps (pokles ICER na £38 222).
J. Chilcott et al.	Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis [48]	2003	CEA, modelování, analýza senzitivity (simulace Monte Carlo)	CEA - 5 typů interferon beta a glatiramer acetát ve srovnání s konvenční léčbou. Pro realizaci analýzy byla zvolena metoda modelování. Obě látky byly shledány za nákladově neefektivní. Probabilistická analýza identifikovala pravděpodobnost 3–18 % pro efektivnost léčiv (při WTP £20 000).
G. Giovannoni et al.	Glatiramer acetate as a clinically and cost-effective treatment of relapsing multiple sclerosis over 10 years of use within the National Health Service: Final results from the UK Risk Sharing Scheme [49]	2019	CEA, Markovův model, jednocestná analýza senzitivity	CEA s využitím Markovových modelů – srovnání neléčené populace s populací, která byla léčena pomocí glatiramer acetát. V časovém horizontu 50 let se léčba jeví jako nákladově efektivní (ICER £17 841) - za předpokladu WTP £20 000. Senzitivní analýza nákladovou efektivitu ve většině případů potvrdila.

2.5.1 Spojené státy americké

V roce 2019 byla publikována studie [50], která zmapovala současný epidemiologický stav ve Spojených státech amerických (USA). Data byla sbírána po dobu deseti let, oproti předešlé studii [51], kdy bylo období sběru dat kratší. Novější studie [50] udává prevalenci 309/100 000 obyvatel, což se výrazně různí od studie [51] s kratším obdobím sběru dat, kde byla prevalence identifikována na 149,2/100 000 obyvatel.

V rozmezí let 2011 až 2015 byla na území USA prováděna studie [34], zaměřená na přímé náklady spojené s roztroušenou sklerózou. Mimo celkový záměr zanalyzovat náklady spojené s RS, je ve studii zdůrazněno, jak rostou náklady na DMT. Publikace bohužel nerozlišuje náklady ve vztahu k EDSS, jako např. nákladové studie provedené na území ČR, tudíž jsou těžko komparovatelné. Pacienti byli rozděleni do dvou skupin, dle toho, zda v období provádění studie užívali DMT, či ne. Toto rozdělení, ještě více upozorňuje na růst nákladů DMTs v čase. Zatímco průměrné roční náklady pacienta bez léčby pomocí DMD v roce 2011 a 2015 byly přibližně stejné, tak náklady na pacienta podstupující DMT vykazovaly přibližně 40 % nárůst v pěti letech. Ačkoliv náklady uživatelů DMT nejsou tvořeny pouze náklady na akvizici léčiva, tak z čísel ale jasně vyplývá, že na celkové náklady mají výrazný vliv. Soubor autorů také udává náhled do možného budoucího vývoje nákladů spojených s léčbou RS, a to odhadem, že v roce 2022 by roční náklady na DMT dokonce mohly přesáhnout \$100 000/pacient.

Problematikou vysokých nákladů spojených s DMT v USA se zabýval D. M. Hartung [35], který na základě nákladových dat spojených s akvizicí DMD vyžaduje reformu, která by ošetřila strukturální změny v oblasti cenové politiky farmacie, která je na území US neregulovaná. A v důsledku toho ceny rostou nehledě na to, že se jedná o lidské životy. Ačkoli by byl pochopitelný růst ceny léků v čase o inflaci, nicméně reálný růst ceny léků, v oblasti léčby RS především DMT je mnohonásobně vyšší, než je míra inflace. Hartung navrhuje, aby i při absenci změny federální cenové politiky v oblasti farmacie došlo k zásahu na nižších úrovních zainteresovaných stran, např. doporučuje, aby neurologové předepisovali především DMTs nižší ceny, pokud je to klinicky vhodné, a tím vytvářeli tlak na celkové snižování cen. Mimo zásah v lékařské praxi, Hartung také zmiňuje důležitost právní síly odborníků, kteří by mohli cenovou politiku DMT a dalších léků ovlivnit, např. the American Academy of Neurology si pro rok 2020 stanovila úpravu cenové politiky léků jako jeden z klíčových cílů [35].

V identifikovaných studiích, které se zabývaly náklady na diagnózu RS v USA byl patrný trend pro kalkulaci nákladů spojených s relapsem. Nicholas et al. [36] srovnává přímé roční náklady na pacienta s tím, že jsou pacienti rozděleni do skupin dle tíže či výskytu relapsu. Konkrétně byly vytvořeny tři výběry – pacienti s těžkým relapsem, pacienti s mírným či středně těžkým relapsem a poté pacienti s absencí relapsu během jednoho roku, kdy byla data sbírána a následně analyzována. Výsledek studie potvrdil

očekávání autorů. Bylo potvrzeno, že s těžším relapsem rostou celkové náklady na léčbu pacientů. Tým autorů chtěl především poukázat na to, jak je důležité včas a důrazně léčit RS, tedy podávat DMT, ačkoli náklady této léčby jsou vysoké, zároveň však DMDs dokáží eliminovat výskyt relapsů či mírnit jejich průběh, což má ve výsledku kladný dopad jak v rovině kvality života pacienta, tak v rovině nákladové. Konkrétně byly vyčísleny přímé roční náklady na léčbu bez relapsu na \$41 494/pacient, v případě přítomnosti mírných či středně těžkých relapsů na \$60 863/pacient a případě těžkých relapsů roční náklady na pacienty dosáhly částky \$87 979.

Ve vztahu k nákladům na relaps je nutné také zmínit, že především na území US dochází k vytváření analýz nákladové efektivity, které ale nekalkulují výsledné náklady na QALY jak je tomu zvykem, ale používají jednotku náklady/zabráněný relaps. Jednou ze studií tohoto typu je studie [37]. V rámci studie byly vytvořeny dva modely, jeden pro srovnání nákladové efektivity mezi peginterferon beta-1a (PEG) a dalšími DMDs a druhý pro srovnání léků alemtuzumab a IM (intramuskulární) interferon beta-1a 44 µg. Jak již bylo zmíněno, tak jako efekt léčby byla použita jednotka zabráněného relapsu. Oproti většině studií, ve kterých se modelují klinicko-ekonomické efekty (většinou s použitím QALY), jsou modely této studie krátkodobé – 1 rok, respektive 2 roky. Autoři udávají, že je tomu tak, vzhledem k tomu, že tzv. third-party payers (např. Medicaid, Medicare) preferují modelaci ekonomických dat v horizontu 1 až 3 let. Výsledky analýzy nákladů spojených se zabráněním výskytu 1 relapsu se pohybují v rozmezí \$137 789 (alemtuzumab) až \$668 040 (IM interferon beta-1a). Na základě celkových přímých ročních nákladů a počtu zabráněných relapsů byl vypočítán ICER pro jednotlivé varianty léčby. Při zaměření se pouze na prvoliniovou léčbu, tak PEG ve srovnání s IM interferonem beta-1a byl jasně dominantní, stejně tak v případě srovnání s glatiramer acetát (GA). Model č. 2 zaměřený na srovnání alemtuzumab a IM interferon beta-1a 44 µg identifikoval daleko vyšší efekt ve spojení s léčbou pomocí alemtuzumab (1,18 ku 0,46 zabráněného relapsu). Výsledky studie byly ověřeny pomocí analýzy senzitivity, ve které bylo variováno např. s pořizovacími náklady léků nebo s náklady na relaps.

V roce 2007 byla publikována studie [38], která je zaměřena na nákladovou efektivitu léčby RS, konkrétně zde byla kalkulována nákladová efektivita pro 5 různých léčebných přístupů – symptomatická léčba, léčba pomocí SC glatiramer acetát, IM interferon beta-1a, SC interferon beta-1a, SC interferon beta-1b. Pro výpočet nákladové efektivity byl vytvořen Markovův model o sedmi zdravotních stavech rozlišených primárně dle EDSS, časový horizont modelu byl stanoven celoživotní. Pro identifikaci vstupů byla zvolena společenská perspektiva, přičemž náklady byly podrobeny 3% roční diskontaci. Pro vyjádření výsledků byl využit ICER, a to ve 4 podobách dle efektů, které byly zvoleny (rok strávený v EDSS 0-5,5/rok strávený bez relapsu/získaný rok života/získané QALY). Pro potřebu této práce budou zmíněny pouze hodnoty ICER vztažené ke QALY. Vzhledem k tomu, že byla srovnávaná nákladová efektivita

symptomatického managementu versus léčebné metody, tak ve výsledku vždy došlo k tomu, že intervence byla spojená s vyššími náklady, ale stejně tak i efekty. Nejvyšší hodnota ICER byla získána při komparaci symptomatické léčby s léčivem SC interferon beta-1a a to \$416 301/QALY, zatímco nejnižší při srovnání s glatiramer acetát \$258 465/QALY. Pro potvrzení robustnosti výsledků byla provedena citlivostní analýza, ve které bylo variováno s časovým horizontem, s náklady $\pm 25\%$ a v případě utilit došlo ke stanovení 3 scénářů s jejich rozdílnými hodnotami. Kdy největší dopad na hodnotu ICER měl zmíněný časový horizont, který způsobil nárůst téměř až k hodnotě \$1 000 000 při zvýšení o 5 let.

Další studií zabývající se nákladovou efektivitou DMT na území USA je studie [39]. Tato publikace je zaměřená na SC DMDs, konkrétně je hodnocenou intervencí PEG a za komparátory byly stanoveny glatiramer acetát a SC interferon beta-1a. Pro analýzu nákladové efektivitě byla zvolena metoda modelování, v podobě Markovova modelu. Jak je tomu u většiny ekonomických modelů zabývajících se léčbou RS, tak i zde byly jednotlivé stavy modelu vztaženy na stupně EDSS a případnou progresi onemocnění do SP RS. Model byl navíc obohacen o vliv nežádoucích účinků, relapsů a přerušeni léčby, což mělo dopad na výsledky studie. Efektem léčby byly zvoleny QALY získané prostřednictvím EQ-5D, kdy byla stanovena i disutilita pro výskyt relapsu. Náklady byly započteny pouze přímé získané z literatury. Základní scénář analýzy v horizontu 10 let prokázal dominanci PEG oproti oběma komparátorům. Pravděpodobnostní citlivostní analýza ukázala, že PEG je ve více než 90 % (při 5 000 opakováních) dominantní oproti oběma komparátorům. Nákladová efektivita byla potvrzena v 95 %, respektive 94 % opakování během 10 let (počítáno při WTP \$50 000). V rámci analýzy senzitivity byly nejvýraznějšími položkami časový horizont modelu a progresse disability.

V roce 2017 byla publikována analýza nákladové efektivitě [40] pro 4 různé léčebné strategie RR RS. Pro vyčíslení výstupů byl použit Markovův model s časovým horizontem 20 let, perspektiva byla zvolená tzv. third-party payer, jež byla popsána dříve. Pro účel této diplomové práce jsou nejzajímavější první dvě strategie, a to symptomatický management (strategie č. 1) a symptomatický management ve spojení s léčbou interferonem beta-1a (strategie č.2), mimo tyto dvě strategie byly kalkulovány také varianty, kdy byla léčba navíc obohacena o následné užití natalizumab (strategie č.3), či natalizumab ve spojení alemtuzumab (strategie č.4). Autoři publikace nezvažují nepřímé náklady jako relevantní, vzhledem k tomu, že předpokládají jejich zachycení v hodnotách QALY. Oba vstupy (přímé náklady a kvalita života) byly ročně diskontovány 3 %. Ačkoli je v USA většinou aplikována WTP \$50 000 (tvrzení autorů studie), tak tato studie se přiklání k vyšším hodnotám WTP. Výsledky tedy porovnává především s hodnotou \$100 000. Výsledek srovnání strategie č.1 a strategie č.2 byl roven ICER \$2 297 141, z čehož vyplývá že strategie č.2 byla dominována strategií č.1. Pokud srovnáme výsledky všech čtyř strategií, tak za nákladově efektivní variantu při WTP \$100 000 lze považovat pouze variantu č. 1, což je samotná symptomatická léčba. V rámci studie byly provedeny

dva typy analýz senzitivity. Deterministická jednocestná analýza senzitivity, která prokázala, že největší efekt na výsledek má změna nákladů při EDSS 6,0-7,5, naopak např. vůči prodloužení časového horizontu je model robustní. Probabilistická analýza senzitivity identifikovala 59,7% pravděpodobnost, že bude strategie č. 2 akceptovatelná, zatímco strategie č. 3 a 4 nedosáhly ani 22 %. Studie také dokazuje, že při zvažování celých léčebných strategií, tzn. sekvenci určitých léčiv, hodnoty ICER dosahují mnohem vyšších částek, což by mohl být podnět pro tvorbu dalších studií s podobnou strukturou.

Rozsáhlou studií, která cílí na zmapování klinicko-ekonomické efektivity napříč všemi dostupnými DMTs v USA je studie [41] publikována v roce 2018. Studie se zaměřuje na léčbu PP RS a RR RS s možností progresu do SP RS, tyto formy RS modeluje pomocí Markovových modelů z pohledu plátce zdravotní péče. Model je designován na základě jednotlivých stupňů EDSS a za hladinu ekonomicko-klinické efektivity je považována částka \$150 000. Studie není zaměřena na to, aby publikovala jednotlivé ICER, vzhledem k tomu, že ve srovnání symptomatické léčby s některou z dostupných DMD, se všechna DMTs jeví jako neefektivní. Nicméně je zde publikována přehledná tabulka s přímými náklady na jednotlivé DMD, ze kterých studie vychází a efekty spojenými s jejich užíváním, tudíž je čtenář schopný si jednotlivé ICER v případě zájmu dopočítat. Dominantním léčivem v porovnání s ostatními byl identifikován ocrelizumab, který poskytl největší efekt za nejmenší finanční obnos. Při srovnání se symptomatickým managementem, přípravek ocrelizumab jako prvoliniový lék dosáhl hodnoty ICER \$166 338 u pacientů s RR RS, což je lehce nad hranicí ochoty platit publikované v této studii. V případech ostatních DMTs by k dosažení hranice nákladové efektivity bylo nutné snížit náklady ve škále od 37 % (natalizumab) až 87 % (teriflunomid). Jednocestná analýza senzitivity identifikovala za nejdůležitější faktory použité při kalkulaci progresi onemocnění a také náklady na jednotlivé DMDs.

2.5.2 Norsko

Norsko má jednu z nejvyšších prevalencí výskytu RS na světě, která se liší napříč samotným královstvím dle zeměpisné šířky. Oblasti na severu a jihu publikují prevalenci kolem 190/100 000 obyvatel, zatímco ve středu poloostrova se číslo vyšplhává až na 249/100 000 obyvatel [52]. Nejnovější studie [53] zabývající se prevalencí RS v Norsku, dokonce udává, že v kraji Møre og Romsdalm, který se nachází na jihozápadě Norska, je prevalence onemocnění 335/100 000 obyvatel, což bylo odvozeno z dlouhodobého sledování (od roku 1950 až do roku 2018).

Ekonomickou zátěží RS se zabýval B. Svendsen et al. (2012). Cílem studie [42] bylo analyzovat náklady spojené s léčbou RS, a to jak přímé, tak i nepřímé ve vztahu ke stupni EDSS. Náklady vycházely z dat roku 2002 a pro jejich sběr bylo využito několika institucí jako např. The Norwegian Patient Registry, The National Insurance Administration aj. Nákladová analýza čerpala informace od 423 pacientů žijících v kraji Horland. Pro kalkulaci nákladů na DMT byly identifikovány pouze dvě účinné látky –

interferon beta a glatiramer acetát (léčivé látky nebyly blíže specifikovány). Výsledky studie jsou zobrazeny v následující tabulce (Tabulka č. 2.8).

Tabulka 2.9: Roční náklady na pacienta (€) s RS na území Norska [42]

	EDSS 1-3	EDSS 4-6	EDSS 7-9
Přímé náklady	13 000	41 833	90 733
Nepřímé náklady	26 067	42 633	50 733
Celkové náklady	39 067	84 467	141 467

V roce 2018 byla publikována analýza nákladové efektivity [43], která porovnávala 11 DMDs na základě 37 RCTs (randomizovaná kontrolovaná studie). V rámci studie byl vytvořen Markovův model s časovým horizontem 20 let. Model byl tvořen zdravotními stavy odvozených z jednotlivých stupňů EDSS, možnosti progresu do SP RS, ukončení léčby danou DMD či smrtí. Ve studii byly zahrnuty pouze přímé náklady a efekt byl započítán ve formě QALY. Ze všech 11 DMDs byl jasně dominantní alemtuzumab, jehož náklady byly nejnižší, zatímco efekt nejvyšší. Co se týče klinické efektivity, tak po alemtuzumab (8,05 QALY), byl druhý natalizumab (7,63 QALY) následován peginterferon beta-1a (7,56 QALY). Oproti tomu nejméně efektivní se jevil interferon beta-1a 22 μ g (7,21 QALY). Jako nejdražší léčba byl identifikován fingolimod (787 446 €), druhou nejdražší intervencí byl natalizumab, naopak nejlevnější variantou byl interferon beta-1b (673 889 €). Při provedení analýzy scénářů, ve které byl alemtuzumab vyňat z hodnocení, vyšlo najevo, že pouze 3 DMTs by mohly být považovány za nákladově efektivní, při dané WTP. Pokud by byla WTP stanovena na 111 690 €/QALY, tak interferon beta-1b by byl s 36% pravděpodobností efektivní následován peginterferon beta-1a s pravděpodobností 34 %.

Nejnovější publikací [44] zabývající se nákladovou efektivitou (ve formě CUA) na území Norska identifikovanou během rešerše v rámci této diplomové práce je zpráva o klinicko-ekonomickém hodnocení provedeném pod záštitou Norwegian Institute of Public Health. Cílem publikace bylo především zhodnotit kladribin, ocrelizumab a rituximab u pacientů s RR RS. Nicméně při srovnávání s dalšími intervencemi došlo k zveřejnění nákladů a efektů i prvoliniové léčby, např. glatiramer acetát (20mg/40 mg). Metodologie publikace vychází z předešlé studie [43], a hlavním rozdílem je tedy přidání 3 zmíněných intervencí a oproti tomu vyloučení interferonů ze skupiny komparátorů. Autoři uvádějí použití široké zdravotní perspektivy, kdy jsou zahrnuty náklady na intervenci, administraci, monitorování a dopravu pacientů. Efekty jsou zachyceny ve formě QALY. Rituximab byl shledán dominantní ve srovnání s kladribin, nicméně při komparaci s alemtuzumab, byl méně efektivní a pojiil se s nižšími náklady. Analýza také shledala, že ocrelizumab může být zvážen jako nákladově efektivní alternativou, protože je efektivnější, ale nákladnější a jeho nákladová efektivita tak závisí na stanovené WTP.

2.5.3 Spojené království

Velká Británie patří k zemím se značným výskytem onemocnění RS. Co se týče prevalence RS na území Velké Británie, hodnoty publikované v roce 2014 dosahovaly 203 diagnostikovaných pacientů na 100 000 obyvatel [54].

I vzhledem k vysoké prevalenci je v zemi nákladnost léčby aktuálním tématem. V roce 2015 se Velká Británie stejně jako Česká republika zapojila do výzkumu [27] autorů G. Kobelt et al., který byl zaměřen na náklady spojené s roztroušenou sklerózou napříč 16 evropskými zeměmi. Nákladová studie [45] byla publikována v roce 2015 a bylo do ní zapojeno 779 pacientů. Jak již bylo zmíněno, tak studie byla součástí rozsáhlého výzkumu, jehož metodika byla popsána v předešlé části diplomové práce (publikace na území ČR). Studie identifikovala a kalkulovala roční náklady na onemocnění na jednoho pacienta, náklady byly rozčleněny do skupin dle závažnosti RS, a to podle stupně EDSS (Tabulka 2.10). Bylo shledáno, že tendence růstu ročních nákladů na pacienta se zvyšuje s rostoucím stupněm EDSS. Tato skutečnost byla odůvodněna především zvyšováním nákladů z důvodu snižování pracovní schopnosti a zvýšenou potřebou neformální péče v souvislosti s omezením samostatnosti. Identifikované náklady jsou zobrazeny v následující tabulce.

Tabulka 2.10: Průměrné roční náklady (£) na pacienta s RS na území UK [45]

	EDSS 0-3	EDSS 4-6,5	EDSS 7-9
Přímé náklady	6 953	12 435	24 662
Nepřímé náklady	4 480	10 284	11 875
Celkové náklady	11 400	22 700	36 500

V roce 2015 byla publikována studie nákladové efektivity [46], která hodnotila fingolimod oproti komparátoru dimethyl fumarát (DMF) u pacientů s vysoce aktivní RS. Pro určení, zda je intervence nákladově efektivní byl využit Markovův model, založený na stupních EDSS. Model byl sestaven na základě 21 stavů (10 stavů pro relaps-remitentní RS, 10 stavů pro sekundárně progresivní RR, 1 stav pro smrt pacienta). Model byl vytvořený z perspektivy NHS (National Health Service), čemuž odpovídaly i identifikované náklady spjaté s jednotlivými stavy. Utility jednotlivých stavů vycházely ze stupně EDSS, který byl převeden na QALY na základě dat získaných ze studie „*The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK*“ [55] Orme et al. V porovnání s DMF byl fingolimod shledán jako nákladově efektivní, a to v základním scénáři pravděpodobnostního i deterministického modelu – výsledná hodnota ICER byla pod £20 000/QALY. Probabilistický model vyhodnotil, že fingolimod má 73% šanci být nákladově efektivní při willinges-to-pay £30 000. Deterministická citlivostní analýza odhalila nevyšší citlivost modelu v případě, že by došlo ke změně rychlosti progresu onemocnění či nákladů na jednotlivé léčebné intervence, především při změně nákladů spjatých s léčbou pomocí DMF. Během analýzy scénářů, byla potvrzena robustnost modelu, vzhledem k tomu, že v případě každého

scénáře, bylo potvrzeno, že fingolimod zůstal nákladově efektivní v porovnání s DMF [46].

Starší nákladovou studií [47], která byla provedena roku 2002 je studie, která se zabývá nákladovou efektivitou interferonu-beta. Analýza byla realizována prostřednictvím Markovova modelu, který zahrnoval 18 stavů definovaných dle tíže disability (dle EDSS) a dále také podle toho, zda pacient pokračoval na léčbě interferonem beta, či léčbu přerušil. Při modelaci byl použit 3letý časový horizont. Komparátorem pro intervenci byla zvolena běžná léčba neboli péče „bez prevence“, což byla v roce 2002 pravděpodobně léčba bez použití DMDs – nejspíše tedy pouze aplikace léčby symptomatické, ve studii toto nebylo blíže specifikováno. Perspektivou, která byla užita je perspektiva NHS, v případě UK perspektiva plátce. Ve studii byly zahrnuty pouze přímé medicínské náklady, ačkoli autoři zmiňují, jak je ekonomická zátěž roztroušené sklerózy závažná, vzhledem ke vznikajícím nákladům napříč celým systémem, např. kvůli ztrátám produktivity pacientů, kteří bývají diagnostikováni již v produktivním věku. Při diskotanci 6 % byly celkové náklady na pacienta vyčísleny na £221 436 pro léčbu interferonem beta a pro léčbu „bez prevence“ na £51 214, přičemž rozdíl QALY byl vypočten pouze na 3,3 ve prospěch interferon. Výsledkem studie byl ICER v hodnotě £51 582/QALY, podávání interferon beta bylo shledáno za nákladově neefektivní, i když ve studii nebyla přesně specifikována hranice WTP. Pro potvrzení validity výsledku byla provedena analýza senzitivity, v jejímž rámci došlo k analyzování dopadů na výsledný ICER, při určitých změnách ve vstupech modelu. Nejvýraznějšího dopadu ve smyslu poklesu výsledného ICER by bylo dosaženo, pokud by z modelu byly vyloučeny relapsy (výsledný ICER by klesl na £38 222), naopak výrazný nárůst by způsobilo např. pokud by bylo opomenuto diskontování, a to téměř až na trojnásobek oproti základnímu scénáři.

Další analýzou nákladové efektivity zabývající se populací RS v UK je publikace Chilcotta et al. [48]. Studie se zabývá hodnocením nákladové efektivity dvou účinných látek – interferon beta (5 forem), glatiramer acetát (GA). Výsledků dosahuje pomocí modelování, a to v horizontu 20 let při délce cyklu 1 rok. Model je založen na faktech, zda je pacient léčen pomocí některé z účinných látek dříve jmenovaných nebo zda podstupuje pouze konvenční léčbu. Dále je v modelu rozlišováno, zda je forma RS relaps-remitentní nebo sekundárně progresivní – od čehož se odvíjí i aplikovaná DMT, kdy v případě sekundárně progresivní formy RS lze aplikovat pouze interferon beta-1b, zatímco RR RS je ve volbě léčebné strategie variabilnější. Vzhledem k dalšímu obsahu diplomové práce budou uvedeny pouze výsledky účinné látky interferon beta-1a 44 µg a GA 20 mg. Oproti konvenční léčbě byly obě účinné látky shledány za nákladově neefektivní, v případě první zmíněné byl ICER £71 732, druhé léčivo bylo ještě neefektivnější s výsledným ICER £97 636. Probabilistická analýza prokázala, že pravděpodobnost, že bude jakákoliv z komparovaných intervencí shledána za nákladově efektivní se pohybuje mezi 3 % a 18 %.

Poslední identifikovanou studií nákladové efektivity [49], je studie která hodnotila dlouhodobé důsledky léčby pomocí GA. Na základě dat, která byla shromažďována po dobu 10 let, byl vytvořen Markovův model, v jehož rámci byl pro komparaci zvolen výběr pacientů z Britské Kolumbie, kteří zastupovali neléčenou populaci s diagnostikovanou RS. Model se skládal z deseti stavů, jež byly odvozeny z EDSS. Vzhledem k tomu, že NICE považuje v analýzách nákladové efektivity za validní náklady pouze ty přímé, tak je tomu uzpůsoben i design studie. Jak bylo již zmíněno, tak studie byla zaměřena na dlouhodobé výsledky, konkrétně byl model vytvořen na časový horizont 50 let. Výsledné náklady na 1 QALY činily £17 841, což lze při hranici ochoty platit £20 000 považovat za nákladově efektivní. Citlivostní analýza nákladovou efektivitu ve většině případů jen potvrdila, nejvýše se náklady/QALY vyšplhaly, v případě zvýšení progresse onemocnění, a to na £30 429, naopak nejnižší sahalo, pokud by byla progresse snížena, výsledná částka by poté klesla na £9 633/QALY. V analýze senzitivity bylo kromě rychlosti progresse variováno také s obdobím, na které byl model vytvořen. V analýze se objevily varianty s časovým horizontem na 40, 30 a 20 let, z čehož 40 a 30letý horizont byl co se týče nákladové efektivity srovnatelný, v případě 20letého horizontu došlo k nárůstu nákladů, a to na £26 362/QALY.

2.6 Souhrn současného stavu

Nejčastější formou RS je relaps-remitentní, která je specifická výskytem akutních atak (relapsů), které mezi sebou mohou mít i několikaletou pauzu, kdy může dojít ke zlepšení zdravotního stavu pacienta. Tato forma může progredovat do sekundárně progresivní formy, ve které organismus ztrácí schopnost regenerace, nicméně přechod do této formy není pravidlem. Zdravotní stav pacienta je popisován pomocí EDSS, což je vyjádření disability, které je celosvětově rozšířené, a díky ucelené metodologii je tak možné porovnávat klinický vývoj pacientů napříč celým světem.

Léčba roztroušené sklerózy je velmi individuální, a to jak v rovině léčby imunomodulační (DMT), tak v rovině léčby symptomatické, vzhledem k tomu, že symptomy se různí pacient od pacienta. Při volbě nejvhodnější DMT je nutné mimo zohlednění kontraindikací také sledovat toleranci léčby konkrétním pacientem, kdy není abnormalitou, že je nutné léčbu měnit, někdy i po velmi krátké době, a hledat vhodnější alternativu. Spolu s indikací k léčbě konkrétní DMD se spouští proces úhrady léčby, který je mnohdy velmi komplikovaný, a to např. kvůli neúplnému splnění indikačních podmínek z pohledu úhradové vyhlášky, ačkoli dle klinika je daná intervence vhodnou. Pomineme-li boj s revizními lékaři, tak je stále největším problémem zvolit tu nejvhodnější intervenci. Obecně lze vybírat ze dvou skupin DMDs, tzv. I. a II. linií. V dnešní běžné praxi je nejčastější strategií výběru eskalační léčba, jejíž princip spočívá v primární aplikaci léků z I. linie a až po jejich selhání je přistoupeno k lékům z linie II., které jsou obecně spojovány se závažnějšími nežádoucími účinky, ale také s vyšší klinickou účinností. Vhodnou metodou nápomocnou při rozhodování o nejvhodnější

DMD je vyjádření ekonomicko-klinické efektivity, které zohledňuje jak klinická data (efekty), která jsou stěžejní pro ošetřující lékaře, tak ale také náklady, které jsou s danou intervencí spojené, což je mnohdy klíčové (především v tržních zdravotních systémech).

Provedená literární rešerše byla rozdělena do dvou částí, rešerše lokální a zahraniční literatury. Rešerše se zaměřením na ČR identifikovala především nákladové analýzy, které se zabývaly právě jen samotnými náklady na onemocnění, zatímco k vyjádření nákladové efektivity přistoupilo jen málo autorů. Mimo náklady na onemocnění studie obsahovaly i informace o distribuci užívání jednotlivých DMDs v ČR, což bylo jedním z podnětů pro výběr intervencí pro praktickou část diplomové práce. Všechny identifikované CEA provedené v ČR využily pro kalkulaci výsledků Markovovy modely, což dokazuje, že je jejich aplikace u hodnocení nákladové efektivity RS přinejmenším vhodná. Skutečnost užívání Markovových modelů v CEA byla potvrzena i v rámci rešerše zahraničních studií. Co se týče nákladové efektivity, tak lze obecně říci, že při srovnání symptomatické a DMT léčby, vždy došlo k shledání symptomatické léčby jako nákladově efektivní varianty v důsledku nesrovnatelně nižších nákladů. Avšak je nutné podotknout, že v dnešní praxi není symptomatická léčba, pokud lze indikovat DMT, relevantní alternativou. Rešerše studií také potvrdila, že nejčastější formu RS, u které je aplikována DMT, je RR RS, což je patrné z cílových populací pacientů jednotlivých studií. Zahraniční studie se poměrně různily v pohledu na náklady na onemocnění, kdy např. studie z USA jsou zaměřené především na ceny léčiv, oproti tomu v Norsku a UK více zohledňují i náklady nepřímé. Z nákladových studií publikovaných v ČR, je patrný rozkol, přičemž je obecně známo, že je doporučováno volit celospolečenskou perspektivu při hodnocení nákladové efektivity, na druhou stranu identifikované studie volí perspektivu plátce.

Na základě informací, které byly získány během tvorby současného přehledu, byly pro realizaci praktické části zvoleny tyto intervence: SC glatiramer acetát 40 mg a SC interferon beta-1a 44 µg. Dále bylo určeno, že se praktická část bude zabývat pouze pacienty s diagnostikovanou RR RS, vzhledem k proporcionálnímu výskytu této formy ve srovnání s ostatními. Pro zanalyzování nákladové efektivity bude využito CEA a dále také CUA, jež bude realizována prostřednictvím Markovových modelů, které byly velmi frekventovanou metodou v identifikovaných publikacích.

3 Cíle práce

Jako hlavní cíl této diplomové práce bylo stanoveno zhodnocení klinicko-ekonomické efektivity dvou přístupů v léčbě roztroušené sklerózy. Na základě literární rešerše byly těmito intervencemi zvoleny SC glatiramer acetát 40 mg a SC interferon beta-1a 44 µg. K dosažení tohoto cíle bylo nutné splnit několik dílčích cílů, které jsou následně uvedeny:

- uvedení do problematiky roztroušené sklerózy – popis tohoto onemocnění, seznámení s možnostmi léčebných přístupů a nastínění finanční situace kolem úhrad léčby RS v České republice;
- provedení literární rešerše se zaměřením na nákladovou efektivitu imunomodulační léčby;
- výběr dvou srovnávaných intervencí;
- identifikace náhodného výběru pacientů (retrospektivně);
- sestavení expertní skupiny především pro účely multikriteriálního rozhodování;
- výpočet analýzy nákladové efektivity;
- výpočet analýzy nákladů a užitku prostřednictvím Markovových modelů pro jednotlivé přístupy.

4 Metody

Tato kapitola popisuje metody, které jsou aplikovány v praktické části práce. Výběr metod byl podmíněn především výstupy z literární rešerše, která byla provedena jako součást přehledu současného stavu roztroušené sklerózy a klinicko-ekonomického hodnocení, které se touto diagnózou zabývá.

4.1 Sběr dat

Sběr vstupních dat pro analýzu nákladové efektivity (CEA) a analýzu nákladů a užítku (CUA) probíhal ve FN Plzeň prostřednictvím softwaru iMed, pokud byla identifikována absence některých z klíčových informací, tak tato informace byla dohledána v dostupných publikacích či pomocí vyjádření expert. Data byla sbírána retrospektivně s anonymizací pacientů. Vzhledem k absenci jakéhokoliv ovlivnění léčby pacientů (retrospektivní sběr) nebylo nutné vyžadovat schválení provedení studie etickou komisí. Pacienti byli vybráni pomocí náhodného výběru, jehož postup je popsán v podkapitole 5.2.

4.2 Analýza nákladové efektivity (CEA)

Aby bylo možné zahrnout do ekonomicko-klinického hodnocení jak přínosy, tak i náklady jednotlivých intervencí, bylo nutné vybrat metodu, která by v sobě obsahovala oba tyto elementy. Analýza nákladové efektivity (cost-effectiveness analysis) je jednou z několika nákladových analýz, které lze aplikovat nejen ve zdravotnickém sektoru, ale i v dalších oblastech. Hlavním cílem nákladové analýzy, v širším slova smyslu, je zjištění, kolik peněžních jednotek je zapotřebí pro získání určitého efektu (přínosu, outcome). Tato informace se v CEA vyjadřuje pomocí ICER (incremental cost-effectiveness ratio), který lze prezentovat v grafické formě pomocí tzv. inkrementálního cost-effectiveness plane. Na základě získání hodnoty ICER, je poté možné racionálně odůvodnit vynakládání omezených finančních prostředků na konkrétní intervence, které cílí na zvýšení zdraví jedinců [56, 57].

Typickým znakem pro CEA je vyjádření přínosů léčby v efektech ve formě klinických parametrů, což je velmi dobře aplikovatelné především v rámci srovnávání intervencí pro jednu diagnózu. Oproti tomu pokud je cílem analýzy srovnávání napříč různými diagnózami, tak se CEA příliš nedoporučuje [56].

Pro vytvoření kvalitní CEA je doporučeno držet se určité struktury studie, která je dostupná v četných guidelineech [56, 57] pro vytváření nákladových analýz v ČR. Nicméně jsou dostupná a respektovaná také doporučení od organizací jako je ISPOR, EUNETHTA či HTAi [56]. Tato diplomová práce, vychází především z již citovaného guidelineu ČFES [4] (Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení

zdravotnických technologií), který byl publikován v roce 2020. Jedná se tedy o aktuální dokument, který reflektuje současné trendy v oblasti HTA. Na základě zmíněného doporučeného postupu byla navržena struktura CEA, která je následně popsána.

4.2.1 Předmět a cíl klinicko-ekonomického hodnocení

Cílem úvodní části CEA je jasné a jednoznačné definování hlavního cíle studie. Mělo by zde dojít k identifikaci cílové populace pacientů a uvedení důvodu provedení nákladové analýzy. Vzhledem k tomu, že CEA je součástí diplomové práce, tak je tento krok součástí obecné struktury diplomové práce.

4.2.2 Perspektiva hodnocení

Perspektiva nákladové studie identifikuje stakeholders, pro které by měla být hodnocená intervence nejvýhodnější, respektive pro koho je studie klíčovou v procesu zhodnocení intervence. Z toho tedy vyplývá, že s měnící se perspektivou, bude docházet ke změnám výsledků studií v důsledku odlišných vstupů analýzy. V České republice je dle nejnovějších doporučení [56], která vydala ČFES, preferovanou perspektivou celospolečenská perspektiva, jejíž výhodou je především její komplexnost, díky které je do analýzy zahrnut jak systém zdravotní, tak systém sociální, ačkoli v praxi jsou tyto systémy poměrně striktně odděleny. Nicméně vzhledem k důležitosti úhradového systému v rámci procesů financování léčby v ČR je velmi často volenou perspektivou perspektiva plátce (v rovinách ČR tedy perspektiva zdravotní pojišťovny). Dalšími alternativami při volbě perspektivy studie je perspektiva zdravotnického zařízení či perspektiva pacienta [56, 58].

V momentě, kdy je zvolena perspektiva nákladové studie dané intervence, jsme tedy schopni správně identifikovat náklady s hodnocenými intervencemi spojené. Ačkoli jak již bylo zmíněno je doporučovanou perspektivou perspektiva celospolečenská, tak z praxe například viz. přehled současného stavu je patrné, že je velmi často aplikována spíše perspektiva plátce. Perspektiva plátce bude rovněž využita v obou nákladových analýzách vypracovaných v rámci praktické části této diplomové práce [56, 59].

4.2.3 Definice cílové populace

Cílová populace neboli populace pacientů, kteří jsou považováni za příjemce hodnocené intervence musí být jasně definována, včetně specifikace indikačních omezení atd. Pro popis cílové populace je vhodné použít základní demografické charakteristiky a charakteristiky typické pro konkrétní diagnózu (stádium onemocnění, předchozí terapie atd.) [56, 57]. V rámci této analýzy jsou za cílovou populaci identifikováni pacienti, kterým byla diagnostikována RR RS a podstoupili jednu z vybraných intervencí ve sledovaném období.

4.2.4 Popis a výběr intervencí

Komparátor neboli srovnávaná intervence, případně jejich větší množství, je taková intervence, která je v odborné společnosti vnímána jako standardní postup léčby. Podle doporučeného postupu [57] musí být volba komparátora jasně odůvodněna, přičemž doporučená odůvodnění zní takto: komparátor je hrazený terapeutický postup z veřejného zdravotního pojištění, případně komparátor je obvyklým terapeutickým postupem u dané populace. Nicméně komparátorem může být i podpůrná léčba či tzv. *watch and wait* přístup [56, 57]. Vycházejíc ze přehledu současného stavu, tak právě srovnání intervence s podpůrnou (symptomatickou) léčbou, je u diagnózy RS velmi časté, především v dobách objevování prvních DMDs.

Na základě literární rešerše byly vybrány dva přístupy v léčbě RS, které budou srovnávány. Jedná se o SC glatiramer acetát 40 mg (hodnocená intervence) a SC interferon 44 µg (komparátor).

4.2.5 Časový horizont studie

Časový horizont studie vyjadřuje dobu, po kterou jsou posuzovány náklady a přínosy spojené s terapií. Důležité je, aby byla vhodně zvolena délka časového horizontu, protože je to jeden z faktorů, který může značně ovlivnit výsledky studie. Časový horizont by měl reflektovat typ onemocnění zejména ve smyslu rozlišení akutních a chronických diagnóz, přičemž u chronických onemocnění je nutné kalkulovat s delším časovým horizontem studie, tedy potřebou získání dat přínosů a nákladů za delší časový úsek. Při zvolení příliš krátkého časového úseku pro sběr dat by totiž mohlo dojít k nechtěnému zkreslení výsledku analýzy. Právě kvůli značnému vlivu na končený výsledek analýzy, je délka časového horizontu studie jednou z velmi často používaných proměnných při realizaci analýzy senzitivity [56, 57].

Časový horizont CEA, která je prezentována v praktické části práce je stanoven na 1 rok, dojde tedy ke srovnání průměrných ročních nákladů a přínosů.

4.2.6 Výsledky hodnocené a srovnávané intervence

Právě tato část je jedním z nejdůležitějších pilířů celé studie. Na základě dat, která autor studie identifikuje a kalkuluje s nimi v rámci celé analýzy, je hodnocena celková kvalita práce, která klesá s nižší úrovní klinických důkazů. V České republice je pro stanovení bezpečnosti a účinnosti dané intervence (v rámci CEA) doporučena tato hierarchie důkazů:

- 1) klinická praxe v ČR (registr, observační studie, studie fáze IV),
- 2) klinická praxe v jiných státech EU, při zachování pravidel extrapolace,
- 3) metaanalýza/ systematická rešerše,
- 4) klinická studie [4].

Tato diplomová práce vychází z dat získaných prostřednictvím softwaru iMed ve FN Plzeň. Data, která jsou vkládána do iMed, jsou následně odesílána do ReMuS, což je národní registr pro pacienty s roztroušenou sklerózou. Tento proces se však děje pouze s informovaným souhlasem pacienta[60].

4.2.7 Náklady

Jedna z definic nákladů spojených s nákladovými analýzami ve zdravotnictví zní, že náklady jsou:

„Finanční částka vyjádřena v českých korunách, která je vynaložena v souvislosti s onemocněním a jeho léčbou.“ [57]

Citovaná publikace také vykládá jasné rozlišení nákladů farmakoekonomického hodnocení na náklady přímé a nepřímé. Ve vztahu k nákladům je vždy nutné definovat perspektivu, která se volí pro celou studii a na jejímž základě jsou identifikované konkrétní nákladové položky.

Jak již bylo řečeno, náklady lze obecně rozdělit na přímé a nepřímé, ale někteří autoři zmiňují také náklady nevyčíslitelné. Detailnější rozdělení nákladů ve farmakoekonomice popisuje následující tabulka [61].

Tabulka 4.1: Rozčlenění nákladů [56, 61]

	Obecný popis skupiny nákladů	Příklad
Přímé	Medicínské Náklady přímo spojené s danou intervencí	Náklady na léky, vyšetření, návštěvy lékaře, hospitalizaci, spotřebovaný materiál a pomůcky
	Nemedicínské Náklady spojené s intervencí, ale ne medicínsky	Náklady na dopravu pacienta k lékaři, lázeňská léčba, ubytování, strava, náklady na invalidní důchod...
Nepřímé	Náklady související se ztrátou produktivity	Náklady na absenteismus (nepřítomnost pacienta v jeho zaměstnání v důsledku onemocnění), prezenteismus (zhoršení produktivity pacienta během výkonu práce) ...
Nevyčíslitelné	Náklady, které jsou velmi těžce kvantifikovatelné v monetárních jednotkách	Náklady na bolest, psychickou újmu, úzkost, nepohodlí během onemocnění...

V rámci sběru nákladových dat, byly identifikovány dva náhodné výběry pacientů (každý o velikosti 40 pacientů) ze softwaru iMed. Náhodné výběry jsou tvořeny pacienty, kteří podstoupili jednu z vybraných intervencí a jejich detailnější popis je součástí podkapitoly 5.2. Data byla sbírána retrospektivně, přičemž došlo k anonymizaci identifikovaných pacientů. Mimo údajů, které jsou použity pro deskriptivní statistiku pro

jednotlivé výběry (pohlaví, věk, EDSS, forma RS, historie aplikovaných DMTs...) software obsahuje informace o následujících položkách (včetně jejich rozložení v čase), které lze vyčíslit pro získání nákladových dat:

- druh a délka léčby pomocí DMDs,
- výskyt, léčba a závažnost relapsu,
- podstoupená vyšetření spojená s RS (vyšetření likvoru, MR, evokované potenciály, laboratorní vyšetření).

Zmíněné položky je navíc možné přiřadit k jednotlivým stavům EDSS, což bude provedeno při CUA. Ačkoli software umožňuje vložení informací o průceschopnosti pacienta formou vyjádření pracovního statusu a sociálních dávek, tak ne u všech jedinců náhodných výběrů byla tato data zaznamenána, tudíž se tato práce zaměřuje pouze na náklady přímé medicínské kalkulované z perspektivy plátce.

4.2.8 Přínosy

Přínos neboli charakteristika hodnocené a srovnávané intervence je informace, která je získávána na základě klinických údajů. Jedná se o parametr, který lze extrapolovat, tudíž v případě absence informace o daném parametru v cílovém souboru je možné tyto údaje čerpat jak z místních, tak zahraničních publikací. Ve většině případů se jedná o parametry, které hodnotí klinickou účinnost a bezpečnost dané intervence.

V případě, že je identifikovaných přínosů (parametrů) více a výzkumník chce zahrnout všechny nebo jejich výběr, je možné využít multikriteriální rozhodování (MCDA), což je aplikováno i v této práci v rámci analýzy nákladové efektivity.

Multikriteriální rozhodování (MCDA)

Ačkoli zkratka MCDA v sobě skrývá několik metod, každá z těchto metod stojí na 3 základních pilířích – definice objektu rozhodování, výběr kritérií, která reflektují relevantní hodnoty a vytvoření multikriteriální matice [58, 62]

Multikriteriální rozhodování je součástí operačního výzkumu, tudíž jsou jeho metody jsou založeny matematických postupech. Pro zhotovení samotné multikriteriální analýzy je nutné stanovit váhy jednotlivých kritérií, tento podproces MCDA je nazýván hodnotovým inženýrstvím a skýtá v sobě následující metody: bodovací metodu, metodu pořadí, Fullerovu metodu párového srovnávání anebo pravděpodobně nejvyužívanější (v oboru HTA) Saatyho matici. Samotné multikriteriální hodnocení je možné provést pomocí poměrně rychlé metody TOPSIS, či zdlouhavějším analytickým hierarchickým procesem (AHP), či dalšími méně aplikovanými metodami jako je metoda váženého součtu či metoda shody a neshody [63].

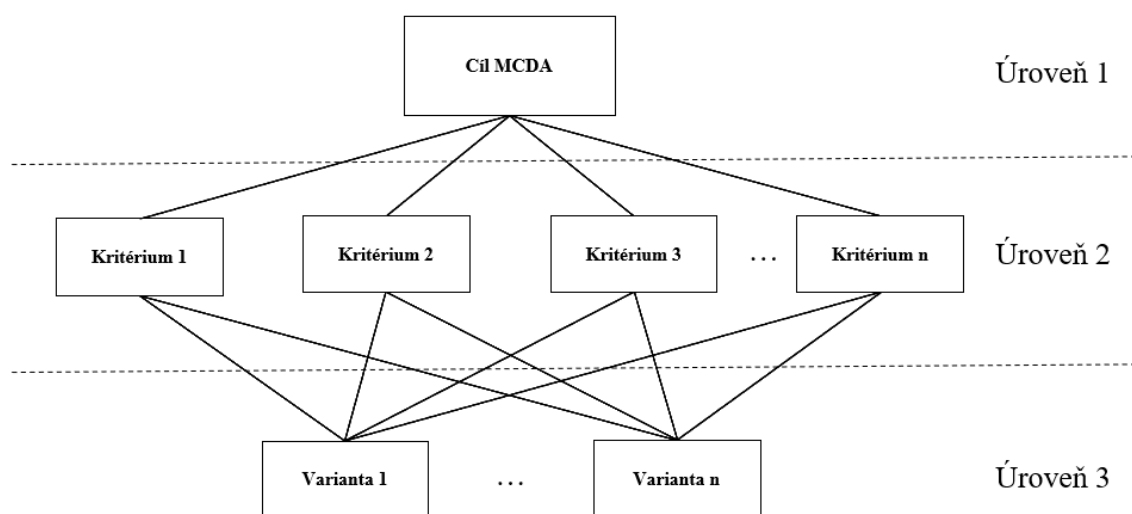
Pro potřeby diplomové práce, konkrétně pro stanovení výsledných přínosů, které jsou použity ve CEA, byla vybrána metoda AHP, která bude následně popsána.

Analytický hierarchický proces

Tato metoda pochází ze 70. let minulého století a jejím autorem je Thomas Saaty, který metodu vytvořil s úmyslem aplikace především v průmyslu. Typickým pro AHP je možnost jeho grafického zpracování ve struktuře stromu, který zobrazuje jak řešené dilema, tak kritéria, která rozhodnutí ovlivňují, tak jednotlivé varianty, mezi kterými se řešitel problému rozhoduje. Kritéria lze rozčlenit na tzv. podkritéria, jež jsou v rámci AHP také začleněna do výpočtu. Metoda je založena na principu párového srovnávání kritérií, které probíhá na jednotlivých úrovních kritérií, respektive podkritérií. Jednou z výhod AHP je možnost kalkulace konzistence párového srovnání, v důsledku tohoto výpočtu je řešitel schopný odhalit nesrovnalosti v párovém srovnání, např. pokud je $A > B$ a $B > C$, tak je na základě nepřímého srovnání i $A > C$, pokud by tomu tak ale nebylo, tak právě stanovení *indexu konzistence* tuto skutečnost odhalí [64].

Postup multikritériálního rozhodování

Počátečním krokem je uspořádání jednotlivých úrovní hierarchické struktury, které odpovídá konkrétnímu rozhodovacímu dilema. Následující obrázek znázorňuje schématické provedení AHP.



Obrázek 4.1: Schéma AHP

Než dojde k samotnému výpočtu výběru kompromisní varianty, tak je nutné identifikovat váhy jednotlivých kritérií, v diplomové práci je aplikována **Saatyho metoda**, která vychází z párového porovnávání kritérií. Sestavování kritériální matice je podřízeno devítibodové stupnici, která vyjadřuje sílu preference. Ačkoli je stupnice devítibodová, tak jsou většinou používány jen liché hodnoty (1,3,5,7,9), sudé hodnoty

jsou využívány pouze pokud chce řešitel vyjádřit nuance mezi jednotlivými kritérii. Obecně lze stupnici vyjádřit takto:

Tabulka 4.2: Saatyho stupnice preferencí [65]

1	rovnocennost kritérií x a y
3	slabá preference kritéria x před y
5	silná preference kritéria x před y
7	velmi silná preference kritéria x před y
9	absolutní preference kritéria x před y

Preference vyjádřené na základě uvedené stupnice hodnotitel zaneše do Saatyho matice $S=(s)$, která je tvořena jednotlivými kritérii (Vzorec 4.1).

$$S = \begin{pmatrix} 1 & s_{12} & \cdots & s_{1n} \\ 1/s_{21} & 1 & \cdots & s_{2n} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 1/s_{n1} & 1/s_{n2} & \cdots & 1 \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Diagonála matice je vždy tvořena hodnotami jedna, vzhledem k tomu, že jsou porovnávána stejná kritéria, jejichž preference musí být tedy totožné. Matice je tzv. reciproká, platí tedy že je tvořena $n \times n$ kritérii, ke kterým jsou přiřazovány preference dle stupnice. Pokud jsou porovnávána kritéria K_x a K_y , přičemž $x, y = 1, 2, \dots, n$, tak do pole matice s_{xy} doplníme hodnotu ze zmíněné stupnice, v poli s_{yx} poté již není nutné kritéria znovu srovnávat ale je využita jejich převrácená hodnota (Vzorec 4.2), platí tedy, že:

$$s_{xy} = \frac{1}{s_{yx}} \quad (4.2)$$

Při vyplňování matice tedy stačí vyplnit pouze část pod/nad diagonálou a zbytek hodnot je opačných dle osy diagonály.

Pro další výpočty je nutné matici normalizovat a po normalizaci lze počítat výsledné váhy kritérií, kterých dosáhneme spočítáním geometrického průměru každého řádku (kritéria). Výpočet geometrického průměru (Vzorec 4.3) se řídí tímto vztahem:

$$v_i = \sqrt[n]{\prod_{x=1}^n s_{xy}} \quad (4.3)$$

Kritériální matice nebývá dokonale konzistentní, avšak je nutné stanovit, zda je přirozená „ne Konzistence“ považována za přijatelnou či nikoliv a došlo tak k pochybení při vyplňování matice. Pro důkaz konzistence matice je zapotřebí stanovit poměr konzistence (CR). Dílčím výpočtem pro stanovení konzistence je tzv. index konzistence (CI), který je znázorněn vzorcem 4.4.

$$CI = \frac{(\lambda_{max} - n)}{(n-1)} \quad (4.4)$$

kde je λ_{max} maximální vlastní číslo matice, n je počet kritérií v matici.

K samotnému stanovení konzistence je zapotřebí dosadit vyjádřené CI do následujícího vztahu (Vzorec 4.5):

$$CR = \frac{CI}{RI} \quad (4.5)$$

kde je RI tzv. náhodný index (random index), jehož hodnoty byly vypočteny Saatyem pro různý počet kritérií viz. následující tabulka.

Tabulka 4.3: Náhodný index [66]

n	2	3	4	5	6	7	8	9	10
RI(n)	0	0,52	0,89	1,11	1,25	1,35	1,40	1,45	1,49

Poslední hierarchická úroveň zobrazuje alternativy mezi kterými se rozhodujeme. Pro získání výsledných hodnot je nutné sestavit matici, ke každému kritériu, které jsme do multikritériálního rozhodování začlenili. Dále je znovu aplikováno párové srovnávání. V úplném závěru hodnocení dochází k vynásobení vah získaných během prvotních fází procesu rozhodování s dílčími výsledky jednotlivých matic hodnocených kritérií [65].

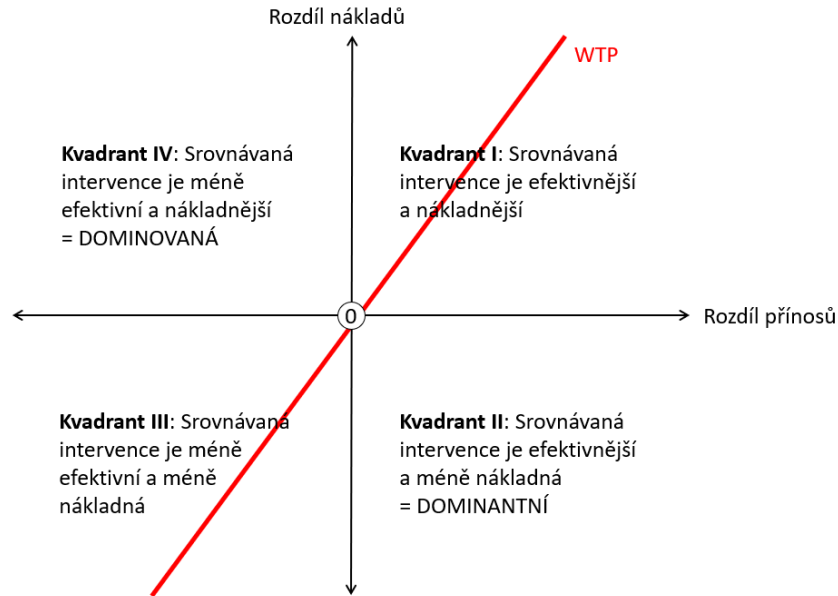
4.2.9 Výsledky CEA

Prezentace výsledků CEA probíhá ve formě vyjádření ICER, jedná se o poměr inkrementálních nákladů a inkrementálních přínosů. Díky tomuto vyjádření výsledků analýzy je možné stanovit potřebné finanční prostředky pro získání další jednotky přínosu. ICER vychází ze vzorce 4.6:

$$ICER = \frac{Náklady_{HI} - Náklady_{SI}}{Přínosy_{HI} - Přínosy_{SI}} \quad (4.6)$$

kde HI je zkratkou pro hodnocenou intervenci a SI pro intervenci srovnávanou.

Výsledná hodnotu ICER lze zanást do tzv. incremental cost-effectiveness plane, které je vyobrazeno na následujícím obrázku 4.2 [56, 57].



Obrázek 4.2: Incremental cost-effectiveness plane

Schéma zobrazuje jednotlivé kvadranty, ve kterých může být lokalizovaný ICER (popř. ICUR = incremental cost-utility ratio). Dle výsledných souřadnic ICER, můžeme usoudit, zda se jedná o nákladově efektivní intervenci. V případě II a IV kvadrantu je interpretace ICER jasná a není nutná další polemika, nicméně pokud se ICER nachází v kvadrantu III či I, tak je nutné ho porovnat s WTP. Detailní popis vyhodnocování nákladové efektivity je shrnut v následující tabulce (Tabulka 4.4) [56].

Tabulka 4.4: Interpretace ICER [60]

$\Delta C < 0; \Delta E > 0$		hodnocená intervence je nákladově efektivní = DOMINANTNÍ
$\Delta C > 0; \Delta E < 0$		hodnocená intervence je nákladově neefektivní = DOMINOVANÁ
$\Delta C > 0; \Delta E > 0$	$\frac{\Delta C}{\Delta E} < WTP$	hodnocená intervence je nákladově efektivní
	$\frac{\Delta C}{\Delta E} > WTP$	hodnocená intervence je nákladově neefektivní
$\Delta C < 0; \Delta E < 0$	$\frac{\Delta C}{\Delta E} < WTP$	hodnocená intervence je nákladově neefektivní
	$\frac{\Delta C}{\Delta E} > WTP$	hodnocená intervence je nákladově efektivní

Nejistota výsledků analýzy

Nedílnou součástí klinicko-ekonomického srovnání je učení validity a přesnosti výsledků, čehož lze dosáhnout kalkulací analýzy senzitivity neboli citlivostní analýzy. V rámci analýzy senzitivity dochází k variování nejpodstatnějších vstupních parametrů či předpokladů studie s cílem prokázání robustnosti studie.

V rámci analýz nákladové efektivity je možné aplikovat několik metod pro stanovení citlivosti výsledků studie. Podle doporučení ČFES [56] lze nejistotu kvantifikovat pomocí následujících metod:

- jednocestná analýza senzitivity,
- vícecestná analýza senzitivity,
- analýza scénářů,
- pravděpodobnostní analýza senzitivity.

Pro zjištění robustnosti CEA byla vybrána jednocestná analýza senzitivity, která bude následně popsána.

Jednocestná analýza senzitivity

Jednocestná analýza senzitivity umožňuje autorovi studie zhodnotit jaký dopad na celkový výsledek studie má konkrétní parametr. Jedná se o nejjednodušší metodu zjištění senzitivity studie, nicméně se jedná také o velmi často používanou metodu, což vyplývá z přehledu současného stavu této diplomové práce. V analýze dochází k postupnému variování s parametry, ale vždy je pozměněn jen jeden parametr (=jednocestná), pokud by docházelo ke změně více parametrů, jedná se o vícecestnou analýzu senzitivity [56].

Cílem výzkumníka při ověřování robustnosti studie, je zjištění, který ze vstupních parametrů analýzy má největší vliv na její výstup. Typicky dochází k tomu, že je měněn klinický či ekonomický (ideálně každý) parametr studie, a to ve svém 95% CI (konfidenční interval). Pokud není dostupná informace o přesnosti průměru daných hodnot, lze aplikovat i předpoklad o rozpětí. V tomto případě je ke každému vstupu analýzy postupně přičítáno či odčítáno např. 20 %, což není pevně stanoveno, a záleží tak na výzkumníkovi s jakou hodnotou bude kalkulovat [56].

Příznačným grafickým zpracováním jednocestné citlivostní analýzy je tzv. **tornádo diagram**, který je velmi dobře aplikovatelný v případě, kdy dochází ke stejným změnám vstupů, které mají ale odlišný vliv na výstupy, jež jsou právě vyobrazeny zmíněným diagramem. Ačkoli je pozitivní, že tornádo diagram slouží jako jednoduchá cesta jak čtenáři přiblížit výsledky citlivostní analýzy, tak s sebou tato metoda grafického zobrazení přináší i negativum. Tornádo diagram nevyjadřuje, zda se lze s takto modifikovanými daty setkat i v praxi, což je celkový problém jednocestné analýzy, která je prováděna metodou $\pm x \%$, může totiž nastat situace, kdy $x\%$ pokles či nárůst hodnoty není reálný [67].

4.3 Analýza nákladů a užitku (CUA)

Analýza nákladů a užitku (CUA, Cost-Utility Analysis) je doporučovanou metodou klinicko-ekonomického hodnocení intervencí, a to zejména v případech kdy intervence výrazně ovlivňuje délku a kvalitu života. V rámci CUA je za přínos považován užitek (utility), který vyjadřuje subjektivní vnímání uspokojení potřeb pacienta. Hlavní rozdíl

mezi CEA a CUA je tedy právě zmíněný přínos, v případě CUA užitek. Nejčastější formou přínosu, který se objevuje ve zmíněné analýze, je QALY (Quality Adjusted Life Year), což je souhrnný parametr, který je popsán v podkapitole 4.3.4 [56, 68].

Vzhledem k velmi podobnému konceptu CUA a CEA je i struktura studie většinou vnímána jako identická. Doporučení ČFES [56] dokonce nerozlišuje, zda se jedná o strukturu CUA či CEA. Nicméně pro potřeby této diplomové práce došlo ke změnám v obsahu některých klíčových bodů struktury oproti CEA, což je vyjádřeno druhou úrovní odrážek následujícího výčtu:

- předmět a cíl klinicko-ekonomického hodnocení
- typ analýzy a metodika hodnocení
 - CUA zhotovená prostřednictvím Markovových modelů
- perspektiva hodnocení
- definice cílové populace
- popis a výběr intervencí
- časový horizont studie
 - 10 let
- výsledky hodnocené a srovnávané intervence
 - ICUR
- náklady
 - diskontace
- přínosy
 - QALY
- nejistota výsledků analýzy

4.3.1 Markovovy modely

Modelování a simulace

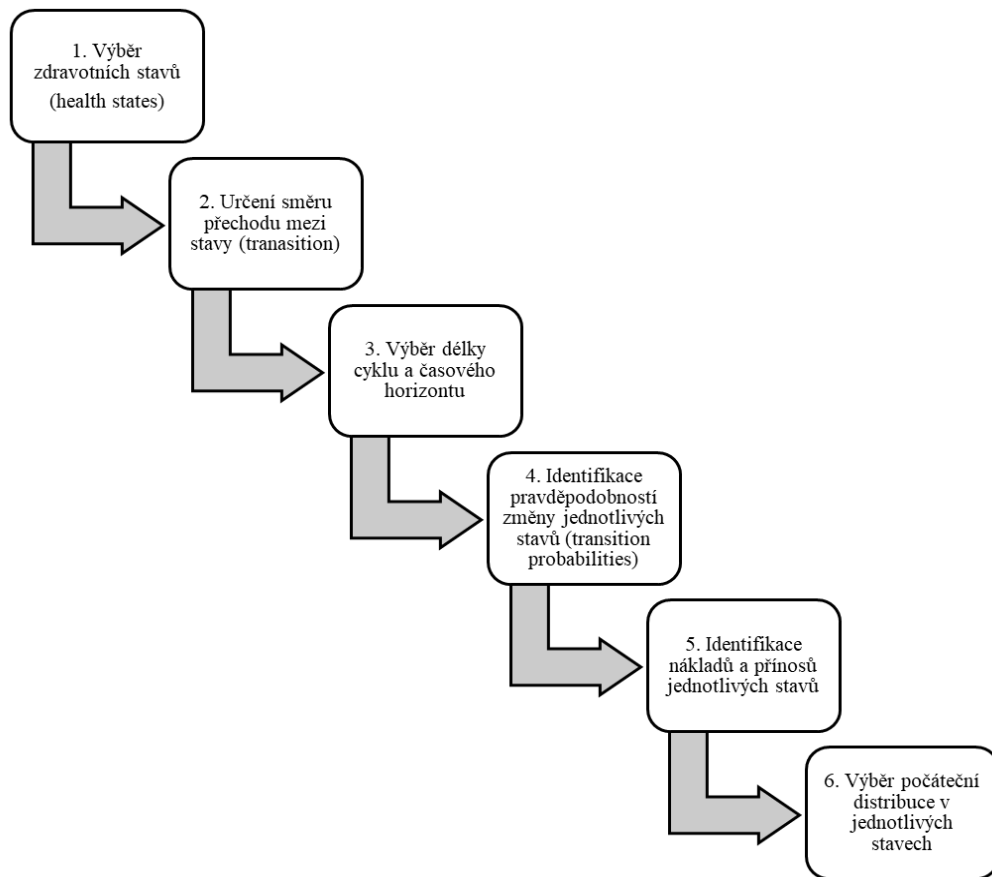
Markovovy modely jsou jednou z možných metod modelování v oblasti klinicko-ekonomického hodnocení. Mimo Markovovy modely se v HTA setkáváme také s rozhodovacími stromy, které modelují pouze jednosměrný vývoj mezi jednotlivými stavy, nebo např. s DES (Discrete Event Simulation), což jsou naopak složitější modely než Markovovy modely, především z perspektivy náročnosti na rozsah vstupních dat [56].

Obecně lze **modelování** definovat jako zjednodušenou reprezentaci reality, která zachycuje vybrané vlastnosti reálného světa a pokud dojde ke spuštění modelu, očitáme se v rovině **simulace**. K modelování se přikláníme, pokud potřebujeme zjistit informace o reálném světě, abychom mu lépe porozuměli a dokázali odhadnout jeho chování v budoucnosti. Navíc lze výsledky simulace modelu použít jako jeden ze vstupních údajů pro proces rozhodování v rámci dané problematiky. K modelování se navíc můžeme

uchýlit v případech, kdy by byl experiment v reálném světě byl neetický, příliš nákladný anebo časově náročný [69].

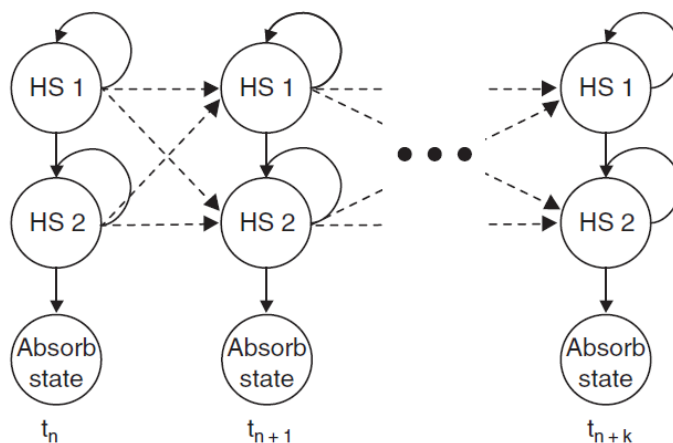
Markovovy modely

Markovovy modely patří do skupiny modelů, které pracují se zdravotními stavy tzv. state transition models. Právě definování zdravotních stavů (health states) je počátečním krokem ve vytváření modelu. Je nutné, aby se stavy vzájemně vylučovaly, a aby náklady a přínosy s nimi spojené byly odlišné napříč stavy. Na základě definovaných zdravotních stavů je nutné vytyčit jejich vzájemné vztahy, tedy přechody (transitions), které vypovídají o vývoji událostí v modelu. Identifikace přechodů mezi jednotlivými stavy je předstupněm dalších kroků modelu, především kalkulace či jiného způsobu získání pravděpodobností přechodu z a do jednotlivých stavů. Při vytváření modelu, je stejně jako u jiných metod nutné stanovit časový horizont, v případě Markovových modelů je nutné stanovit dva časové rámce, mimo časový horizont, ve kterém bude probíhat celá simulace, je nutné stanovit i délku jednoho cyklu. Časový horizont vychází z charakteristiky onemocnění, v případě chronických onemocnění je tedy nutné časový horizont adekvátně prodloužit, zatímco u akutnějších stavů jsou aplikovány horizonty kratší. Časový horizont tedy můžeme rovnoměrně rozdělit na jednotlivé cykly, ve kterých dochází k přechodům mezi zdravotními stavy. K přechodům mezi jednotlivými stavy dochází s určitými pravděpodobnostmi (transition probabilities), které je nutné přiřadit ke všem přechodům mezi stavy. Kromě přiřazení pravděpodobností k jednotlivým přechodům mezi stavy, je nezbytné také přiřadit přínosy a náklady jednotlivým zdravotním stavům, aby tak byla umožněna kalkulace celkových výsledků simulace. Posledním krokem při sestavování modelu je určení počáteční distribuce kohorty mezi jednotlivými stavy [56, 69]. Následující obrázek (Obrázek 4.3) je grafickým vyjádřením popsaného procesu tvorby Markovova modelu.



Obrázek 4.3: Proces tvorby Markovova modelu [56]

Další obrázek (Obrázek 4.4) znázorňuje schéma Markovova modelu, kde HS je zdravotní stav, šipky zobrazují jednotlivé přechody, které jsou přirozeně doprovázeny příslušnými pravděpodobnostmi. Navíc je zde obsažen i tzv. absorb state, což je terminální stav, ze kterého již nevedou žádné přechody, typickým příkladem tohoto stavu je smrt.



Obrázek 4.4: Schéma Markovova modelu [69]

Vytvořená CUA v podobě Markovova modelu byla provedena v softwaru TreeAge Pro Healthcare, který byl zpřístupněn díky licenci vedoucího této diplomové práce.

4.3.2 Náklady

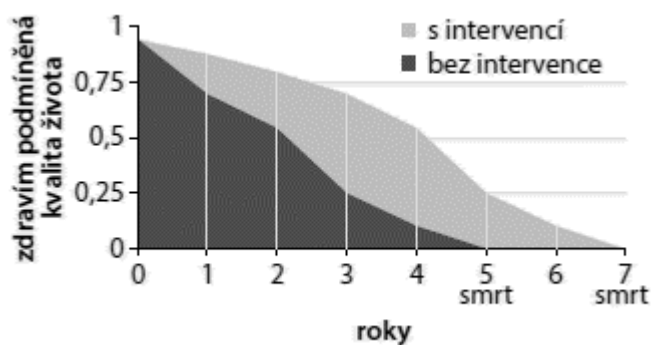
Stejně jako v případě CEA vychází nákladová data z informací poskytnutých softwarem iMed, přičemž je ale nutné jednotlivé náklady vztáhnou k daným stavům, které tvoří strukturu Markovova modelu.

Diskontace

U diagnóz jako je RS, která se manifestuje již v produktivním věku pacienta, je velmi důležité neopominout v rámci klinicko-ekonomického srovnání diskontaci, která upravuje nejen náklady, ale i přínosy léčby, na jejich současnou hodnotu. Tato metoda je doporučována, pokud je časový horizont delší než 1 rok, např. u roztroušené sklerózy, která je specifická léčbou v délce desítek let je diskontování neodmyslitelné a má značný vliv na výstup nákladové analýzy. Diskontace převádí budoucí náklady a přínosy na dnešní hodnotu. Výsledná současná hodnota závisí na výši diskontní sazby, která se napříč světem liší. ČFES doporučuje diskontní sazbu ve výši 3 %, a to pro náklady i pro přínosy, ale např. Belgie, Nizozemí či Polsko jsou zastánci, aplikace vyšší sazby u nákladů (3–5 %), zatímco u přínosů zastávají nižší hodnoty (1,5–3,5 %). Vzhledem k doporučení ČFES bude v rámci Markovova modelu aplikována 3% diskontní míra, a to jak u nákladů, tak přínosů srovnávaných intervencí [60, 61].

4.3.3 Koncept QALY

Koncept QALY je hodnoceným efektem v případě CUA. 1 QALY = rok života v plném zdraví (v plné kvalitě). Pokud tedy chceme získat hodnotu QALY postačí vynásobit kvalitu a délku života. Vzhledem k tomu, že kvalita života s přibývajícím věkem klesá, tak ji lze vyjádřit, jako plochu pod grafem křivky kvality života, což je vyobrazeno níže [70].



Obrázek 4.5: Grafické zobrazení QALY [70]

Kvalitu života pacienta lze získat několika metodami, vždy ale platí, že tzv. hodnotitelem je pacient, hodnocení je tedy subjektivní. Oproti tomu délka života je parametr hodnocený objektivně výzkumníkem. Při hodnocení kvality života má výzkumník, respektive pacient několik variant, jak tento parametr kvantifikovat. Obecně lze metody pro získání kvality života pacienta rozdělit na nepřímé (EQ-5D, SF-6D, SF-36) a přímé metody měření (time trade-off, standard gamble, VAS) [56, 70].

Koncept QALY byl zvolen jako měrnou jednotkou přínosu pro CUA. Hodnoty QALY nebyly získány implicitně z náhodného výběru, nicméně díky informaci o stupni EDSS, bylo možné QALY odvodit dle studií, které publikovaly průměrné hodnoty kvality života pro daný stupeň EDSS. V ČR se, touto publikací stala již citovaná publikace [26] souboru autorů Havrdová et al., jejíž výstupy jsou aplikovány v praktické části práce.

4.3.4 ICUR

Oproti CEA je výsledek CUA prezentován v podobě ICUR, což je v podstatě stejný ukazatel jako ICER, ale liší se v přínosu, který je v případě analýzy nákladů a užitku vyjádřen jednotkou QALY. Jedná se tedy o poměr inkrementálních nákladů oproti inkrementálním přínosům v podobě QALY. Při interpretaci výsledků je velmi důležitá hranice ochoty platit, od které se odráží, zda je intervence ve výsledku nákladově efektivní či neefektivní. Hodnocení nákladové efektivity lze velmi dobře vyobrazit pomocí *incremental cost-effectiveness plane*, stejně jako bylo popsáno v kapitole 4.2.9 [56].

5 Výsledky

V kapitole výsledky jsou prezentovány výstupy jednotlivých analýz intervencí a kroků, které vedly k jejich vypracování. Jednotlivé výstupy jsou stručně popsány a následně diskutovány v kapitole diskuse.

5.1 Popis srovnávaných intervencí

Následující podkapitoly se věnují popisu jednotlivých intervencí (přístupů v léčbě), aby tak došlo k propojení teoretické a praktické části diplomové práce.

5.1.1 Léčba pomocí SC interferon beta-1a 44 µg/0,5 ml

SC interferon beta-1a, komerčním názvem Rebif 44, je jedním ze skupiny interferonů, které lze aplikovat při léčbě RS. Obecně lze tuto účinnou látku klasifikovat jako bílkovinu, která má schopnost řídit určité složky v imunitním systému, a která je přirozeně tělu vlastní, ale vzhledem k biotechnologickému způsobu výroby léčiva je struktura mírně odlišná. Tento léčivý přípravek je určen k léčbě pacientů s relabující RS, což je dle příbalového letáku léku stav, kdy dojde k minimálně 2 relapsům v horizontu 2 let [71, 72].

Jak již vyplývá z názvu léčiva, tak interferon beta-1a je podáván subkutánně, což znamená určitý diskomfort pacienta, nicméně PO podání není možné vzhledem k bílkovinné povaze přípravku (rozklad v trávicím traktu). Lék je užíván třikrát týdně. Zahájení léčby probíhá pod dohledem specializovaného lékaře, který provádí i pravidelnou dispenzarizaci pacienta. Jak již bylo zmíněno, tak četnost aplikace léku je třikrát týdně, což platí i při titrování, které je nutné aplikovat při zahájení intervence, vzhledem k možné nežádoucí reakci na léčivo. Při titraci dochází k postupnému zvyšování množství užívané účinné látky (8,8 – 44 mikrogramů) [71, 72].

V souvislosti s popisem interferon beta-1a je nutné zmínit i nežádoucí účinky, které se s jeho užíváním mohou pojit. Přibližně u 70 % uživatelů se manifestuje chřipkový syndrom, a to především v prvních 6 měsících léčby. Mimo chřipkový syndrom je také poměrně častá reakce v místě vpichu (přibližně ve 30 % případů), léčba může být také doprovázena asymptomatickým zhoršením výsledků jaterní funkce a poklesem počtu bílých krvinek. Tyto a další možné nežádoucí účinky mohou vést ke snížení dávky účinné látky či přerušení, případně ukončení léčby interferon beta-1a [72].

5.1.2 Léčba pomocí SC glatiramer acetát 40 mg/1 ml

Rozdílem SC glatiramer acetát (obchodní název Copaxone 40) oproti SC interferon beta-1a je zejména jeho složení, přičemž hlavní účinnou látkou je acetátová sůl, která přirozeně obsahuje aminokyseliny. Stejně jako SC interferon beta-1a je také toto léčivo

podáváno 3x týdně pomocí předplněné injekční stříkačky určené pro subkutánní podání. Rozdíl v dávkování je tedy pouze v množství aplikované účinné látky a také, což je důležité zmínit, absenci potřeby titrace na počátku léčby. Ve vztahu k dávkování, by pro pacienta mohlo být nevýhodou, že oproti SC interferonu beta-1a je glatiramer acetát podáván ve větší injekci (1ml vs 0,5ml) [72, 73].

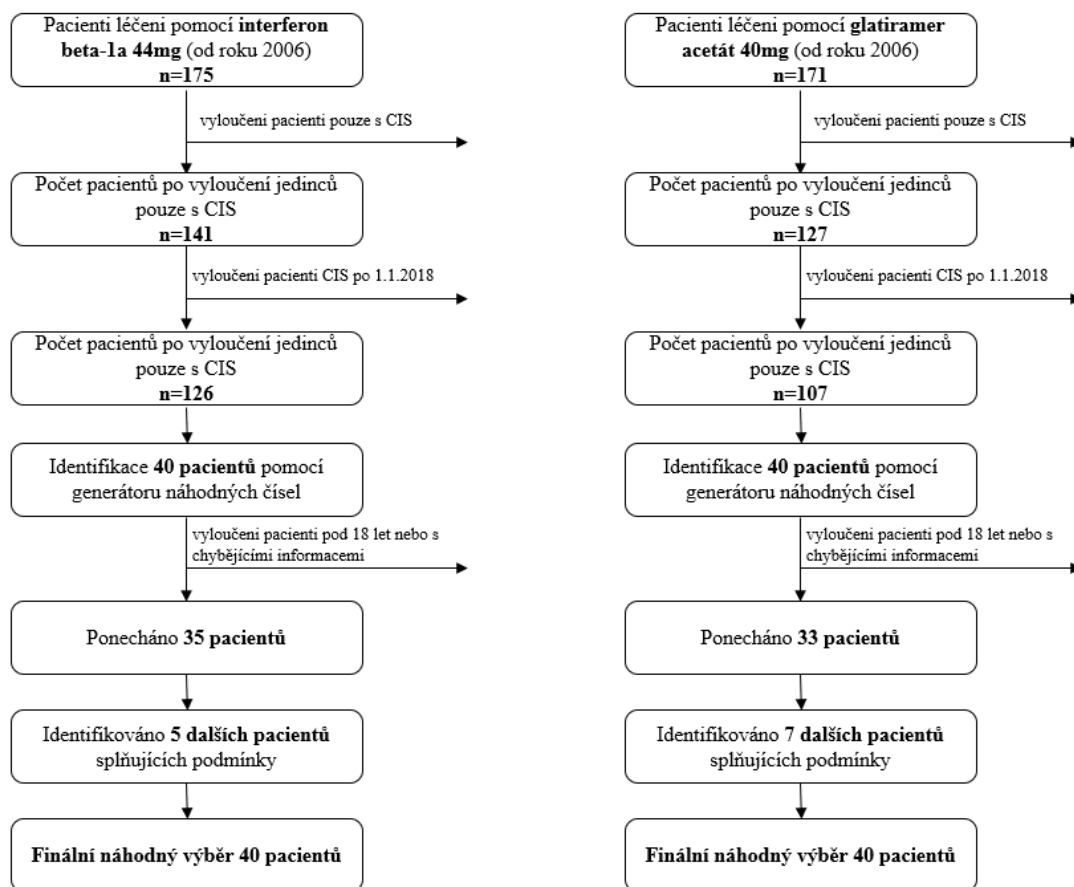
Přípravek působí imunomodulačně, po dobu podávání tedy dokáže ovlivňovat imunitní systém pacienta, stejně jako je tomu u předešlé intervence. Lék je indikován pro léčbu relabující RS a zahájení jeho užívání musí být pod dohledem neurologa či jiného lékaře, který má s terapií RS zkušenosti. Dohled při zahájení léčby je spojen s nežádoucími účinky léčivého přípravku, které jsou pro potřeby souhrnu údajů u přípravku (dostupné na stránkách SÚKL) odvozeny z testování přípravku Copaxone 20mg/ml, který se užívá na každodenní bázi. Nejčastějšími vedlejšími účinky léčby je reakce v místě vpichu, a to ve formě začervenání, otoku, bolesti atd. Podání léku ale mohou doprovázet i závažnější reakce, jako je bolest na hrudi, dušnost, palpitace či tachykardie [73].

5.2 Náhodný výběr

Praktická část této diplomové práce, je založena na datech, která byla získána prostřednictvím softwaru iMed ve Fakultní nemocnici Plzeň. Tento software slouží jako úložiště klinických dat pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc nabízí jednoduché statistické souhrny, při jejichž tvorbě lze využít různé filtrování pro specifikaci cílového výběru pacientů.

Náhodný výběr pacientů s RR RS pro potřeby diplomové práce byl identifikován retrospektivně s pomocí náhodného generátoru čísel [74]. Vstupní hodnoty pro generátor náhodných čísel byly ovlivněny kritérii, která byla vložena pomocí filtru do iMed. Hlavním kritériem bylo období sledování, data byla zaznamenávána u pacientů, kteří prodělali CIS v periodě mezi 1.1.2006 a 1.1.2018. Počátek období byl stanoven na rok 2006 vzhledem k tomu, že při analýze datového souboru bylo shledáno, že před rokem 2006 bylo zaznamenávání dat u mnoha pacientů poměrně sporadické, zároveň bylo třeba stanovit i nejzazší termín pro CIS, aby nedocházelo ke zkreslení, kvůli krátkému období léčby. Data byla dále upravena ve smyslu vyloučení pacientů, kteří byli diagnostikováni pouze s CIS, u vyloučených pacientů tedy nedošlo k diagnostice RR RS. Poslední kritérium nebylo možné nastavit automaticky pomocí softwaru iMed, ale bylo aplikováno až při samotném sběru informací o léčbě pacienta číslo XY, který byl vybrán pomocí generátoru. Přesněji řečeno se jednalo o dvě kritéria, a to zařazení pouze dospělých pacientů, a zároveň pokud se v kartě pacienta objevila absence záznamu dat delší než 1 rok, došlo k jeho vyloučení. Následný postup byl takový, že byl do náhodného výběru zařazen následující pacient n+1 (pokud splňoval dané podmínky), aby tak došlo k naplnění předem stanovené velikosti náhodného výběru, tj. 40 anonymizovaných

pacientů pro každou intervenci. Následující diagram (Obrázek 5.1) vyjadřuje postup identifikace náhodného výběru.



Obrázek 5.1: Postup identifikace náhodného výběru

Statistický popis výběrů je znázorněn v následující tabulce (Tabulka 5.1).

Tabulka 5.1: Charakteristika náhodného výběru

	SC GA 40 mg	SC IFN 44 µg
Počet pacientů (z toho ženy %)	40 (80)	40 (80)
Věk (roky)	37 ± 8,00	37 ± 8,50
Persistence (dny)	1038,93 ± 655,53	1326,03 ± 945,85
ARR	0,44	0,32
EDSS začátek	2,10 ± 0,87	2,01 ± 0,76
EDSS konec	2,53 ± 1,22	2,26 ± 1,03
Distribuce pacientů před zahájením léčby (%)		
Copaxone	42,5	0
Plegridy	7,5	2,5
Avonex	7,5	17,5
Rebif 44	5	0
Rebif 22	2,5	17,5
Betaferon	2,5	0
Bez léčby	32,5	62,5
Distribuce pacientů po ukončení léčby (%)		
Pokračuje	32,5	35
Tecfidera	17,5	7,5
Gilenya	12,5	7,5
Tysabri	7,5	2,5
Plegridy	5	2,5
Ocrevus	5	2,5
Aubagio	2,5	12,5
Copaxone	2,5	5
Cyclophosphamide	2,5	0
Copaxone 40	0	5
Rebif 22	0	10
Avonex	0	2,5
Bez léčby ¹	12,5	7,5

¹To že je pacient/ka bez léčby může být způsobeno i těhotenstvím

5.3 Analýza nákladové efektivity (CEA)

Na základě získaných klinických a ekonomických dat byla provedena analýza nákladové efektivity. Vstupní hodnoty efektů byly získány pomocí MCDA, jak bude následně popsáno, a přiřazení nákladů k nákladovým položkám bylo dosaženo pomocí kalkulace cen identifikovaných výkonů a aplikovaných léčiv. Pro přehled byla sestavena tabulka (Tabulka 5.2), která shrnuje hlavní informace o CEA.

Tabulka 5.2: Přehled CEA

Typ analýzy	Analýza nákladové efektivity
Cíl a předmět hodnocení	Srovnání vybraných přístupů v léčbě RR RS
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	1 rok
Cílová populace	Pacienti s RR RS
Hodnocená intervence	SC glatiramer acetát 40 mg
Komparátor	SC interferon beta-1a 44 µg
Náklady	Přímé medicínské
Přínosy	Získáno pomocí MCDA
Diskontace	Nebyla aplikována
Analýzy senzitivity	Jednocestná analýza senzitivity

5.3.1 Identifikace kritérií

Identifikace přínosů srovnávaných intervencí vychází z dat, která jsou zadávána do iMed, jak již bylo popsáno. Přesný výběr jednotlivých kritérií, která byla zahrnuta do multikriteriálního rozhodování, byl stanoven ve spolupráci s expertní skupinou z FN Plzeň. Expertní skupina byla sestavena ze 4 odborníků neurologické kliniky, kteří mimo výběr relevantních kritérií také určili, vzájemné preferenční vztahy mezi jednotlivými kritérii.

Popis jednotlivých kritérií

Na základě dostupných dat a názorů expertů bylo vybráno 5 kritérií, která byla zahrnuta do multikriteriálního rozhodování a měla tedy vliv na výsledný efekt srovnávaných intervencí. Důležité je podotknout, že hodnoty vztahující se k jednotlivým kritériím byly pozorovány pouze v období, kdy byl pacient léčen danou intervencí. Hodnoty charakterizující jednotlivá kritéria jsou zanesena do tabulek, ve kterých je vyjádřena průměrná hodnota, směrodatná odchylka (SD) a také 95% interval spolehlivosti (CI).

Změna EDSS (kritérium č. 1)

Podstata EDSS byla popsána již v teoretické části práce, jedná se o hlavní ukazatel vývoje onemocnění RS. Vzhledem k tomu, že informace ohledně vývoje EDSS jsou do iMed zadávána při každém kontrolním vyšetření neurologem, jedná se o velmi robustní klinický údaj. Název kritéria vyjadřuje, že se jedná o změnu EDSS, což vyplývá z toho, že byl srovnáván stupeň EDSS na začátku a na konci léčby danou DMD. Došlo tedy k vyjádření vývoje v čase, namísto záznamu průměrné hodnoty EDSS během intervence, což by mohlo být zkreslené předchozím stavem pacienta. Záporná hodnota tedy vyjadřuje zlepšení stavu pacienta, zatímco čím vyšší je kladná hodnota tím je výraznější progresse onemocnění, tedy i horší stav pacienta. Statistický popis kritéria je uveden v tabulce 5.3.

Tabulka 5.3: Kritérium č. 1

K1	Průměrná změna EDSS	SD	Dolní hranice CI (95 %)	Horní hranice CI (95 %)
SC glatiramer acetát 40 mg	0,425	0,978	0,112	0,738
SC interferon beta-1a 44mg	0,250	0,793	-0,003	0,504

Setrvání na intervenci – persistence (kritérium č. 2)

Jedná se o kritérium, které ukazuje, jak léčba pacientovi vyhovuje a jak účinkuje. S prodloužením intervalu, ve kterém byla léčba podávána roste také pravděpodobnost, že je léčba účinná a pacient ji dobře toleruje. Toto kritérium bylo vyjádřeno ve dnech. Statistický popis kritéria je uveden v tabulce 5.4.

Tabulka 5.4: Kritérium č. 2

K2	Průměrný počet dnů setrvání na intervenci	SD	Dolní hranice CI (95 %)	Horní hranice CI (95 %)
SC glatiramer acetát 40 mg	1038,925	655,538	829,274	1248,576
SC interferon beta-1a 44mg	1326,025	945,852	1023,527	1628,523

Roční míra relapsů (kritérium č. 3)

Počet relapsů za rok je velmi často prezentován jako ARR (annualized relaps rate). Toto kritérium je hodnoceno v mnoha studiích např. [31, 43, 75], z čehož plyne, že se jedná o velmi důležitý klinický aspekt pro vyhodnocování úspěchu zvoleného přístupu v léčbě. Průměrná hodnota kritéria je uvedena v tabulce 5.5.

Tabulka 5.5: Kritérium č. 3

K3	Průměrný počet relapsů za rok	SD	Dolní hranice CI (95 %)	Horní hranice CI (95 %)
SC glatiramer acetát 40 mg	0,44	-	-	-
SC interferon beta-1a 44mg	0,32	-	-	-

Spotřeba léčivého přípravku solu-medrol (kritérium č. 4)

Léčba relapsu se ve většině případů (tvrzení na základě dat z náhodných výběrů) pojí s aplikací léku solu-medrol, což je kortikosteroid, který obsahuje methylprednisolon, který působí silně protizánětlivě a má tedy eliminační účinky na akutní exacerbaci [76]. Statistický popis kritéria je uveden v tabulce 5.6.

Tabulka 5.6: Kritérium č. 4

K4	Průměrná spotřeba solu-medrol/pacient (mg)	SD	Dolní hranice CI (95 %)	Horní hranice CI (95 %)
SC glatiramer acetát 40 mg	4462,500	4542,375	3009,778	5915,222
SC interferon beta-1a 44mg	3950,000	4234,777	2595,653	5304,347

Průměrná tíže relapsu (kritérium č. 5)

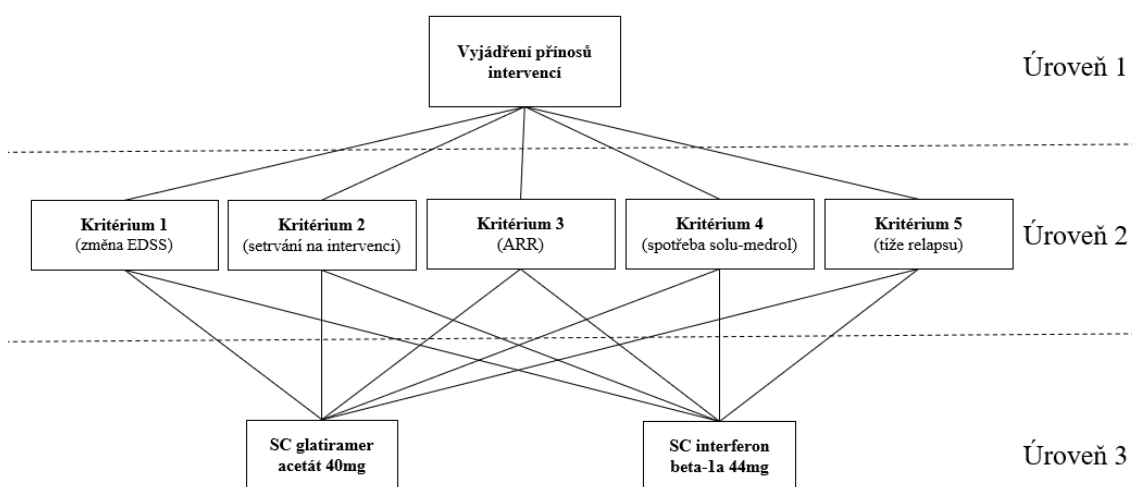
Obecně lze relaps klasifikovat dle jeho tíže, a to na lehký, střední anebo těžký. Klasifikace vychází z vzestupu EDSS či zvýšení disability funkčních systémů (vyjímaje funkci sfinkterů a mentální funkci) [4]. Vzhledem ke kvalitativnímu vyjádření tíže relapsu byly k jednotlivým tížím přiřazeny hodnoty. Pro lehký relaps byla přiřazena hodnota 1, pro střední hodnota 2 a pro těžký hodnota 3. Statistický popis kritéria je uveden v tabulce 5.7.

Tabulka 5.7: Kritérium č. 5

K5	Průměrná tíže relapsu	SD	Dolní hranice CI (95 %)	Horní hranice CI (95 %)
SC glatiramer acetát 40 mg	1,333	0,471	1,160	1,506
SC interferon beta-1a 44mg	1,400	0,533	1,242	1,558

5.3.2 Multikritériální rozhodování

Na základě identifikovaných kritérií bylo možné uspořádat jednotlivá kritéria v rámci hierarchické struktury viz. následující obrázek.



Obrázek 5.2: Hierarchická struktura přínosů intervencí

Pro kalkulaci výsledných přínosů bylo nutné stanovit váhy jednotlivých kritérií, což bylo provedeno pomocí Saatyho metody. Vstupní informace o preferencích jednotlivých kritérií byly stanoveny pomocí párového srovnání kritérií, které provedl expertní tým a je znázorněno v tabulce (Tabulka 5.8).

Tabulka 5.8: Kriteriaální matice párového srovnání

	Změna EDSS	Setrvání na intervenci	Počet relapsů za rok	Spotřeba solu-medrol	Tíže relapsu
	K1	K2	K3	K4	K5
K1	1	5	1/3	7	3
K2	1/5	1	1/7	3	1/5
K3	3	7	1	9	3
K4	1/7	1/3	1/9	1	1/5
K5	1/3	5	1/3	5	1

Další tabulka (Tabulka 5.9) vyjadřuje převod preferencí z podoby zlomků do desetinného tvaru, a zároveň je zde sumarizován každý ze sloupců, aby bylo následně možné vytvořit normalizovanou kriteriaální matici, která vychází právě ze sum jednotlivých sloupců.

Tabulka 5.9: Převod číselného tvaru párového srovnání a sumarizace sloupců kriteriaální matice

	K1	K2	K3	K4	K5
K1	1	5,00	0,33	7,00	3,00
K2	0,20	1	0,14	3,00	0,20
K3	3,00	7,00	1	9,00	3,00
K4	0,14	0,33	0,11	1	0,20
K5	0,33	5,00	0,33	5,00	1
Σ	4,68	18,33	1,92	25,00	7,40

Jak již bylo naznačeno, tak v dalším kroku bylo potřeba vytvořit normalizovanou kriteriaální matici (Tabulka 5.10), ze které byly spočítány váhy jednotlivých kritérií. Získání vah kritérií bylo dosaženo pomocí výpočtu geometrického průměru jednotlivých řádků normalizované kriteriaální matice.

Tabulka 5.10: Normalizovaná kritériální matice a kalkulace výsledných vah kritérií

	K1	K2	K3	K4	K5	Váha kritéria
K1	0,21	0,27	0,17	0,28	0,41	0,26
K2	0,04	0,05	0,07	0,12	0,03	0,06
K3	0,64	0,38	0,52	0,36	0,41	0,45
K4	0,03	0,02	0,06	0,04	0,03	0,03
K5	0,07	0,27	0,17	0,20	0,14	0,16

Výsledky vah jednotlivých kritérií potvrzují názor expertní skupiny, a to enormní důležitost sledování počtu relapsů u pacientů a zároveň dispenzarizace vývoje EDSS. Pro ověření konzistence párového srovnání byl spočítán poměr konzistence, v rámci jehož výpočtu bylo nutné vyjádřit vektor konzistence (Tabulka 5.11), který vychází z tabulky 5.7. Samotný vektor konzistence je výsledkem skalárního součinu stanovených vah kritérií a zmíněného párového srovnání. Z vyjádřeného vektoru konzistence byla vypočítána λ_{max} , která je aritmetickým průměrem zmíněného vektoru a je součástí výpočtu konzistence.

Tabulka 5.11: Matice konzistence

	K1	K2	K3	K4	K5	Vektor konzistence
K1	1	5,00	0,33	7,00	3,00	5,35
K2	0,20	1	0,14	3,00	0,20	5,34
K3	3,00	7,00	1	9,00	3,00	5,27
K4	0,14	0,33	0,11	1	0,20	5,25
K5	0,33	5,00	0,33	5,00	1	5,36
λ_{max}						5,31

Získaná λ_{max} byla aplikována ve výpočtu **indexu konzistence** (CI), který byl kalkulován na hodnotu **0,08**, což bylo využito pro výpočet posledního kroku pro stanovení konzistence párového srovnání. Vypočtená hodnota indexu konzistence byla vydělena tabulkovou hodnotou náhodného indexu (RI), čímž byl získán poměr konzistence (CR). **Poměr konzistence** byl vyčíslen hodnotou **0,07**, což prokazuje konzistenci párového srovnání, která je potvrzena v případě, že je výsledný poměr konzistence $<0,1$.

Následující tabulky (Tabulka 5.12-5.16) zobrazují výpočet dílčích vah (přínosů). Každá z tabulek je věnována jednomu kritériu, a uvádí srovnání mezi léčebnými přístupy (intervencemi) – nacházíme se tedy v 3. úrovni dle obrázku 5.2. V tabulkách byly použity především zkrácené názvy pro dané intervence SC glatiramer acetát 40 mg (SC GA 40 mg, případně GA) a SC interferon beta-1a 44mg (SC IFN 44 µg, případně IFN).

Tabulka 5.12: Kriteriaální matice (K1) pro dílčí přínos

		GA	IFN	Dílčí přínos
K1	GA	1	0,14	0,03
	IFN	7,00	1	0,23
	Σ	8,00	1,14	

Tabulka 5.13: Kriteriaální matice (K2) pro dílčí přínos

		GA	IFN	Dílčí přínos
K2	GA	1	0,14	0,01
	IFN	7,00	1	0,05
	Σ	8,00	1,14	

Tabulka 5.14: Kriteriaální matice (K3) pro dílčí přínos

		GA	IFN	Dílčí přínos
K3	GA	1	0,33	0,11
	IFN	3,00	1	0,34
	Σ	4,00	1,33	

Tabulka 5.15: Kriteriaální matice (K4) pro dílčí přínos

		GA	IFN	Dílčí přínos
K4	GA	1	0,33	0,01
	IFN	3,00	1	0,02
	Σ	4,00	1,33	

Tabulka 5.16: Kriteriaální matice (K5) pro dílčí přínos

		GA	IFN	Dílčí přínos
K5	GA	1	1,00	0,08
	IFN	1,00	1	0,08
	Σ	2,00	2,00	

Výsledný přínos srovnávaných přístupů byl získán sumarizací dílčích přínosů, a je prezentován v následující tabulce (Tabulka 5.17).

Tabulka 5.17: Celkový přínos intervencí

Výsledný přínos léčby pomocí SC GA 40 mg	0,24
Výsledný přínos léčby pomocí SC IFN 44 µg	0,72

5.3.3 Vyčíslení nákladů

Nákladové položky (přímé medicínské náklady) pro tuto práci byly získány prostřednictvím softwaru iMed, jak bylo již zmíněno, ale byly také zahrnuty náklady, které ačkoliv nejsou zaznamenávány v iMed, tak je lze na základě názoru expertního týmu zahrnout do analýzy, v důsledku toho, že vznikají v pravidelné periodě (např. vyšetření krevního obrazu a biochemické laboratorní vyšetření). Následující tabulka (Tabulka 5.18) zobrazuje identifikované nákladové položky, včetně informace, zda byly do CEA zahrnuty. Tabulka obsahuje dva sloupce, které podávají informaci o tom, zda byly náklady zahrnuty či ne. Příklad vyloučení nákladů z CEA nastal pouze v případě, že se jednalo o položky, které ač byly zaznamenávány prostřednictvím iMed, tak ale nebyly vykázány v období, kdy byl pacient léčen pomocí srovnávaných DMDs.

Tabulka 5.18: Nákladové položky léčby RS

Nákladová položka	Zahrnuta do analýzy	Vyloučena
Náklady na léky		
Imunomodulační léčba (DMT)	✓	
Léčba kortikoidy při relapsu	✓	
Náklady na vyšetření		
Vyšetření magnetická rezonancí	✓	
Vyšetření likvoru		✓
Laboratorní vyšetření	✓	
Vyšetření evokovaných potenciálů		✓
Vyšetření krevního obrazu	✓	
Kontrolní vyšetření neurologem	✓	
Edukační pohovor lékaře s nemocným či rodinou	✓	
Náklady na hospitalizaci	✓	
Náklady na relaps	✓	

Popis nákladových položek a vyjádření jednotkových nákladů

Po identifikaci nákladů, došlo k jejich bližšímu popsání a vyjádření nákladů pro jednu položku, což je vyjádřeno v této podkapitole.

Náklady na imunomodulační léčbu (DMT)

Tato nákladová položka vyjadřuje náklady na léčbu jednotlivými DMDs (SC glatiramer acetát 40 mg a SC interferon beta-1a 44 µg). Vzhledem k perspektivě ekonomicko-klinického hodnocení se jedná o vyjádření úhrady ze zdravotního pojištění.

Maximální úhrada ze zdravotního pojištění je pro obě intervence stejná. Dávkování obou léčiv je taktéž totožné (3x týdně), nicméně v případě SC interferon beta-1a dochází na počátku léčby k titraci, při jejímž započítání dojde při vyčíslení nákladové položky k jemné nuanci. Maximální úhrada je stanovena na 12 724,68 Kč [81]. Náklady na podání léčby vznikají pouze prostřednictvím edukačního pohovoru při zahájení léčby.

Náklady na léčbu kortikoidy

Software iMed poskytuje informace o podaných kortikoidech, včetně přesných dávek, které jsou terapií při akutních atakách RS [4]. Vzhledem k údajům o dávkování je možné tuto položku vyčíslit a zahrnout do CEA. Léčba kortikoidy bývá zahájena intravenózně, ale pokračuje perorálně, tudíž náklady na administraci vznikají pouze na začátku.

- výkon č. 09220 – kanylace periferní žíly včetně infúze [22]

Náklady na vyšetření magnetickou rezonancí

Náklady na vyšetření magnetickou rezonancí byly identifikovány ze záznamů v iMed. Samotná vyšetření byla rozlišována na vyšetření mozku a vyšetření páteře, nicméně z pohledu úhrady výkonu je tato skutečnost nepodstatná, protože jsou oba tyto typy vyšetření součástí jednoho výkonu (v případě, že by došlo k současnému vyšetření obou partií, tak je výkon účtován pro každou partii separátně).

- výkon č. 89713 – MR zobrazení hlavy, končetin, kloubu, jednoho úseku páteře (C, TH, nebo L) [22]

Náklady na laboratorní vyšetření

Laboratorní vyšetření v softwaru iMed nebylo zaznamenáváno, ačkoli se v běžné praxi provádí. Na základě konzultace s expertem došlo k jeho zařazení do nákladové analýzy s identifikovanou půlroční periodou. Samotné laboratorní vyšetření je komplexem více výkonů, které jsou vypsány níže.

- výkon č. 81113 – A S T statim
- výkon č. 81153 – gama-glutamyltransferáza (GMT) statim
- výkon č. 81155 – glukóza kvantitativní stanovení statim
- výkon č. 81111 – A L T statim
- výkon č. 81137 – urea statim
- výkon č. 81169 – kreatinin statim [22]

Vyšetření krevního obrazu

Vyšetření krevního obrazu také nepodléhá záznamu do iMed (ve FN Plzeň), nicméně je běžnou praxí. Na základě konzultace s expertem bylo tedy i přes absenci ve zdrojových datech zahrnuto do kalkulace rovněž jako laboratorní testování. Vyšetření je zaměřeno především na záchyt úbytku lymfocytů nebo leukocytů (lymfopenie) [78].

- výkon č. 96163 – krevní obraz

Kontrolní vyšetření neurologem

Součástí léčby roztroušené sklerózy je jednoznačně dispenzární péče, která by měla dle standardu [4] probíhat v rozmezí 3-24 měsíců, což se odvíjí od zdravotního stavu pacienta. Toto kontrolní vyšetření zahrnuje krátký rozbor pacientovy anamnézy, dále vyšetření v minimálním rozsahu, posouzení účinku léčby a poté administrativní úkony s návštěvou pacienta spojené [79].

- výkon č. 29023 – kontrolní vyšetření neurologem [22]

Edukační pohovor lékaře s nemocným či rodinou

Edukační pohovor je realizován vždy, když je pacientovi podávána nová DMT. Dle seznamu zdravotních výkonů je na edukační pohovor určená dotace 30 minut, ve které je zapotřebí nemocnému vysvětlit veškeré postupy s léčbou spjaté.

- výkon č. 09523 – edukační pohovor lékaře s nemocným či rodinou [22]

Náklady na hospitalizaci

Náklady na hospitalizaci vznikají, především ve spojení s těžším průběhem ataky, či v případě komplikací nebo potřeby aplikace léčby, která si hospitalizaci vyžaduje (např. plazmaferéza). Pokud není dostupný přesný výčet vykázaných výkonů, materiálu a léčiva, je možné hospitalizace kalkulovat pomocí tzv. lůžkodnů [4, 80].

Náklady na relaps

Náklady na relaps roztroušené sklerózy jsou stejně jako samotné relapsy velmi variabilní. Jedinou publikací, která se zabývá jejich vyčíslení je publikace Vocelky, jejíž výstupy slouží jako podklad pro nákladovou analýzu. Zmapování nákladnosti relapsů bylo provedeno prostřednictvím dotazníkového šetření mezi neurology v roce 2011. Tyto náklady aplikované v diplomové práci jsou očištěny o inflaci a převedeny na aktuální ceny [31].

Přehled zdravotních výkonů

Následující tabulka (Tabulka 5.19) vyobrazuje vykazované výkony včetně jejich bodového ohodnocení při terapii roztroušené sklerózy. Peněžní ohodnocení jednotlivých bodů je zobrazeno v posledním sloupci tabulky.

Tabulka 5.19: Zdravotní výkony a jejich bodové ohodnocení [22, 81]

Kód	Název výkonu	Počet bodů	Ohodnocení bodu (Kč)
09220	kanylace periferní žíly včetně infúze	158	1,10
89713	MR zobrazení hlavy, končetin, kloubu, jednoho úseku páteře (C, TH, nebo L)	5260	0,98
81113	A S T statim	28	0,72
81153	Gama-glutamyltransferáza (GMT) statim	32	0,72
81155	Glukóza kvantitativní stanovení statim	23	0,72
81111	A L T statim	28	0,72
81137	urea statim	28	0,72
81169	kreatinin statim	26	0,72
96163	krevní obraz	27	0,85
29023	kontrolní vyšetření neurologem	194	1,05
09219	intravenózní injekce u dospělého či dítěte do 10 let	65	1,10
09523	edukační pohovor lékaře s nemocným či rodinou	243	1,10

Vyjádření jednotkových nákladů

Vyčíslení jednotkových nákladů vychází především ze seznamu zdravotních výkonů [81], aktuální úhradové vyhlášky [22]. Náklady na léky jsou čerpány z webových stránek SÚKL [82] a doplňující informace byly získány ve FN Plzeň. Vzhledem k podobnému charakteru obou přístupů v léčbě, vznikají stejné nákladové položky, tím pádem přístup v léčbě prozatím není v tabulce (Tabulka 5.20) rozlišen. Jednotlivé přístupy jsou rozlišeny v další tabulce (Tabulka 5.21), ze které jsou patrné rozdíly plynoucí z rozdílných četností nákladových položek.

Tabulka 5.20: Jednotkové náklady

Nákladová položka	Jednotkové náklady (Kč)
Imunomodulační léčba (balení)	12 724,68
Solu-medrol 1000 mg (léčba kortikoidy)	334,00
• výkon č. 09220	173,80
Magnetická rezonance	5 154,80
• výkon 89713	5 154,80
Laboratorní vyšetření	118,80
• výkon č. 81113	20,16
• výkon č. 81153	23,04
• výkon č. 81155	16,56
• výkon č. 81111	20,16
• výkon č. 81137	20,16
• výkon č. 81169	18,72
Krevní obraz	22,95
• výkon č. 96163	22,95
Kontrolní vyšetření neurologem	203,70
• výkon č. 29023	203,70
Edukační pohovor lékaře s nemocným či rodinou	267,30
• výkon č. 09523	267,30
Náklady na hospitalizaci (lůžkoden) ¹	2 212,92
Náklady na relaps ²	11 260,03

¹ náklady byly získány z literatury [30]

² náklady byly získány z literatury [31], kde jsou vyčísleny náklady pro lehký, střední a těžký relaps – průměrné náklady relapsu byly odvozeny z tíží relapsů náhodných výběrů

Celkové roční náklady

Následující tabulka (Tabulka 5.21) prezentuje výsledné roční náklady na pacienta, přičemž je nezbytné podotknout, že jsou náklady kalkulovány z perspektivy plátce a dochází k zahrnutí pouze přímých nákladů. Jednotlivé četnosti, které jsou v tabulce uvedeny vycházejí z dat náhodných výběrů, avšak nachází se zde 2 výjimky, a to v položkách laboratorní vyšetření a vyšetření krevního obrazu, jejichž uvedená četnost vychází ze znalostí a zkušeností z praxe člena expertního skupiny. Jak je v tabulce okomentováno, tak byla zanedbána titrace SC IFN 44 µg, stejně jako v těchto českých publikacích [30, 31]. Navzdory tomu, bude titrace SC IFN 44 µg zohledněna v jednocestné analýze senzitivity.

Tabulka 5.21: Průměrné roční náklady na pacienta

	Průměrné roční náklady ¹			
	SC GA 40 mg		SC IFN 44 µg	
	Roční četnost	Roční náklady (Kč)	Roční četnost	Roční náklady (Kč)
Imunomodulační léčba	13,04	165 929,83	13,04	165 929,83
Solu-medrol 1000mg	1,57	524,38	1,09	364,06
Kanylace periferní žíly včetně infuze	1,57	272,87	1,09	189,44
Magnetická rezonance	0,70	3 608,36	0,59	3 041,33
Laboratorní vyšetření	2,00	237,60	2,00	237,60
Krevní obraz	2,00	45,90	2,00	45,90
Kontrolní vyšetření neurologem	8,90	1 812,93	10,25	2 739,83
Edukační pohovor lékaře	0,35	93,79	0,28	73,64
Hospitalizace (lůžkoden) ²	0,09	199,16	0,07	154,90
Relaps ³	0,44	4 207,89	0,32	3 086,60
Roční náklady na pacienta		176 932,70		175 863,12

¹ bez titrace SC IFN 44 µg

² z literatury [30]

³ od nákladů na relaps (očistěných of inflace), které byly získány z literatury [31] byly odečteny náklady na solu-medrol a kanylaci periferní žíly

5.3.4 Výsledky analýzy nákladové efektivity CEA

Analýza nákladové efektivity počítá se dvěma druhy vstupů – přínosy a náklady, přičemž oba tyto vstupy je nutné získat pro hodnocenou i srovnávanou intervenci. Pro potřeby analýzy byly tyto informace získány pomocí identifikace požadovaných hodnot v náhodném výběru vytvořeného pro každou intervenci. Přínosy byly vyčísleny pomocí MCDA, konkrétně metodou AHP. Druhým vstupem pro výslednou kalkulaci byly náklady, konkrétně přímé náklady, které vznikaly v době intervence (užívání SC GA 40 mg či SC IFN 44 µg).

Výsledný záporný ICER (-2 229Kč) v tomto případě vyjadřuje že je hodnocená intervence (SC GA 40 mg) dominována intervencí srovnávanou (Tabulka 5.22). Hodnocená intervence přináší nižší přínosy (o 0,48) a zároveň je nákladnější (o 1 070 Kč). Jedná se tedy o nákladově neefektivní intervenci.

Tabulka 5.22: Výsledek CEA

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkový přínos	Nákladová efektivity (Kč)	ICER (Kč)
SC GA 40 mg	176 933	0,24	737 221	-2 229
SC IFN 44 µg (komparátor)	175 863	0,72	240 136	

5.3.5 Nejistota výsledků CEA

Nejistota výsledků CEA lze kvantifikovat pomocí citlivostní analýzy neboli analýzy senzitivity. Pro účely zjištění robustnosti výsledků byla aplikována jednocestná analýza senzitivity (OWSA, one-way sensitivity analysis), která patří mezi základní metodu, jež lze pro tento účel využít. Jednocestná analýza senzitivity spočívá v postupných změnách identifikovaných vstupů CEA, přičemž je vždy změněna pouze jedna hodnota. Na základě změny dané hodnoty, dojde k vyjádření dopadu této změny, tudíž i vyjádření senzitivity dané CEA. Čím citlivější CEA byla zhotovena, tím dochází k výraznějším změnám celkového výsledku analýzy, tedy hodnoty ICER. Naopak pokud lze o výsledku CEA tvrdit, že je robustní, tak by variování v průběhu citlivostní analýzy výslednou interpretaci ICER nemělo příliš ovlivnit.

Změna úhrady DMT

Během tvorby praktické části diplomové práce došlo k velmi výrazné změně v úhradě srovnávaných léků. Tato změna neovlivní jen to, že dojde ke snížení nákladů plátce, ale i ke zvýšení doplatků léčiv udávaných SÚKL [72, 73] (Tabulka 5.23). Ačkoli došlo ke stejné změně nákladů na DMT u obou intervencí, vzhledem k tomu, že pro oba přístupy v léčbě je shodné indikační omezení úhrady, tak je dopad změny vyčíslen pomocí analýzy senzitivity.

Tabulka 5.23: Vývoj úhrady jednoho balení srovnávaných DMDs

Aktuální úhrada ¹ (Kč)	Původní úhrada ² (Kč)	Rozdíl úhrady (Kč)
12 724,68	18 060,71	-5 336,03

¹ úhrada zahrnutá v CEA

² úhrada zahrnutá do senzitivní analýzy

Identická změna obou nákladových vstupů zapříčinila, že je výsledný ICER stejný, ale nákladová efektivita (CE) jednotlivých intervencí byla změněna, což je prezentováno v tabulce 5.24.

Tabulka 5.24: Změna úhrady (analýza senzitivity)

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkové náklady (Kč) (OWSA)	Celkový přínos	CE (Kč)	CE (Kč) (OWSA)	ICER
SC GA 40 mg	176 933	246 515	0,24	737 221	1 027 146	totožný
SC IFN 44 µg	175 863	245 445	0,72	244 254	340 896	

Započítání titrace do CEA

Na základě veřejně dostupných informací [72] v podobě doprovodných textů k léčivům bylo zjištěno, že ačkoli je dávkování DMDs v obou léčebných přístupech prezentováno jako identické, tak je zde jistá nuance, a to doporučení titrace u léku SC IFN 44 µg, což je zobrazeno v tabulce 5.25.

Tabulka 5.25: Titrace SC IFN 44 µg [72]

Týden	Titrační dávka SC IFN 44 µg
1-2	8,8 µg
3-4	22 µg
5+	44 µg

Na základě kalkulace nákladů s ohledem na titrační dávky bylo dosaženo následných výsledných nákladů (Tabulka 5.26). Průměrné roční náklady na SC IFN 44 µg byly sníženy z původní částky 165 929,83 Kč na výsledných 163 616, 25 Kč. Tato změna byla důsledkem snížení četnosti podání léku, která z průměrné hodnoty 13,04 klesla na 12,86 (výpočet četnosti při titraci léčiva vycházel z průměrné délky užívání intervence náhodného výběru pacientů léčených pomocí SC IFN 44 µg).

Tabulka 5.26: Průměrné roční náklady/pacient se započítáním titrace

	SC GA 40 mg		SC IFN 44 µg	
	Četnost	Roční náklady (Kč)	Četnost	Roční náklady (Kč)
Balení imunomodulační léčby	13,04	165 929,83	12,86	163 616,25
Solu-medrol 1000mg	1,57	524,38	1,09	364,06
Kanylace periferní žíly včetně infuze	1,57	272,87	1,09	189,44
Magnetická rezonance	0,70	3 608,36	0,59	3 041,33
Laboratorní vyšetření	2,00	237,60	2,00	237,60
Krevní obraz	2,00	45,90	2,00	45,90
Kontrolní vyšetření neurologem	8,90	1 812,93	10,25	2 087,93
Edukační pohovor lékaře s nemocným či rodinou	0,35	93,79	0,28	73,64
Hospitalizace (lůžkoden)	0,09	199,16	0,07	154,90
Relaps	0,44	4 207,89	0,32	3 086,60
Roční náklady na pacienta		176 932,70		172 897,64

V důsledku variace s náklady vznikajícími při užívání intervence, která v práci figuruje jako komparátor, došlo ke změnám v konečném výsledku CEA. Změny jsou prezentovány v tabulce (Tabulka 5.27).

Tabulka 5.27: Titrace (analýza senzitivity)

Intervence	Celkové náklady (Kč)	Celkový přínos	Nákladová efektivita (Kč)	ICER (Kč)
SC GA 40 mg	176 933	0,24	737 221	- 8 406
SC IFN 44 µg (komp.)	172 898	0,72	240 136	

Jednocestná analýza senzitivity +/- 30 %

Tabulka 5.28 znázorňuje výsledky jednocestné citlivostní analýzy (OWSA). V rámci citlivostní analýzy došlo k variování výsledných vstupních parametrů CEA, ke kterým bylo buďto přičteno 30 % z dané hodnoty nebo odečteno. Jak již zobrazuje tabulka, tak většina variací neměla na výslednou nákladovou efektivitu přílišný vliv, co se týče

interpretace výsledku. Přístup s aplikací SC GA 40 mg tedy zůstal nákladově efektivní intervencí ve všech případech až na situaci, kdy došlo ke snížení celkových nákladů GA či zvýšení nákladů IFN. V potenciálně nákladově efektivních variantách byl výsledný ICER vyčíslen na 108 354 Kč, respektive 107 685 Kč, avšak závěrečná interpretace v těchto případech na hodnotě WTP.

Tabulka 5.28: Jednocestná analýza senzitivity (+/- 30 %)

Vstup	Variace (%)	Nákladová efektivita (Kč)	ICER (Kč)
Celkové náklady	+30	958 387	- 112 812
SC GA 40 mg	-30	516 055	108 354
Celkové náklady	+30	317 530	107 685
SC IFN 44 µg	-30	170 978	- 112 144
Celkový přínos	+30	567 093	- 2 623
SC GA 40 mg	-30	1 053 173	- 1 938
Celkový přínos	+30	187 888	- 1 537
SC IFN 44 µg	-30	348 935	- 4 053

5.4 Analýza nákladů a užítku (CUA)

V rámci klinicko-ekonomického zhodnocení vybraných přístupů byla kromě CEA provedena i CUA, která je specifickým druhem zmíněné CEA, ale s aplikací užítku ve formě přínosů. Souhrn klíčových informací je zobrazen v tabulce 5.29.

Tabulka 5.29: Přehled CUA

Typ analýzy	Analýza nákladů a užítku (Markovovy modely)
Cíl a předmět hodnocení	Srovnání vybraných přístupů v léčbě RR RS
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	10 let
Cílová populace	Pacienti s RR RS
Hodnocená intervence	SC glatiramer acetát 40 mg
Komparátor	SC interferon beta-1a 44mg
Náklady	Přímé medicínské
Přínosy	Utility odvozené z EDSS [26]
Diskontace	3 % (pro náklady a rovněž pro přínosy)
Analýza senzitivity	Jednocestná analýza senzitivity

5.4.1 Struktura Markovova modelu

Pro získání výsledků CUA byl sestaven Markovův model v softwaru TreeAge Pro Healthcare (licence poskytnuta vedoucím práce). Markovův model lze vyjádřit pomocí rozhodovacích stromů, což je vyobrazeno v příloze A. Primární dělení rozhodovacího stromu probíhá na úrovni rozdělení kohorty do dvou subkohort dle zvoleného přístupu léčby, čímž jsou tvořeny dva strukturálně identické Markovovy modely. Vytvořené modely vycházejí především ze stupně EDSS (0-6,5), kdy byly jednotlivé stupně

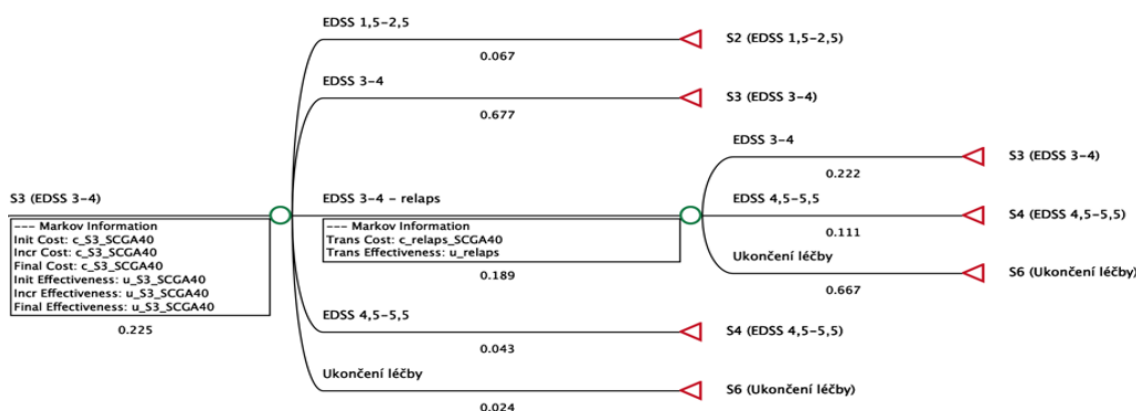
agregované do skupin, které vyjadřovaly konkrétní stavy. Pro potřeby modelu bylo identifikováno 6 stavů, které jsou vyjmenovány v následující tabulce 5.30.

Tabulka 5.30: Stavy modelu

Zdravotní stav	Specifikace
S1	odpovídá 0-1 stupni EDSS
S2	odpovídá 1,5-2,5 stupni EDSS
S3	odpovídá 3-4 stupni EDSS
S4	odpovídá 4,5-5,5 stupni EDSS
S5	odpovídá 6-6,5 stupni EDSS
S6	odpovídá ukončení léčby

Jednotlivé stavy v sobě skýtají další úroveň modelu, ve které je možné buďto se po uběhnutí cyklu posunout směrem ke snížení EDSS, případně ke zvýšení EDSS, nebo je zde možnost ukončení léčby či prodělání relapsu. Pro prodělání relapsu je poté možnost zůstat ve stejném stupni EDSS nebo progredovat do vyššího stavu EDSS, případně opět ukončit léčbu. Popsaného rozhodovacího schématu se drží všechny stavy, až na specifické výjimky, které jsou viditelné v grafickém znázornění modelu. Stav 6 (ukončení léčby) je tzv. stav terminální, kdy nedochází k započítávání žádných nákladů ani užitků dané intervence.

Následující obrázek (Obrázek 5.3) znázorňuje výňatek popisovaného modelu pro lepší porozumění struktury modelu, který je vložen jako příloha diplomové práce z důvodu jeho velkého formátu (Příloha A). Vložený výřez rozhodovacího stromu zobrazuje jednotlivé rozhodovací uzly (zelený kroužek), po jejichž průchodu může nastat konkrétní stav s určitou pravděpodobností, stejně tak jsou zobrazeny terminální uzly, které jsou označeny červenými trojúhelníky, a při jejich průchodu dojde ke změně stavu, opět tato situace může nastat s danou pravděpodobností.

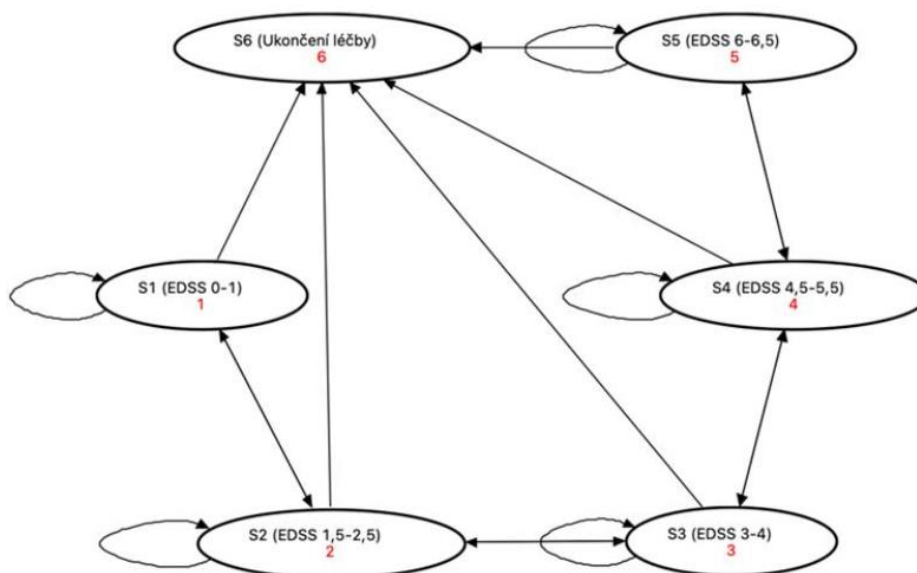


Obrázek 5.3: Výřez větve Markovova modelu (S3)

Kromě grafického znázornění modelu v podobě rozhodovacího stromu lze model znázornit i pomocí tzv. stavového diagramu. Stavový diagram je znázorněn na dalším

obrázku (Obrázek 5.4), přičemž je důležité podotknout, že vzhledem ke stejné stavové struktuře obou modelů (pro obě intervence) je znázorněn pouze jeden společný diagram.

Jak již vyplývá z názvu diagramu, tak hlavním účelem tohoto zobrazení je zachycení jednotlivých zdravotních stavů a vztahů mezi nimi, které jsou vyjádřeny šipkami spojujícími jednotlivé elipsy stavů.



Obrázek 5.4: Stavový diagram Markovova modelu

5.4.2 Výběr délky a časového horizontu cyklu

Aby bylo možné spočítat, či např. získat z literatury, nákladová a pravděpodobnostní data, tak je nutné stanovit délku cyklu, se kterým jsou hodnoty zmíněných vstupů přímo spjaté. Pro tento model byla stanovena délka cyklu 6 měsíců, což bylo zvoleno na základě literární rešerše a progresu onemocnění v identifikovaných náhodných výběrech, ze kterých vstupní data analýzy vycházejí. Simulace proběhne v časovém horizontu 10 let, dojde tedy k 20 opakováním cyklu.

5.4.3 Pravděpodobnosti změny jednotlivých stavů

Pro realizaci simulace v rozhraní vytvořeného modelu je nezbytné stanovit pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými zdravotními stavy. Pravděpodobnosti přechodu určují, jak se bude vyvíjet postup kohorty napříč celým modelem v období stanovené časovým horizontem Markovova modelu. Pravděpodobnosti získané pro tento model vycházejí z četností událostí, které byly zaznamenány v rámci náhodných výběrů popsaných v podkapitole 5.2. Vzhledem k relativně malému výběru pro každou intervenci ($n=40$), bylo nutné aplikované pravděpodobnosti modelu mírně upravit, vzhledem k tomu, že především ve stavu S5 (EDSS 6-6,5) u intervence SC IFN 44 μg byl identifikován nedostatek pacientů z náhodného výběru (intervence byla ukončena dříve,

než pacient došel do takto vysokého stupně EDSS) a došlo by tedy k vymazání alternativ vývoje onemocnění u dané intervence, ačkoli v klinické praxi tyto situace nastat mohou. Úprava byla provedena na základě expertního názoru a varianta bez zásahu expertního úsudku bude zahrnuta při realizaci citlivostní analýzy. Pravděpodobnosti, kterými se řídí Markovův model, jsou prezentovány v následujících tabulkách (Tabulka 5.31, Tabulka 5.32). Pravděpodobnosti bez zásahu expertního názoru jsou uvedeny v příloze B.

Tabulka 5.31: Pravděpodobnosti přechodů jednotlivých stavů SC GA 40 mg

Pravděpodobnosti přechodu SC GA 40 mg											
	S1	SR1	S2	SR2	S3	SR3	S4	SR4	S5	SR5	S6
S1	0,722	0,167	0,056	X	X	X	X	X	X	X	0,055
SR1	0,308	X	0,050	X	X	X	X	X	X	X	0,642
S2	0,008	X	0,714	0,198	0,048	X	X	X	X	X	0,032
SR2	X	X	0,520	X	0,080	X	X	X	X	X	0,400
S3	X	X	0,067	X	0,677	0,189	0,043	X	X	X	0,025
SR3	X	X	X	X	0,222	X	0,111	X	X	X	0,667
S4	X	X	X	X	0,143	X	0,286	0,429	0,122	X	0,020
SR4	X	X	X	X	X	X	0,167	X	0,333	X	0,501
S5	X	X	X	X	X	X	0,248	X	0,248	0,498	0,005
SR5	X	X	X	X	X	X	X	X	0,500	X	0,500
S6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabulka 5.32: Pravděpodobnosti přechodů jednotlivých stavů SC IFN 44 µg

Pravděpodobnosti přechodu SC IFN 44 µg											
	S1	SR1	S2	SR2	S3	SR3	S4	SR4	S5	SR5	S6
S1	0,607	0,214	0,143	X	X	X	X	X	X	X	0,036
SR1	0,333	X	0,500	X	X	X	X	X	X	X	0,167
S2	0,030	X	0,686	0,160	0,012	X	X	X	X	X	0,112
SR2	X	X	0,654	X	0,077	X	X	X	X	X	0,269
S3	X	X	0,054	X	0,786	0,107	0,018	X	X	X	0,036
SR3	X	X	X	X	0,500	X	0,167	X	X	X	0,333
S4	X	X	X	X	0,050	X	0,550	0,080	0,160	X	0,160
SR4	X	X	X	X	X	X	0,330	X	0,330	X	0,340
S5	X	X	X	X	X	X	0,010	X	0,470	0,470	0,050
SR5	X	X	X	X	X	X	X	X	0,500	X	0,500
S6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

5.4.4 Počáteční distribuce v jednotlivých stavech

Pro realizaci simulace je mimo znalost pravděpodobností přechodu a charakteristik jednotlivých stavů ve formě utilit a nákladů s nimi spojených nutné identifikovat také počáteční distribuci pacientů (kohorty) v jednotlivých stavech. Tento výchozí bod simulace byl opět získán na základě četností v náhodných výběrech daných léčebných přístupů a je uveden v následující tabulce (Tabulka 5.33).

Tabulka 5.33: Počáteční distribuce pacientů v jednotlivých stavech

Stav	SC GA 40 mg		SC IFN 44 µg	
	Četnost	Distribuce (%)	Četnost	Distribuce (%)
S1 (0-1)	3	7,5	4	10
S2 (1,5-2,5)	27	67,5	28	70
S3 (3-4)	9	22,5	8	20
S4 (4,5-5,5)	1	2,5	0	0
S5 (6-6,5)	0	0	0	0

5.4.5 Náklady vstupující do modelu

Náklady aplikované v modelu jsou odvozeny z náhodných výběrů. Jedná se o kalkulaci, která vychází především z bodových hodnot výkonů spojených s daným léčebným přístupem a náklady na léčiva, která jsou u této diagnózy užívána. Do modelu vstupují pouze náklady přímé medicínské, jako tomu bylo u CEA, která byla provedena v rámci této diplomové práce. Pro získání výsledných nákladů pro jednotlivé stavy, byly vyjádřeny četnosti jednotlivých výkonů a aplikovaných léčiv v období 6 měsíců, což je délka jednoho cyklu simulace modelu. Software TreeAge Pro Healthcare skýtá možnost rozlišení nákladů do 4 skupin v rámci každého léčebného přístupu:

- **náklady iniciační** – nesoucí informaci o nákladech v prvním cyklu simulace,
- **náklady inkrementální** – neboli přírůstkové, vznikající v jednotlivých stavech modelu při každém cyklu simulace (vyjímaje 1. a poslední),
- **náklady přechodové** – vznikající při přechodu z jednoho stavu do druhého, či v rámci rozhodovacího stromu
- **náklady terminální** – nesoucí informaci o nákladech v posledním cyklu simulace

Pro potřeby zhotoveného modelu, bylo využito pouze nákladů iniciačních, inkrementálních a přechodových, vzhledem k tomu, že v posledním cyklu nebyly identifikovány žádné nákladové změny, které by bylo do modelu nutné zanést. Terminální náklady jsou tedy totožné s inkrementálními. Hodnoty vyjadřující iniciační a inkrementální náklady vstupující do modelu jsou vyjádřeny v následujících tabulkách (Tabulka 5.34 a 5.35). Hlavním rozdílem, který způsobuje rozlišení mezi iniciačními a inkrementálními náklady, je absence edukačního pohovoru v inkrementálních nákladech a také titrace SC IFN 44 µg při iniciaci intervence. Přechodové náklady jsou ve výsledné simulaci započítávány v případě prodělání relapsu v rámci daného stavu. Přechodové náklady byly čerpány z literatury [31] a pro SC GA 40 mg byly stanoveny na 10 683,67 Kč, zatímco pro SC IFN 44 µg byly stanoveny na 11 836,40 Kč. Kalkulace nákladů na relaps proběhla na základě zmíněné publikace [31] a zaznamenaných relapsů u náhodných výběrů a započítána byla i jejich tíže, vzhledem k tomu, že zdrojová publikace rozlišuje náklady na relaps, dle jeho závažnosti.

Tabulka 5.34: Iniciační náklady jednotlivých stavů *

	SC GA 40 mg			SC IFN 44 µg		
	Náklady bez DMT (Kč)	Náklady na DMT (Kč)	Výsledné náklady (Kč)	Náklady bez DMT (Kč)	Náklady na DMT (Kč)	Výsledné náklady (Kč)
S1	2 360	82 933	85 294	1 866	78 479	80 345
S2	2 512	82 933	85 445	1 914	78 479	80 394
S3	2 375	82 933	85 308	2 768	78 479	81 248
S4	2 689	82 933	85 622	6 659	78 479	85 138
S5	3 081	82 933	86 014	2 860	78 479	81 339
S6			0			0

* Zaokrouhleno na celé Kč

Tabulka 5.35: Inkrementální náklady jednotlivých stavů *

	SC GA 40 mg			SC IFN 44 µg		
	Náklady bez DMT (Kč)	Náklady na DMT (Kč)	Výsledné náklady (Kč)	Náklady bez DMT (Kč)	Náklady na DMT (Kč)	Výsledné náklady (Kč)
S1	2 093	82 933	85 026	1 599	82 933	84 532
S2	2 244	82 933	85 177	1 647	82 933	84 580
S3	2 108	82 933	85 041	2 501	82 933	85 434
S4	2 421	82 933	85 354	6 391	82 933	89 324
S5	2 814	82 933	85 747	2 592	82 933	85 525
S6			-			-

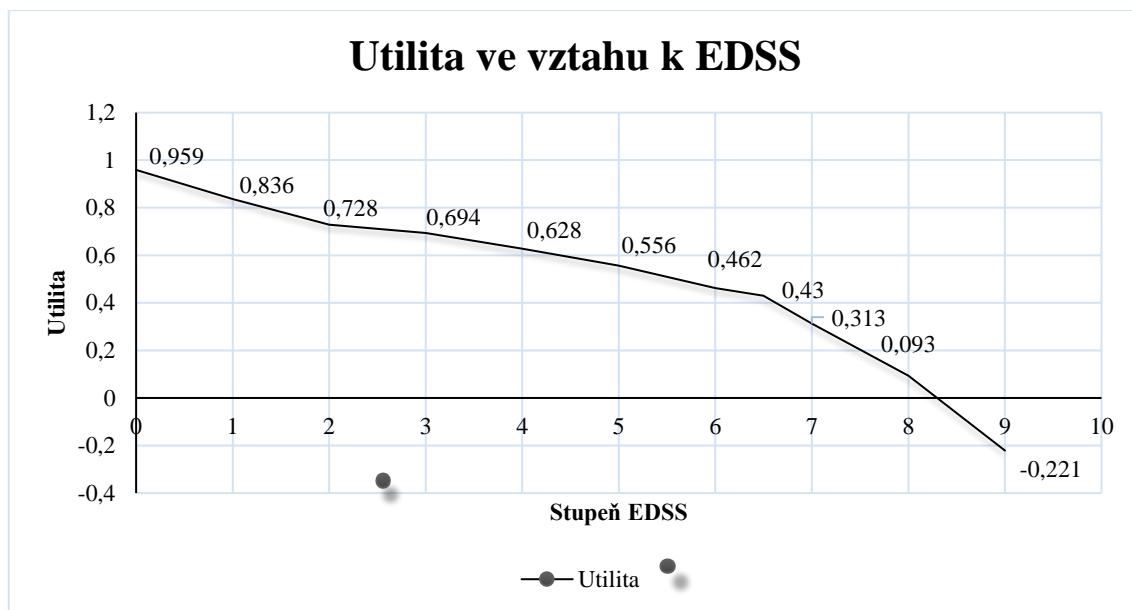
* Zaokrouhleno na celé Kč

5.4.6 Přínosy (užitek) vstupující do modelu

Vstupující data o přínosech byla odvozena z nákladové studie [26], která publikuje utility, pro jednotlivé stupně EDSS, což je znázorněno v následujícím grafu (Obrázek 5.5). Samotné vstupující utility, jsou uvedeny v následující tabulce (Tabulka 5.36), včetně disutility, která se pojí s výskytem relapsu a je převzata z literatury [83].

Tabulka 5.36: Utility vstupující do modelu

Stav	S1	S2	S3	S4	S5	S6	Relaps
Utility	0,898	0,728	0,661	0,556	0,446	-	-0,1



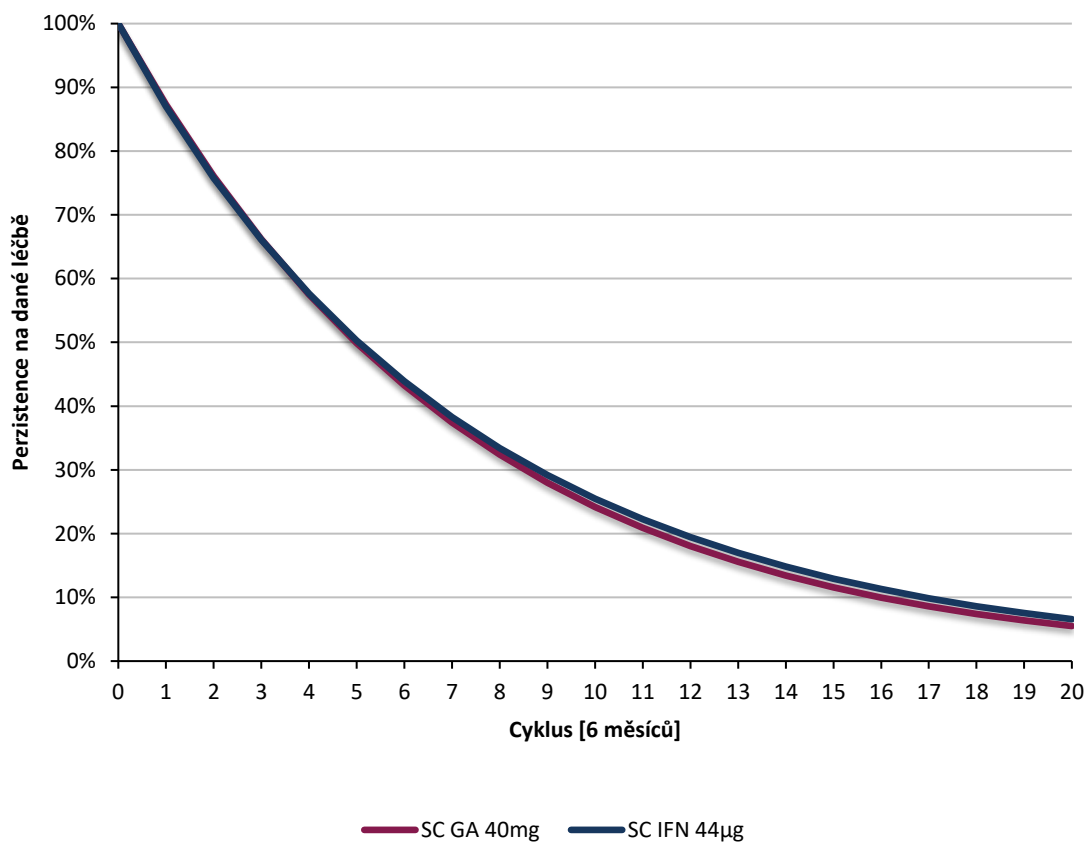
Obrázek 5.5: Vztah stupně EDSS a utility [26]

5.4.7 Diskontace

Náklady i přínosy v modelu podléhají 3% diskontní míře, což je doporučováno v metodice [56] publikované ČFES. Diskontace parametrů zajistí, že dojde k převedení nákladů a přínosů na současnou hodnotu, což je velmi důležité především při modelech s delším časovým horizontem.

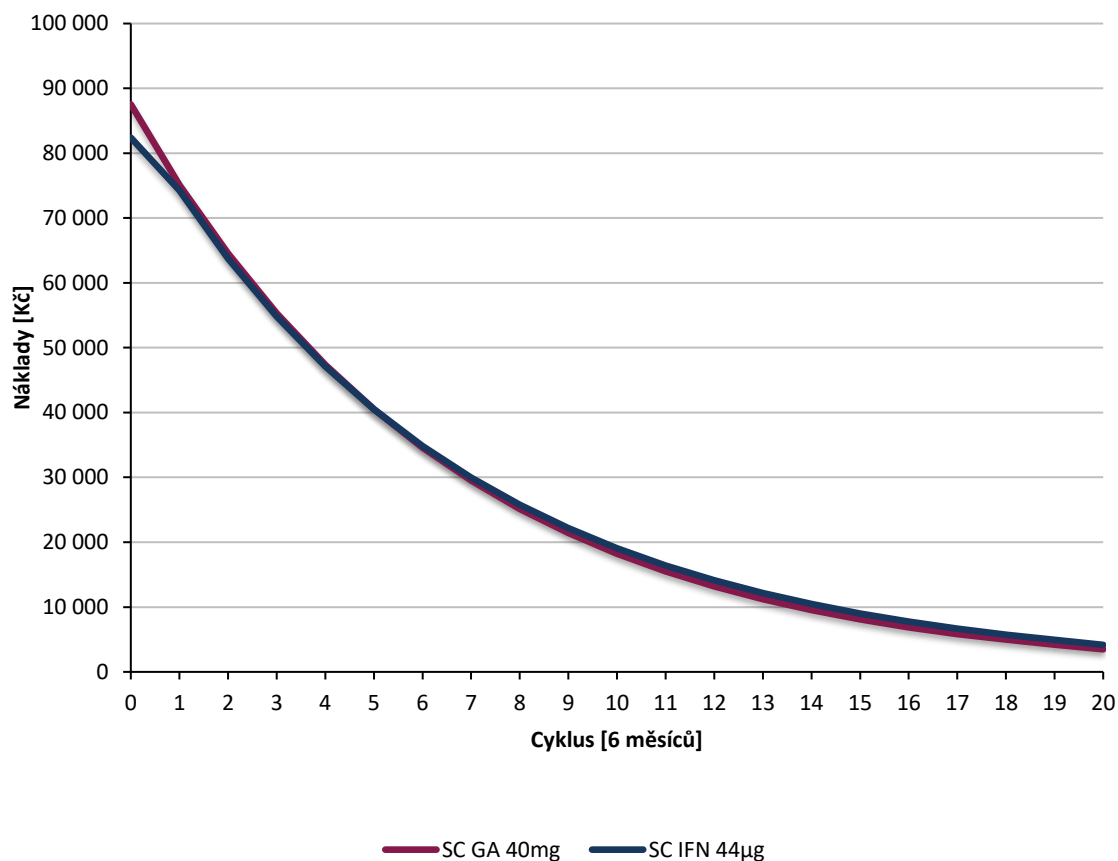
5.4.8 Výstupy Markovova modelu

Po spuštění simulace bylo dosaženo výsledků, které budou prezentovány v této podkapitole. První graf (Obrázek 5.6) vyobrazuje perzistenci pacientů, kteří užívali/užívají některou ze srovnávaných intervencí. Pro získání tohoto vyobrazení bylo využito tzv. křivky přežití, která ale v tomto modelu prezentuje perzistenci pacientů. Ačkoli je rozdíl v perzistenci velmi malý, tak je z grafu patrné, že v posledních cyklech simulace zůstalo na léčbě více pacientů léčených SC IFN 44 µg (modrá křivka), i když z počátku byla persistence srovnatelná a křivky se plně překrývaly.



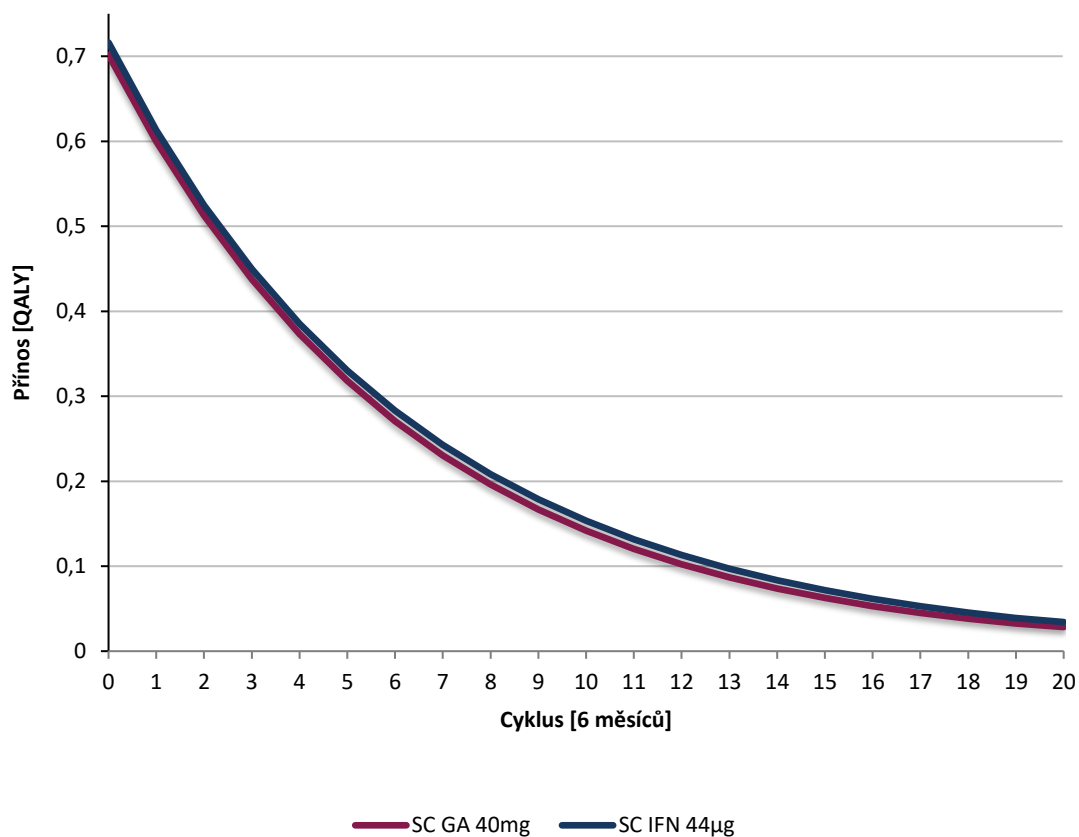
Obrázek 5.6: Perzistence pacientů na dané léčbě

Navzdory velmi podobné výši nákladů spjaté s každým ze srovnávaných přístupů lze v modelu identifikovat patrný rozdíl, který vzniká v prvním cyklu simulace, v důsledku titrace SC IFN 44 µg, kdy jsou náklady na zmíněnou intervenci nižší. Náklady vznikající v jednotlivých cyklech modelu jsou znázorněny na obrázku 5.7.



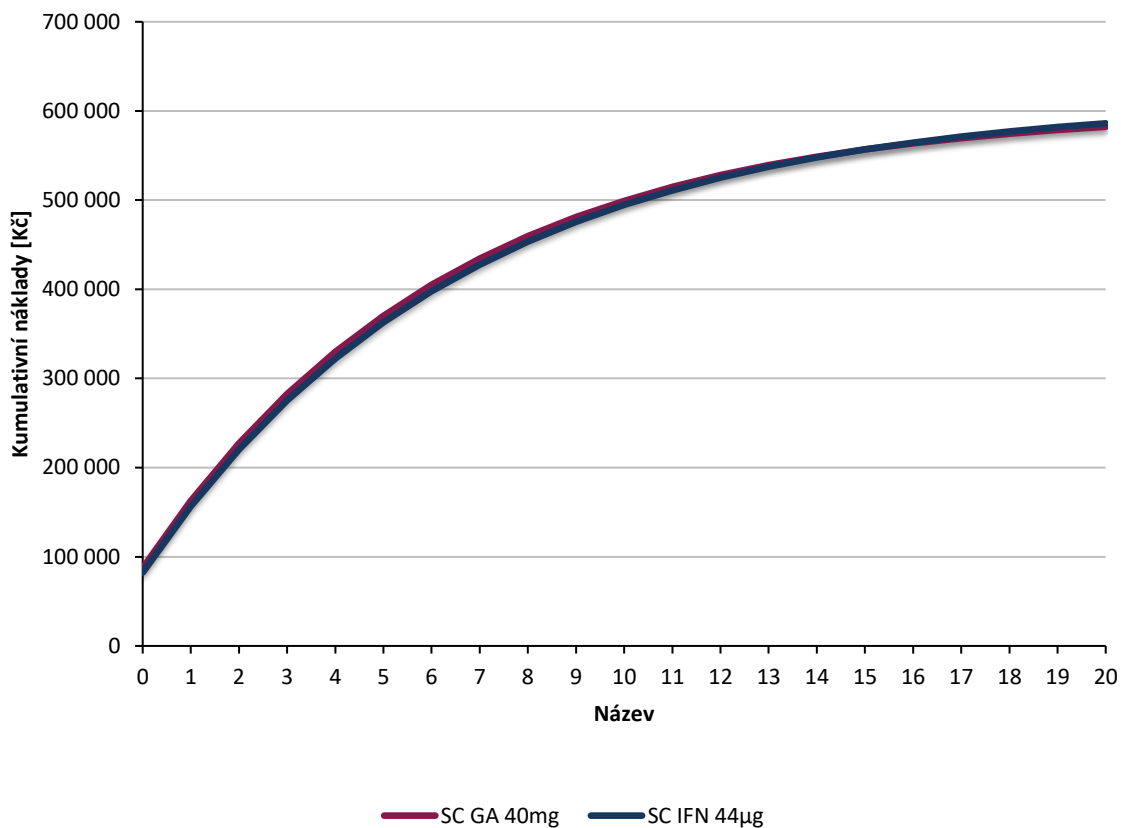
Obrázek 5.7: Náklady v jednotlivých cyklech simulace

Následující graf (Obrázek 5.8) zobrazuje přínosy, které jsou získávány v jednotlivých cyklech simulace. Z grafu je patrné, že SC GA 40 mg generuje nepatrně menší přínos po celý časový horizont simulace (10let).



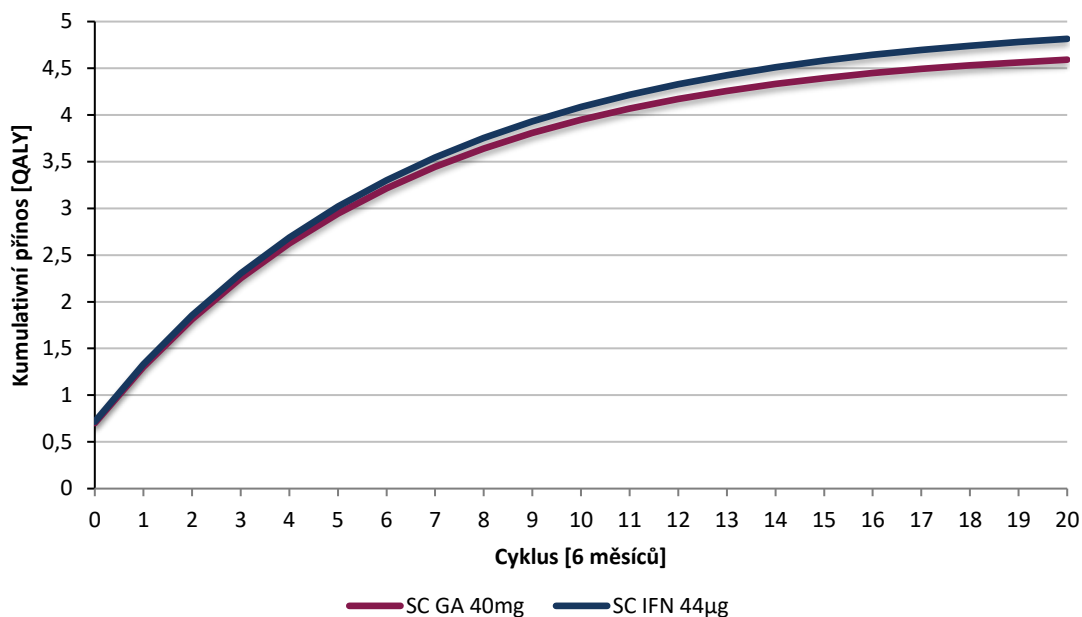
Obrázek 5.8: Přínosy (QALY) v jednotlivých cyklech simulace

Pro kalkulaci analýzy nákladů a užitku je nezbytné identifikovat kumulativní náklady, které jsou jedním z jejích vstupů. Následující graf (Obrázek 5.9) tyto náklady zobrazuje a potvrzuje velmi podobné náklady obou přístupů, což je způsobeno především tím, že náklady vznikající při akvizici DMT jsou téměř totožné (jediný rozdíl je již zmíněná titrace) a tvoří majoritní část nákladů celkových.



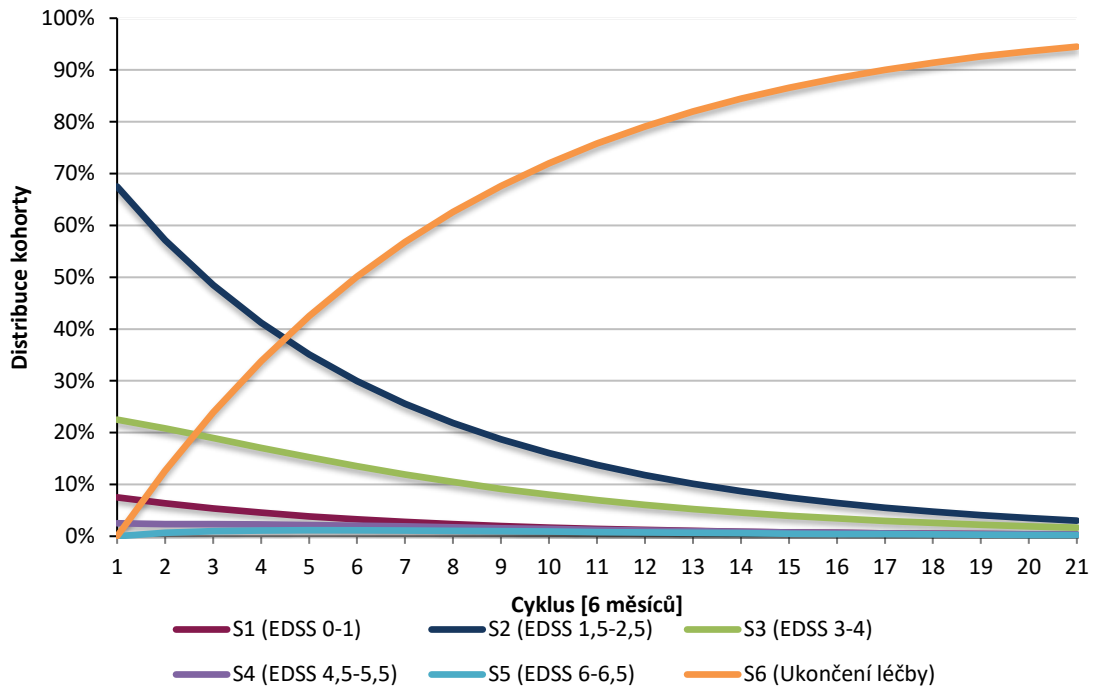
Obrázek 5.9: Kumulativní náklady

Kumulativní efekty léčby se oproti kumulativním nákladům napříč intervencemi liší výrazněji (Obrázek 5.10). Zpomalení růstu křivek vypovídá o zmenšení přínosu léčby po uběhnutí několika cyklů, což je způsobeno progresí onemocnění, která je spojena se zhoršením kvality života pacienta, tedy snížením utility. Dalším aspektem, proč dochází ke zploštění křivky je také fakt, že v terminálních cyklech simulace už je dané léčbě exponováno mnohem méně pacientů, kteří by mohli generovat přínos (či náklady, což je patrné i na grafu výše (Obrázek 5.9)).

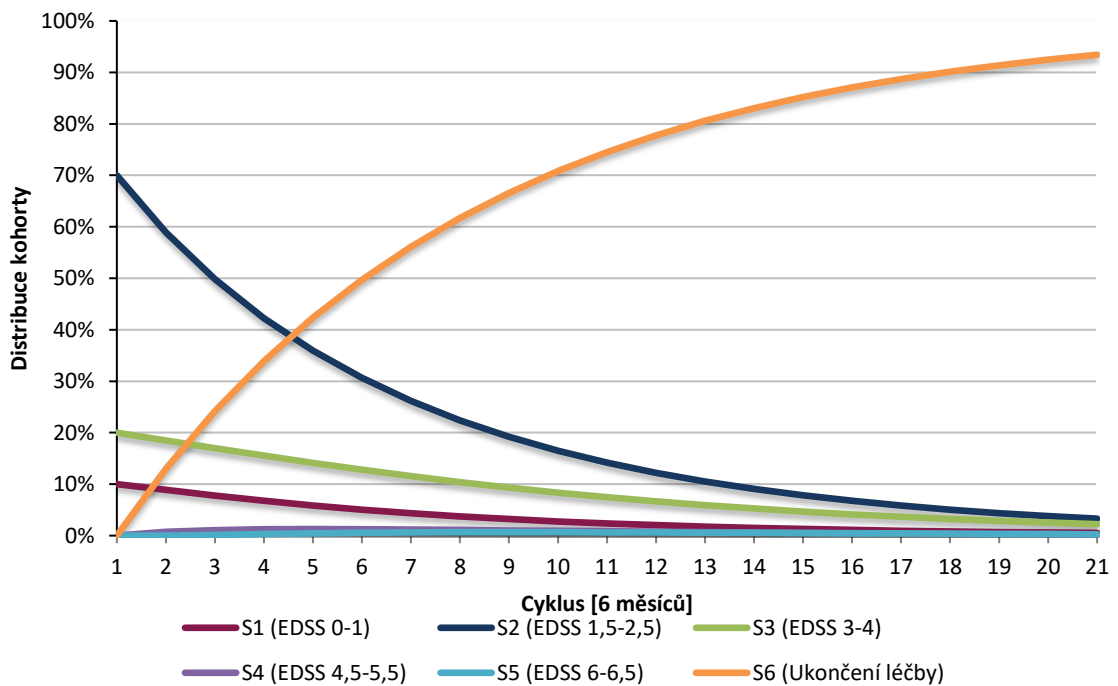


Obrázek 5.10: Kumulativní přínos (QALY)

Následující dva grafy (Obrázek 5.11, Obrázek 5.12) znázorňují vývoj distribuce pacientů napříč zdravotními stavy S1-S6. Pro každý léčebný přístup byl vygenerován samostatný graf, nicméně co se týče rozložení pacientů v jednotlivých stavech, tak lze pozorovat trendy, které jsou pro obě intervence společné. Stav S6, tedy stav terminální, oproti stavům ostatním zvyšuje počet pacientů při prodlužování uplynutého času od spuštění simulace. Oproti tomu zbylé stavy započínají simulaci s vyšším počtem pacientů a s plynoucím časem se tento počet snižuje. Grafy také zobrazují počáteční distribuci pacientů, kdy je patrné, že největší podíl kohorty započíná simulaci ve stavu S2, což je společné pro obě intervence, druhým nejvyšším stavem je stav S3.



Obrázek 5.11: Distribuce kohorty SC GA 40 mg napříč stavy v jednotlivých cyklech



Obrázek 5.12: Distribuce kohorty SC IFN 44 µg napříč stavy v jednotlivých cyklech

Na základě identifikovaných kumulativních nákladů a přínosů, lze vyjádřit nákladovou efektivitu srovnávaných přístupů. Hodnocená intervence (SC GA 40 mg) generuje nižší náklady, ale zároveň i nižší přínosy (QALY), což znamená, že pro

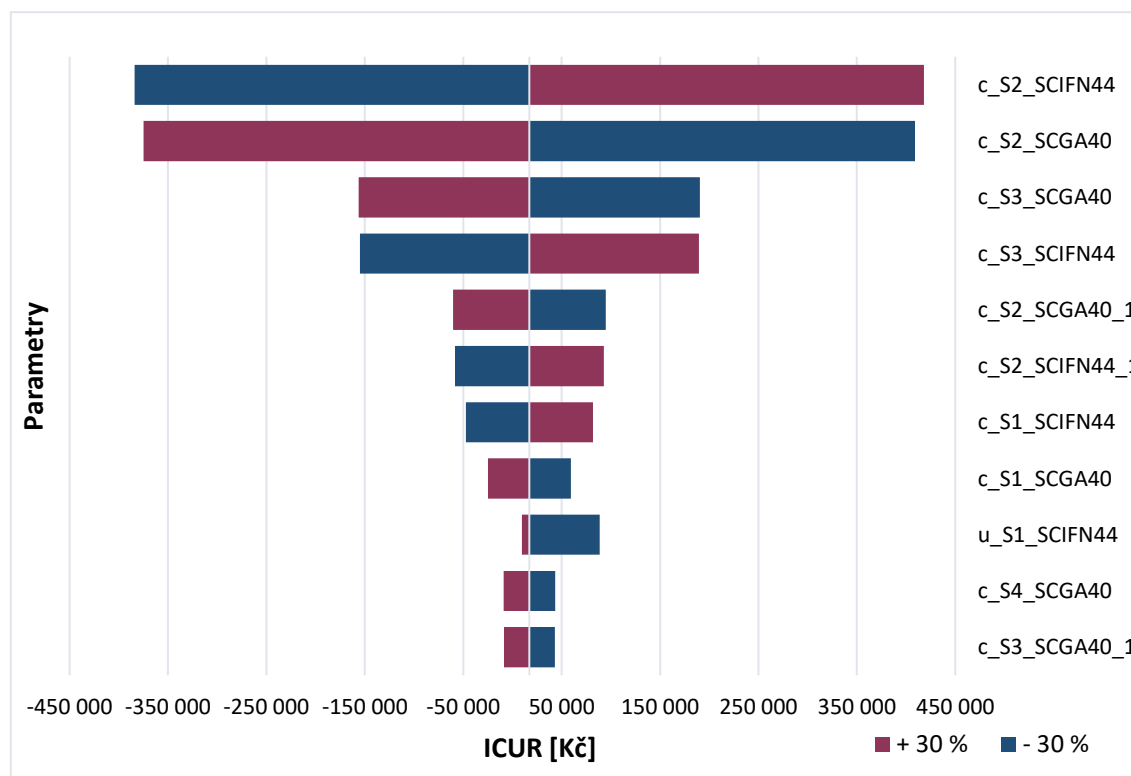
vyhodnocení, zda je intervence efektivní je nutné ICER/ICUR porovnat s WTP. Hodnocená intervence je stanovena jako nákladově neefektivní, vzhledem k velmi nízké hodnotě ICER a nižším vstupním nákladům a přínosům v porovnání s komparátorem. Poslední tabulka této podkapitoly (Tabulka 5.37) nese souhrnné údaje získané pomocí simulace v rozhraní vytvořeného Markovova modelu.

Tabulka 5.37: Souhrnný výstup Markovova modelu

	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	Nákladová efektivita (Kč)	ICUR (Kč)
SC GA 40 mg	582 246,96	4,59	126 801,18	17 172
SC IFN 44 µg	586 078,80	4,81	121 720,44	

5.4.9 Nejistota výsledků CUA

Nejistota výsledků modelování je vyjádřena pomocí jednocestné analýzy senzitivity. Bylo variováno se všemi vstupními parametry modelu a parametry, které měly největší dopad na výsledný ICUR jsou zobrazeny v následujícím grafu (Obrázek 5.13). Z grafického znázornění vyplývá, že nejznačnější vliv na výsledný ICUR(ICER) mají náklady, a to především náklady inkrementální vznikající ve stavech S1 až S3. Naopak nejmenší vliv na výsledný ICUR byl zaznamenán při variování s utilitami. Tornádo diagram v plném rozsahu je součástí příloh (Příloha C).



Obrázek 5.13: Tornádo diagram

Mimo variaci se vstupními hodnotami modelu byla také nastíněna situace, kdy by byl časový horizont modelování odlišný než 10 let. Pokud by došlo ke zkrácení časového horizontu na pět let, byla by výsledná hodnota ICUR -33 517 Kč, zatímco při prodloužení časového horizontu by došlo ke zvýšení výsledného na 31 159 Kč. Tudíž lze tvrdit, že při zkrácení časového horizontu modelu o 5 let dojde k nákladovému zefektivnění hodnocené intervence (Tabulka 5.38).

Tabulka 5.38: Vliv časového horizontu modelu na výsledek simulace

10 let (původní simulace)				
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	Nákladová efektivita (Kč)	ICUR (Kč)
SC GA 40 mg	583 762,75	4,59	127 131,29	17 320
SC IFN 44 µg	587 627,75	4,81	122 042,14	
5 let				
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	Nákladová efektivita (Kč)	ICUR (Kč)
SC GA 40 mg	494 257,78	4,09	120 915,62	-33 517
SC IFN 44 µg	498 760,47	3,95	126 163,57	
15 let				
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	Nákladová efektivita (Kč)	ICUR (Kč)
SC GA 40 mg	598 490,23	4,72	126 924,83	31 159
SC IFN 44 µg	606 601,06	4,98	121 914,84	

Součástí stanovení robustnosti CUA bylo také zahrnutí nezkorigovaných pravděpodobností, které jsou uvedeny v příloze B. Výsledkem této variace je ICUR v hodnotě -32 249 Kč (Tabulka 5.39), což při nižším přínosu a vyšších nákladech hodnocené intervence, shledává intervenci jako nákladově neefektivní (ve srovnání se SC IFN44 µg). Hodnocená intervence je shledána tzv. dominovanou.

Tabulka 5.39: Vliv korekce pravděpodobností přechodu

	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	Nákladová efektivita (Kč)	ICUR (Kč)
SC GA 40 mg	582 210,91	4,62	126 117,08	-32 249
SC IFN44 µg	576 940,48	4,78	120 702,41	

6 Diskuse

Hlavním cílem diplomové práce bylo provedení ekonomicko-klinického zhodnocení přístupů v léčbě roztroušené sklerózy. Pro dosažení tohoto cíle bylo nutné zmapovat současnou situaci terapie, a to jak lokálně, tak v zahraničí. Literární rešerše jasně identifikovala dnešní praxi v léčbě roztroušené sklerózy, která je realizována primárně podáváním imunomodulační léčby [4, 9, 14, 24]. V současnosti je na trhu několik druhů DMDs, které se liší jak účinností, tak bezpečnostním profilem, ale také například i dávkováním a je na klinickovi, aby zvolil tu neoptimálnější variantu pro konkrétního pacienta. [14].

V České republice je odhadovaná prevalence onemocnění na 170/100 000 obyvatel [84], v USA a Norsku toto číslo sahá až k 309/100 000, respektive k 335/100 000 obyvatel [50, 53]. Čím větší je počet zasažených pacientů, tím více roste ekonomická zátěž tohoto onemocnění, a ačkoliv prevalence v České republice nepatří k extrémně vysokým (jak je patrné ze srovnání s USA a Norskem), tak i přesto vznikají zdravotnímu systému značné náklady. Konkrétně za rok 2018 Všeobecná zdravotní pojišťovna publikovala zprávu, ve které zveřejnila náklady na terapii 16 166 pacientů diagnostikovaných RS, které činily 2,12 miliardy Kč [1]. Nákladům na léčbu roztroušené sklerózy se věnují autoři napříč celým světem [26, 28, 30, 34, 42, 45, 85]. Průměrné roční náklady na pacienta s roztroušenou sklerózou v České republice byly kalkulovány na 257 000 Kč (EDSS 0-3), 425 500 Kč (EDSS 4-6,5) a 489 000 Kč (EDSS 7-9), což potvrzuje, že s přibývajícím disabilitou narůstají náklady na terapii a včasné zahájení léčby je nejen přínos klinický, ale také ekonomický [13, 14, 26]. Náklady na diagnózu RS v podmínkách ČR se zabývala také Marešová et al., která ale kalkuluje pouze náklady přímé a nerozlišuje je dle tíže disability pacienta. Přímé roční náklady stanovuje na 4 838,1 € (v roce 2015). Pro představu o situaci v zahraničí, ačkoliv jsou nákladová data mezi státy nepřenositelná [56], si autorka dovoluje uvést odhad nákladů na DMT v USA, který pro rok 2022 činí \$100 000, což vychází ze 40% nárůstu nákladů na DMT mezi roky 2011 a 2015 [34]. Všechny zmíněné částky, ať už nižší v podobě nákladů na léčbu v ČR anebo extrémně vysoké náklady na DMT v USA, dokazují, že je léčba roztroušené sklerózy finančně velmi náročná. Finanční náročnost léčby vychází také z faktu, že většina pacientů onemocní již v produktivním věku, léčba je tedy dlouhodobá a rozvíjející se disability omezuje pacienta v průběhu pracovní produktivity. Havrdová et al. publikuje, že 67 % pacientů uvádí ovlivnění pracovní produktivity v důsledku roztroušené sklerózy [26]. Finanční zátěž a s časem se rozšiřující možnosti výběru DMDs, jsou pobídkou pro vytváření analýz nákladové efektivity, které identifikují, jak alokovat omezené peněžní zdroje ve zdravotnictví.

Výběr intervencí pro obě provedené nákladové analýzy vycházel především z jejich časté aplikace u pacientů v ČR, což potvrzuje jak praxe ve FN Plzeň, tak publikace Havrdové [26], která uvádí, že SC GA 40 mg je léčeno 12,1 % pacientů a SC IFN 44 µg je léčeno dokonce 16 % pacientů. Obě tato léčiva tedy patří k frekventovaněji předepisovaným DMDs na území ČR. Dalšími aspekty, které vedly k výběru těchto intervencí, byly stejné zařazení léků v rámci linií léčby a doporučení z praxe ve FN Plzeň, ze které pochází identifikované náhodné výběry pacientů léčených s RR RS. Náhodné výběry jsou popsány tabulkou 5.1. Velikost náhodných výběrů (n=40 pro každou intervenci) je jednou z limitací této práce, vzhledem k tomu, že především ve vyšších stupních EDSS docházelo k absenci informací, kvůli nízkému počtu pacientů. Navíc pokud pacient ve vyšším stupni EDSS vykazoval extrémnější pozorované hodnoty, tak došlo k jejich zkreslení. Alternativou k tomuto postupu by mohlo být například získání údajů z literatury, jako je tomu ve studii Kruntorádové [31], nicméně by pozbylo specifík, která byla identifikována v náhodných výběrech. Typické pro nákladové analýzy v oblasti roztroušené sklerózy je jejich multicentrické zpracování, aby tak došlo k získání dostatečného vzorku pacientů, jako je tomu v následujících studiích, kde se počet pacientů pohybuje ve stovkách až tisících, a to i v podmínkách ČR [26, 28, 30].

Analýza nákladové efektivity

Výsledky analýzy nákladové efektivity (CEA) plně závisí na vstupujících efektech (přínosech) a nákladech. Pro vyčíslení přínosů srovnávaných intervencí bylo využito metod MCDA, což dle zmapované literatury je aplikováno spíše na akademické půdě např. [86, 87]. Tento úsudek vznikl na základě toho, že žádná z identifikovaných studií nákladové efektivity [31, 32, 37–41, 47–49] tyto metody neaplikuje. Nicméně ačkoli nebyla nalezena studie, která by multikriteriální rozhodování aplikovala u hodnocení nákladové efektivity roztroušené sklerózy, tak v určitých situacích je MCDA velmi vhodné. Rogalewicz [58] doporučuje metody MCDA především v oblasti hodnocení zdravotních prostředků, také polemizuje, zda je optimální nahradit multikriteriálním rozhodováním celou analýzu nákladové efektivity, či pouze část zabývající se přínosy srovnávaných intervencí. Na základě konzultace s expertním týmem a možností poskytnutých softwarem iMed byla identifikována následující kritéria, která byla vyjádřena pomocí aritmetického průměru, který vstupoval do MCDA:

- změna EDSS (srovnání stupně EDSS na počátku a na konci léčby/výzkumu)
- setrvání na intervenci – perzistence
- roční míra relapsů (ARR)
- spotřeba léčivého přípravku solu-medrol
- tíže relapsu (lehký, střední, těžký)

Identifikovaná kritéria byla prioritizována členy expertního týmu, přičemž bylo jasné preferovaným kritériem ARR, následováno změnou EDSS. ARR hodnocených intervencí bylo vypočteno na 0,44 pro SC GA 40 mg a 0,32 pro SC IFN 44 µg, zde je možné, že

došlo ke zkreslení vzhledem k hodnotám, které publikuje Mikol et al. [88] na větším vzorku pacientů. ARR pro intervenci SC GA 20mg uvádí 0,29 (n=378) a pro SC IFN 44 µg ARR=0,30 (n=386). Roční míra relapsů je popsána také Kalinčíkem [75], a to hodnotami 0,39 (glatiramer acetát – bez specifiky, tudíž pravděpodobně 20 mg) a 0,42 (SC interferon beta-1a, také bez bližší specifikace). Výsledný přínos, založený na zmíněných kritériích MCDA je roven 0,24 pro SC GA 40 mg a 0,72 pro SC IFN 44 µg. Bohužel identifikované přínosy nelze komparovat vzhledem k atypické metodě jejich vyjádření, nicméně i bez komparace z postupu MCDA vyplývá jistá limitace. Identifikovanou limitací je absence záznamů o nežádoucích účincích srovnávaných intervencí, což je dle expertního názoru jedním z velmi důležitých kritérií a dle zkušeností z klinické praxe, by při jeho začlenění došlo ke snížení efektu SC IFN 44 µg a oproti tomu ke zvýšení efektu SC GA 40 mg. Hamidi et al. publikuje v přílohových materiálech CEA [89] relativní riziko spojené s nežádoucími účinky, kvůli kterým bylo nutné ukončit léčbu. Pro SC GA 40 mg bylo toto relativní riziko bylo vyčísleno 2,5, zatímco pro SC IFN 44µm je hodnota vyšší, a to 5,32 (ve srovnání s placebo), což potvrzuje klinický odhad z praxe odborníků ve FN Plzeň.

Náklady vstupující do CEA vycházejí z výkonů a ceny léčiv, které byly zaznamenány v softwaru iMed. Do kalkulace vstupují pouze náklady přímé z perspektivy plátce, která je nejčastější perspektivou v identifikovaných studiích [31, 32, 40, 41] pro vytváření CEA. Vzhledem k charakteru zahrnutých nákladů, lze tyto náklady komparovat se studií Marešové [30], která se taktéž zabývala přímými náklady. Roční náklady na pacienta se dle Marešové rovnají 4838,1 € (rok 2015), což je při průměrném měnovém kurzu roku 2015 přibližně 132 000 Kč (1 €=27,3 Kč). Tato hodnota je nižší než částky, které byly spočteny v rámci této práce a činí 176 933 Kč pro SC GA 40 mg, 175 836 Kč pro SC IFN 44µm. Vyšší částky identifikované v této práci, jsou pravděpodobně způsobeny především faktem, že všichni pacienti v době sledování užívali DMT, čemuž tak nebylo ve studii Marešové, navíc Marešová identifikuje mnohem nižší náklady na dispenzarizaci pacientů. Naopak vyšších přímých nákladů než autorka této práce dosáhla při analýze nákladů Havrdová [26], která ale vychází z úhradových částek před jejich změnou, která proběhla v roce 2021, a rozdíly tedy mohou být spojené především s tímto faktem (úhrada byla snížena z 18 061 Kč na 12 725 Kč).

Výsledek CEA je prezentován hodnotou ICER, která je rovna -2 229 Kč. V důsledku vyšších nákladů (o 1 070 Kč) a nižších přínosů (o 0,48) hodnocené intervence (SC GA 40 mg), lze tuto intervenci ve srovnání s komparátorem (SC IFN 44 µg) považovat za nákladově neefektivní, dokonce ji lze nazvat jako intervenci dominovanou. Z analyzovaných publikací velmi často vycházely srovnávané intervence jako nákladově neefektivní, a to v důsledku komparace s léčbou symptomatickou, přičemž ačkoli byly publikace prezentovány jako CEA, tak přínosy hodnotily v utilitách [38, 40, 47, 48]. Oproti tomu Giovannoni et al. [49] srovnává léčbu GA s neléčenou populací a sledává intervenci jako nákladově efektivní (časový horizont 50 let). Zimmermann et al. [41]

srovnává všechny dostupné léky na trhu USA (k roku 2017) a při zahrnutí čistě jen nákladů na DMT se oproti GA 20 mg jeví efektivnější SC IFN 44 µg vzhledem k nižším nákladům a totožné utilitě.

Pro ověření robustnosti výsledků byla provedena analýza senzitivity, ve které byl evaluován dopad proběhlé změny úhrady srovnávaných DMDs, dále dopad započítání titrace SC IFN 44 µg a pro finální ověření stability výsledků byla aplikována jednocestná analýza senzitivity +/- 30 %. Většina variací, které byly provedeny v rámci citlivostní analýzy nepoznamenaly výslednou interpretaci výsledku CEA. Jediné možné změny při interpretaci výsledků OWSA by mohly nastat, pokud by byla WTP za přínos, který byl stanoven prostřednictvím MCDA, menší než ICER vycházející z analýzy senzitivity při zásahu do výše nákladů – snížení SC GA 40 mg o 30 % anebo zvýšení nákladů o 30 % intervence SC IFN 44 µg (výsledný ICER byl 108 354 Kč, respektive 107 685 Kč). Nicméně situace, ve které by mělo dojít pouze ke snížení nákladů GA nebo zvýšení nákladů IFN je velmi nepravděpodobná, vzhledem k tomu, že oba léky patří do stejné úhradové skupiny [73, 77]. Jak vyplývá i z citlivostní analýzy provedené v rámci této CEA, tak obecně mají na výsledky ICER velký vliv náklady na DMT, což vychází i ze studie Kruntorádové [31].

Analýza nákladů a užítku

Analýza nákladů a užítku byla realizována prostřednictvím Markovova modelu v programu TreeAge Pro Healthcare. Tento způsob získání výstupů byl vybrán na základě frekventovaného užití Markovových modelů v analyzované literatuře [31, 38–41, 44, 46, 47, 49]. Zvolenou perspektivou byla opět perspektiva plátce, stejně jako v případě CEA. Délka cyklu a časový horizont simulace byl odvozen jak z vývoje onemocnění náhodných výběrů, tak na základě publikací, ačkoli se délka cyklu i časový horizont modelu lišily napříč jednotlivými studii. Poměrně často byla délka cyklu zvolena na 1 rok [31, 39, 40], nicméně se nejedná o pravidlo. Délka cyklu v publikovaných studiích byla nastavena i na 1 měsíc [38], ale také např. na 3 roky [47]. Pro tento model byl zvolen cyklus o délce 6 měsíců. Časový horizont se v identifikovaných publikacích pohyboval mezi 1 rokem [37] až tzv. „lifetime“ [38], kdy byl model simulován na období celého života pacienta. Autorka se pokusila zvolit časový horizont takový, který by byl v souladu s hodnocenými intervencemi. Nebylo tedy vhodné aplikovat celoživotní horizont, vzhledem k tomu, že hodnocené intervence nejsou užívány po tak dlouhé období, což vychází z informací náhodných výběrů, a zároveň byla snaha, aby byl horizont dostatečně dlouhý, pro získání kýžených informací.

Zdravotní stavy modelu byly vytvořeny na základě stupňů EDSS, které byly sdruženy do skupin po 1,5 stupni EDSS, vyjímaje posledního stavu, který je charakterizován pouze rozmezím 6-6,5 EDSS, vzhledem k přerušení léčby sledovanými intervencemi v případě vyššího EDSS než je hodnota 6,5 [4]. Toto sdružování EDSS hodnot do stavů bylo použito také v dalších farmakoekonomických modelech léčby RS

[38, 39, 41, 47]. Pravděpodobnosti, kterými se řídil přechod jedinců kohorty mezi jednotlivými stavy, byly získány z náhodných výběrů pacientů s RR RS, pomocí identifikace četností sledovaných jevů. V důsledku malých náhodných výběrů, sloužících jako zdroj vstupních informací pro takto rozsáhlý model, nastal problém s absencí některých pravděpodobností, a to zejména ve vyšších stupních EDSS, kde bylo nutné pravděpodobnosti zkorigovat dle expertního názoru, aby tak nedošlo k vyloučení některých variant prostupu pacienta skrze model, ačkoli v praxi by možnost takového průchodu byla naprosto reálnou. Možný ekonomicko-klinický dopad původních (nekorigovaných) pravděpodobností je zhodnocen v rámci citlivostní analýzy.

Vstupní náklady Markovova modelu jsou zobrazeny v tabulce 5.33 a 5.34. V rámci simulace bylo využito funkce TreeAge Pro Healthcare, která umožňuje rozlišit iniciační a přechodové náklady, mimo náklady inkrementální. Pomocí iniciačních nákladů byly vyjádřeny počáteční rozdíly ve finanční zátěži onemocnění, byla zahrnuta titrace SC IFN 44 µg, která náklady snižuje a na rozdíl od nákladů inkrementálních byl započítán edukační pohovor, který je možný vykázat pouze při zahájení léčby. Utility jednotlivých stavů byly odvozeny z EDSS, na základě publikace Havrdové, která hodnoty kvality života získala prostřednictvím dotazníku EQ-5D (value set z UK) [26], což je zobrazeno na obrázku 5.5. Odvození utility ze stupně EDSS bylo použito také v těchto studiích [40, 43, 47]. Náklady i utility modelu byly diskontovány a to 3 %. Tuto diskontní míru aplikují i Seward et al. a Bell et al. [38, 40], a navíc je tato diskontní míra v souladu s doporučeními ČFES [56]. Oproti tomu např. Kruntorádová [31] diskontaci neaplikuje s odůvodněním, že 5 let je krátký časový horizont. Naopak např. Nuijten et al. neaplikuje diskontaci u přínosů, ale volí 6% diskontaci nákladů.

Výstupy modelu jsou prezentovány v grafech (Obrázek 5.6-5.12). Již z grafického znázornění je patrné, že preferovanou intervencí je SC IFN 44 µg. Obrázek 5.6 zobrazuje persistenci pacientů v hodnocených přístupech léčby, přičemž počáteční vývoj křivek je velmi podobný a s přibývajícím cykly dochází k vytváření rozdílu v neprospěch hodnocené intervence. Tento jev odporuje předpokladu, že v případě užívání IFN dochází k četnějším nežádoucím účinkům [43], na druhou stranu, i přestože jsou nežádoucí účinky frekventovanější, tak to nemusí znamenat, že jsou i závažnější, a je tedy vždy nutné přistoupit k ukončení léčby danou DMD. Co se týče kumulativních nákladů, které jsou zobrazeny na obrázku 5.9, tak z analýzy vyplývá, že se jedná o velmi podobné částky, které se ve výsledku liší o jen 3 831,84 Kč, což je dle autorky zanedbatelná částka v horizontu 10 let. Vyjádřený kumulativní přínos (Obrázek 5.10), znázorňuje plynule rostoucí přínos obou intervencí, nicméně růst SC IFN 44 µg je výraznější, z čehož plyne i výsledná vyšší hodnota QALY získaná tímto léčebným přístupem. Výsledné celkové náklady v horizontu 10 let byly spočteny na 582 246,96 Kč (SC GA 40 mg), pro komparátora 586 078,80 Kč. Hodnoty celkových přínosů získaných za období simulace se rovnají 4,59 QALY (SC GA 40 mg), respektive 4,81 (komparátor). Hlavním výstupem CUA je ICUR rovnající se 17 171,79 Kč. Nižší náklady a přínosy hodnocené intervence,

začleňují hodnoty ICUR do levého dolního kvadrantu *incremental cost-utility plane*. V tomto kvadrantu lze hodnocenou intervenci vnímat jako nákladově efektivní i neefektivní, záleží na hranici WTP. V ČR je předpokládanou hranicí WTP/QALY přibližně trojnásobek HDP/obyvatel (hodnota HDP/obyvatel v ČR ve 4. čtvrtletí je přibližně 530 000 Kč[90]) [91]. Na základě hodnoty ICUR a WTP je tedy možné považovat SC GA 40 mg za nákladově neefektivní, a to ve srovnání s SC IFN 44 µg. Pokud je hodnocená intervence ve zmíněném levém dolním kvadrantu, tak je hodnotou ICER/ICUR prezentována spíše úspora za ztrátu QALY, namísto klasické interpretace, kdy je ICER vnímán jako náklady na získané QALY[56]. Bohužel nejsou dostupné studie, které by se zabývaly přímým srovnáním sledovaných intervencí, nicméně Hamidi et al. [89] uvádí, že výsledky pro SC GA 40 mg, budou pravděpodobně velmi podobné jako výsledky pro SC GA 20 mg, což je léčivo, které je součástí analýzy provedené těmito autory. Na základě tohoto tvrzení, lze z modelu (časový horizont 20 let, délka cyklu 1 rok), který Hamidi et al. vytvořili, vyvodit, že léčba pomocí GA je nákladově efektivní ve srovnání s SC IFN 44 µg, což je v rozporu s výsledkem CUA i citlivostní analýzy hodnotící prodloužení časového horizontu modelování na 15 let, které uvádí autorka.

V rámci CUA byla modelována také analýza senzitivity, konkrétně jednocestná analýza sensitivity (+/- 30 %), ve které byly měněny jednotlivé vstupy modelu (Příloha C). Dle očekávání největší vliv na výsledek CUA měly náklady vznikající ve stavu S2 a S3 (napříč intervencemi), což je pravděpodobně zapříčiněno tím, že v těchto stavech se během simulace nacházelo nejvíce pacientů. Značný vliv nákladům na DMT přisuzuje také Kruntorádová [31]. Nicméně je nutné kriticky podotknout, že některé změny vyplývající z OWSA jsou v praxi vysoce nepravděpodobné. V rámci analýzy sensitivity bylo také zkoumáno, jaký vliv má na výsledný ICUR nastavený časový horizont studie. Délka simulace byla pozměněna na 5 a 15 let, což výsledky ovlivnilo následujícím způsobem: při 5leté simulaci byl výsledný ICUR -33 517 Kč, což způsobilo změnu i ve výsledné interpretaci – hodnocená intervence byla shledána nákladově efektivní. V souvislosti se zohledněním průměrné délky setrvání pacientů na intervenci (zdroj: náhodné výběry), lze variantu s 5letým časovým horizontem považovat za velmi zajímavou a rozhodně by neměla být přehlížena, právě kvůli kratší vypovídající hodnotě simulace. Při změně časového horizontu na 15 let byl výsledný ICUR roven 31 159 Kč, přičemž je dosaženo méně přínosů, ale zároveň dochází k menší spotřebě nákladů u hodnocené intervence – hodnocený přístup zůstává nákladově neefektivní, jak tomu bylo již při základním časovém horizontu 10 let. Citlivostní analýza také zohledňuje fakt, že výsledné pravděpodobnosti, které figurují v modelu bylo nutné zkorigovat. Analýza senzitivity tedy vyjadřuje výsledky, kterých by bylo dosaženo bez korekce hodnot dle expertního názoru. V důsledku ponechání původních hodnot pravděpodobností přechodu (Příloha B), byl SC GA 40 mg vyhodnocen jako dominovaná intervence, jeho náklady jsou tedy vyšší a přínosy nižší, než jak je tomu o u zvoleného komparátora. Tohoto

výsledku bylo dosaženo i v CEA, která je součástí této práce, což jen ověřuje, že pro kalkulaci byla použita stejná zdrojová data.

7 Závěr

Tato diplomová práce se věnuje ekonomicko-klinickému srovnání léčebných přístupů RS, konkrétně RR RS. Na základě literární rešerše, která je jedním z dílčích cílů práce, byly identifikovány srovnávané intervence, kterými jsou SC GA 40 mg a SC IFN 44 µg.

Hlavní i dílčí cíle práce byly naplněny. Došlo k zmapování problematiky onemocnění RS, v návaznosti na což byla provedena rešerše publikací zaměřených na nákladovou efektivitu léčby RS, z čehož vyplynuly intervence určené k ekonomicko-klinickému srovnání v rámci praktické části práce. Dále byl získán náhodný výběr pro každou z jmenovaných intervencí, který pochází z FN Plzeň a slouží jako zdrojový soubor pro provedené nákladové analýzy.

Provedení CEA, bylo podmíněno sestavením expertního týmu, který se angažoval při vyčíslení efektů během postupů multikriteriálního rozhodování. Výsledný přínos vstupující do CEA byl shledán mnohem vyšší u komparátora, což mohlo být způsobeno absencí informací o vedlejších účincích léčby, které jsou mnohem závažnější u SC IFN 44 µg. V důsledku téměř totožných ročních nákladů na léčbu, byl hodnocený přístup shledán dominovaným. Nákladová neefektivita byla potvrzena i citlivostní analýzou, kdy byl v naprosté většině získán totožný výstup – nákladově neefektivní. Analýza nákladů a užítku byla realizována prostřednictvím Markovových modelů a potvrdila výsledky CEA, tedy shledání, že je hodnocená intervence nákladově neefektivní (při srovnání s SC IFN 44 µg). Při testování robustnosti CUA bylo dosaženo zajímavého výsledku při zkrácení časového horizontu modelu na 5 let, kdy byl hodnocený přístup nákladově efektivní.

Praktická část diplomové práce vedla k výše popsaným výsledkům, které ale byly zatíženy malým zdrojovým souborem pacientů, což snižuje celkovou váhu výsledků výstupů. Z tohoto důvodu by bylo velmi zajímavé provést studii obdobného charakteru, ale multicentrického rázu, což by zvýšilo validitu výsledků a jejich následnou aplikaci do klinické praxe.

Seznam použité literatury

- [1] TICHÝ, Oldřich. *Péče o pacienta s roztroušenou sklerózou stála loni VZP v průměru 131 tisíc. Přibývá biologické léčby* [online]. [accessed. 2019-05-23]. Available at: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/pece-o-pacienta-s-roztrousenou-sklerozou-stala-loni-vzp-v-prumeru-131-tisic-pribyva-biologicke-lechy>
- [2] MUDR MARTIN VALIŠ, Doc and MUDr LF ZBYŠEK PAVELEK NEUROLOGICKÁ KLINIKA FN HRADEC KRÁLOVÉ. *Roztroušená skleróza pro praxi*. Praha: Maxdorf, 2018. ISBN 978-80-7345-573-6.
- [3] HAVRDOVA, Eva, J BLAHOVA DUSANKOVA and Piřha JIŘÍ. *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá fronta a.s., 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.
- [4] HAVRDOVÁ, Eva Kubala and PIŘHA JIŘÍ. *Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejich oširšého spektra, verze 2.0*. 2020.
- [5] LUBLIN, Fred D. and Stephen C. REINGOLD. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey* [online]. B.m.: Lippincott Williams and Wilkins. 1996 [accessed. 2021-04-30]. ISSN 00283878. Available at: doi:10.1212/WNL.46.4.907
- [6] LUBLIN, F. D., S. C. REINGOLD, J. A. COHEN, G. R. CUTTER, P. S. SORENSEN, A. J. THOMPSON, J. S. WOLINSKY, L. J. BALCER, B. BANWELL, F. BARKHOF, B. BEBO, P. A. CALABRESI, M. CLANET, G. COMI, R. J. FOX, M. S. FREEDMAN, A. D. GOODMAN, M. INGLESE, L. KAPPOS, B. C. KIESEIER, J. A. LINCOLN, C. LUBETZKI, A. E. MILLER, X. MONTALBAN, P. W. O'CONNOR, J. PETKAU, C. POZZILLI, R. A. RUDICK, M. P. SORMANI, O. STUVE, E. WAUBANT and C. H. POLMAN. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* [online]. 2014, **83**(3), 278–286 [accessed. 2019-05-01]. ISSN 0028-3878. Available at: doi:10.1212/WNL.0000000000000560
- [7] KURTZKE, John F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983, **Nov**;33(11), 1444–52.
- [8] DUFEK, Mudr Michal and L F MU. Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv . Kurtzkeho škála. 2011, **12**, 2–3.
- [9] PETERKA, Marek. *Nová éra léčby roztroušené sklerózy* [online]. 2019 [accessed. 2021-04-30]. Available at: www.solen.sk
- [10] RAE-GRANT, Alex and Daniel ONTANEDA. Management of acute exacerbations in multiple sclerosis. *Annals of Indian Academy of Neurology* [online]. 2009, **12**(4), 264 [accessed. 2019-05-01]. ISSN 0972-2327. Available at: doi:10.4103/0972-2327.58283
- [11] KRASULOVÁ, Eva. Evaluation of multiple sclerosis treatment efficacy in 21st century. *Neurologie pro praxi* [online]. 2019, **20**(4), 282–286 [accessed. 2021-04-03]. ISSN 12131814. Available at: doi:10.36290/neu.2019.129
- [12] HRADÍLEK, Pavel. NEDA-4 concept as a treatment outcome in multiple sclerosis patients. *Neurologie pro praxi* [online]. 2016, **17**(3), 104–107 [accessed. 2021-04-03]. ISSN 12131814. Available at: doi:10.36290/neu.2016.035
- [13] PIŘHA, Mudr Jiří. Strategie zahájení léčby roztroušené sklerózy. 2016, **17**(4), 236–239.
- [14] PETERKA, Marek. Escalation vs. induction therapy in multiple sclerosis. *Neurologie pro praxi* [online]. 2017, **18**(4), 256–260 [accessed. 2021-04-03].

ISSN 12131814. Available at: doi:10.36290/neu.2017.095

- [15] RUGGIERI, Serena, Simona PONTECORVO, Carla TORTORELLA and Claudio GASPERINI. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* [online]. 2018, **3**(1), 1–12. ISSN 2056-6115. Available at: doi:10.1186/s40893-018-0037-7
- [16] AMPAPA, Mudr Radek. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. 2017, 372–376.
- [17] CRAYTON, Heidi J. and Howard S. ROSSMAN. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. *Clinical Therapeutics* [online]. 2006, **28**(4), 445–460. ISSN 01492918. Available at: doi:10.1016/j.clinthera.2006.04.005
- [18] VACHOVÁ, Marta, Jana DUŠÁNKOVÁ and Libor ZÁMEČNÍK. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2008, **9**(4), 226–231. ISSN 1234-5678.
- [19] OECD. *Health spending* [online]. 2019. Available at: <https://data.oecd.org/healthres/health-spending.htm>
- [20] GLADKIJ, Ivan. *Management ve zdravotnictví*. Brno: Computer Press, 2003. ISBN 80-7226-966-8.
- [21] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ. *zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů* [online]. B.m.: Ministerstvo zdravotnictví. 1997. Available at: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>
- [22] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ. *428/2020 Sb. Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2021* [online]. 2020 [accessed. 2021-04-03]. Available at: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2020-428>
- [23] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ. *Narizení vlády č. 307/2012 Sb., o místní a časové dostupnosti zdravotních služeb* [online]. 2012. Available at: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2012-307>
- [24] DUFEK, Michal. Léčba roztroušené sklerózy v České republice - možnosti a realita. *Neurologia pre prax*. 2014, **15**(1), 27–30.
- [25] RSKOMPAS. *RS Kompas - roztroušená skleróza - příznaky, rady, zkušenosti: Poradna sociální pomoci* [online]. [accessed. 2021-04-03]. Available at: <http://www.rskompas.cz/poradna-socialni-pomoci/>
- [26] HAVRDOVA, Eva, Gisela KOBELT, Jenny BERG, Daniela CAPSA, Mia GANNEDAHL, Tomáš DOLEŽAL and EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2017, **23**(2_suppl), 41–52 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 1352-4585. Available at: doi:10.1177/1352458517708117
- [27] KOBELT, Gisela, Jennifer ERIKSSON, Glenn PHILLIPS and Jenny BERG. The burden of multiple sclerosis 2015: Methods of data collection, assessment and analysis of costs, quality of life and symptoms. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2017, **23**(2_suppl), 4–16. ISSN 14770970. Available at: doi:10.1177/1352458517708097
- [28] BLAHOVA DUSANKOVA, J, T KALINCIK, T DOLEZAL, G KOBELT and E HAVRDOVA. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2012, **18**(5), 662–668 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 1352-4585. Available at: doi:10.1177/1352458511424422

- [29] KOBELT, Gisela, Linus JÖNSSON, Miluse PAVELCOVA and Eva Kubala HAVRDOVÁ. Real-Life Outcome in Multiple Sclerosis in the Czech Republic. *Multiple Sclerosis International* [online]. 2019, **2019**, 1–8. ISSN 2090-2654. Available at: doi:10.1155/2019/7290285
- [30] MARESOVA, Petra, Martin VALIS, Michal NOVOTNY, Zbyšek PAVELEK and Kamil KUČA. The direct costs of multiple sclerosis—study in the Czech Republic. *Neurological Sciences* [online]. 2018, **39**(12), 2115–2121. ISSN 15903478. Available at: doi:10.1007/s10072-018-3551-7
- [31] KRUNTORÁDOVÁ, Klára, Jiří KLIMEŠ and Tomáš DOLEŽAL. Interferony- β v léčbě roztroušené sklerózy. *Farmakoterapie*. 2014.
- [32] DOLEZEL, J., E.K. HAVRDOVA, D. SKALICKY and M. POUR. Cost-Effectiveness of Ocrelizumab Compared To Fingolimod or Dmf in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Czech Republic. *Value in Health* [online]. 2019, **22**(May), S282. ISSN 10983015. Available at: doi:10.1016/j.jval.2019.04.1341
- [33] GRISHKO, Anna. *Farmakoekonomická analýza roztroušené sklerózy v České republice* [online]. B.m., 2017 [accessed. 2021-04-03]. Vysoká škola ekonomická v Praze. Available at: https://vskp.vse.cz/70770_farmakoekonomicka_analyza_roztrousene_sklerozy_vceske_republice
- [34] KIM, Youngran, Trudy Millard KRAUSE, Philip BLUM and Léorah FREEMAN. Disease modifying therapies continue to drive up health care cost among individuals with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* [online]. 2019, **30**(February), 69–75. ISSN 22110356. Available at: doi:10.1016/j.msard.2019.02.006
- [35] HARTUNG, Daniel M. Health economics of disease-modifying therapy for multiple sclerosis in the United States. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [online]. 2021, **14**, 1–9. ISSN 17562864. Available at: doi:10.1177/1756286420987031
- [36] NICHOLAS, Jacqueline, Huanxue ZHOU and Chinmay DESHPANDE. Annual Cost Burden by Level of Relapse Severity in Patients with Multiple Sclerosis. *Advances in Therapy* [online]. 2021, **38**(1), 758–771. ISSN 18658652. Available at: doi:10.1007/s12325-020-01570-0
- [37] DASHPUTRE, Ankur A., Khalid M. KAMAL and Gauri PAWAR. Cost-effectiveness of peginterferon beta-1a and alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* [online]. 2017, **23**(6), 666–676. ISSN 23761032. Available at: doi:10.18553/jmcp.2017.23.6.666
- [38] BELL, Christopher, Jonathan GRAHAM, Stephanie EARNSHAW, Merrikay OLEEN-BURKEY, Jane CASTELLI-HALEY and Kenneth JOHNSON. Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A Markov model based on long-term clinical data. *Journal of Managed Care Pharmacy* [online]. 2007, **13**(3), 245–261. ISSN 10834087. Available at: doi:10.18553/jmcp.2007.13.3.245
- [39] HERNANDEZ, Luis, Shien GUO, Elizabeth KINTER and Monica FAY. Cost-effectiveness analysis of peginterferon beta-1a compared with interferon beta-1a and glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in the United States. *Journal of Medical Economics* [online]. 2016, **19**(7), 684–695. ISSN 1941837X. Available at: doi:10.3111/13696998.2016.1157080
- [40] SAWARD, Asel Bin, Enrique SEAANE-VAZQUEZ, Rosa RODRIGUEZ-MONGUIO and Fatema TURKISTANI. Cost – effectiveness of different strategies for treatment relapsing-remitting multiple sclerosis. *Future Medicine*. 2017.
- [41] ZIMMERMANN, Marita, Elizabeth BROUWER, Jeffrey A. TICE, Matt

- SEIDNER, Anne M. LOOS, Shanshan LIU, Richard H. CHAPMAN, Varun KUMAR and Josh J. CARLSON. Disease-Modifying Therapies for Relapsing–Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Cost-Utility Analysis. *CNS Drugs* [online]. 2018, **32**(12), 1145–1157. ISSN 11791934. Available at: doi:10.1007/s40263-018-0566-9
- [42] SVENDSEN, B., K.-M. MYHR, H. NYLAND and J. H. AARSETH. The cost of multiple sclerosis in Norway. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2012, **13**(1), 81–91 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 1618-7598. Available at: doi:10.1007/s10198-010-0286-7
- [43] HAMIDI, Vida, Elisabeth COUTO, Tove RINGERIKE and Marianne KLEMP. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine Research* [online]. 2018, **10**(2), 88–105. ISSN 1918-3003. Available at: doi:10.14740/jocmr3168w
- [44] HAGEN, G, Lund UH, A FRETHEIM and Hamidi V. *Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. A health economic evaluation* [online]. 2019. ISBN 9788284060187. Available at: <https://www.fhi.no/en/publ/2019/Disease-modifying-treatments-for-relapsing-remitting-multiple-sclerosis/>
- [45] THOMPSON, Alan, Gisela KOBELT, Jenny BERG, Daniela CAPSA, Jennifer ERIKSSON, David MILLER and EUROPEAN MULTIPLE SCLEROSIS PLATFORM. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for the United Kingdom. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2017, **23**(2_suppl), 204–216 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 1352-4585. Available at: doi:10.1177/1352458517708687
- [46] MARUSZCZAK, Maciej J., Stephen M. MONTGOMERY, Matthew J.S. GRIFFITHS, Niklas BERGVALL and Nicholas ADLARD. Cost-utility of fingolimod compared with dimethyl fumarate in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in England. *Journal of Medical Economics* [online]. 2015, **18**(11), 874–885. ISSN 1941837X. Available at: doi:10.3111/13696998.2015.1056794
- [47] NUIJTEN, M. J.C. and J. HUTTON. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: A markov process analysis. *Value in Health* [online]. 2002, **5**(1), 44–54. ISSN 10983015. Available at: doi:10.1046/j.1524-4733.2002.51052.x
- [48] CHILCOTT, Jim, Chris MCCABE, Paul TAPPENDEN, Anthony O’HAGAN, Nicola J. COOPER, Keith ABRAMS and Karl CLAXTON. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *British Medical Journal* [online]. 2003, **326**(7388), 522–525. ISSN 09598146. Available at: doi:10.1136/bmj.39155.488704.be
- [49] GIOVANNONI, G., P. A. BREX, D. DHIRAJ, J. FULLARTON, M. FREDDI, B. RODGERS-GRAY and K. SCHMIERER. Glatiramer acetate as a clinically and cost-effective treatment of relapsing multiple sclerosis over 10 years of use within the National Health Service: Final results from the UK Risk Sharing Scheme. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical* [online]. 2019, **5**(4). ISSN 20552173. Available at: doi:10.1177/2055217319893103
- [50] WALLIN, Mitchell T, William J CULPEPPER, Jonathan D CAMPBELL, Lorene M NELSON, Annette LANGER-GOULD, Ruth Ann MARRIE, Gary R CUTTER, Wendy E KAYE, Laurie WAGNER, Helen TREMLETT, Stephen L BUKA, Piyameth DILOKTHORNSAKUL, Barbara TOPOL, Lie H CHEN, Nicholas G LARROCCA and US MULTIPLE SCLEROSIS PREVALENCE WORKGROUP. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology* [online]. 2019, **92**(10), e1029–e1040 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 1526-632X. Available

at: doi:10.1212/WNL.00000000000007035

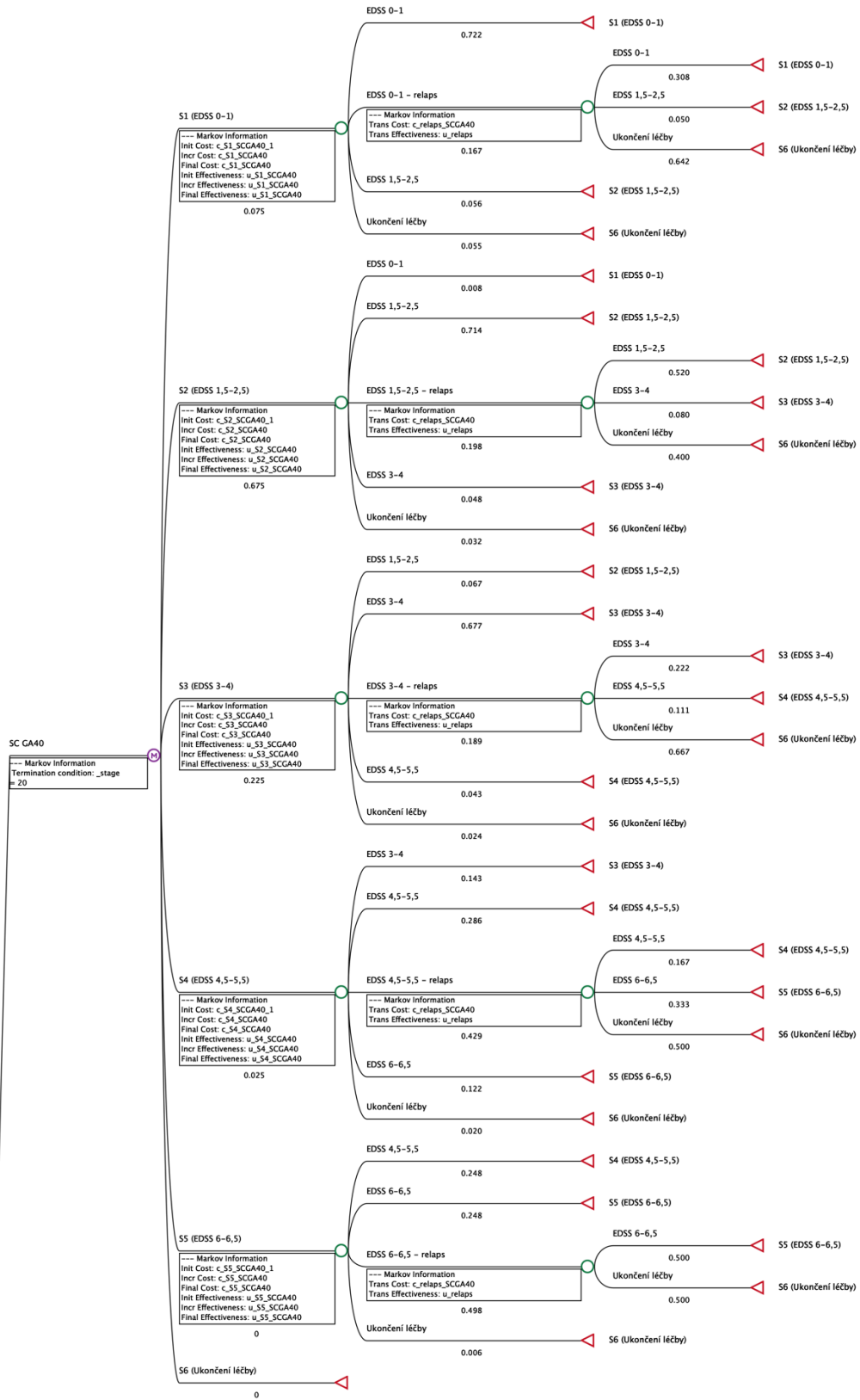
- [51] DILOKTHORNSAKUL, Piyameth, Robert J. VALUCK, Kavita V. NAIR, John R. CORBOY, Richard R. ALLEN and Jonathan D. CAMPBELL. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology* [online]. 2016, **86**(11), 1014–1021 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 0028-3878. Available at: doi:10.1212/WNL.00000000000002469
- [52] BERG-HANSEN, P, SM MOEN, HF HARBO and EG CELIUS. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2014, **20**(13), 1780–1782 [accessed. 2019-05-24]. ISSN 1352-4585. Available at: doi:10.1177/1352458514525871
- [53] WILLUMSEN, Johannes Sverre, Jan Harald AARSETH, Kjell Morten MYHR and Rune MIDGARD. High incidence and prevalence of MS in Møre and Romsdal County, Norway, 1950-2018. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation* [online]. 2020, **7**(3). ISSN 23327812. Available at: doi:10.1212/NXI.0000000000000713
- [54] BEZZINI, Daiana and Mario A. BATTAGLIA. Multiple sclerosis epidemiology in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology* [online]. 2017, **958**, 141–159. ISSN 22148019. Available at: doi:10.1007/978-3-319-47861-6_9
- [55] ORME, Michelle, John KERRIGAN, David TYAS, Nicola RUSSELL and Richard NIXON. The effect of disease, functional status, and relapses on the utility of people with multiple sclerosis in the UK. *Value in Health* [online]. 2007, **10**(1), 54–60 [accessed. 2021-04-04]. ISSN 15244733. Available at: doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00144.x
- [56] ČESKÁ FARMAKOEKONOMICKÁ SPOLEČNOST. Doporučené postupy pro zdravotně- ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) [online]. 2020, **57**. Available at: https://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2016/10/Doporučené-postupy_final.pdf
- [57] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTOLU LÉČIV. *Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity*. 2017.
- [58] ROGALEWICZ, Vladimir. Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování. 2016, (December 2015).
- [59] EUNETHTA. *Methods for health economic evaluations-A guideline based on current practices in Europe*. 2015.
- [60] HORÁKOVÁ, Dana. ReMuS - český celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou. *Multiple Sclerosis News*. 2016, **2**(2), 16–21.
- [61] ANANDABASKAR, Nishanthi. Pharmacoeconomics. In: *Introduction to Basics of Pharmacology and Toxicology: Volume 1: General and Molecular Pharmacology: Principles of Drug Action* [online]. B.m.: Springer Singapore, 2019 [accessed. 2021-04-09], p. 397–301. ISBN 9789813297791. Available at: doi:10.1007/978-981-32-9779-1_19
- [62] BALTUSSEN, Rob, Kevin MARSH, Praveen THOKALA, Vakaramoko DIABY, Hector CASTRO, Irina CLEEMPUT, Martina GARAU, Georgi ISKROV, Alireza OLYAEEMANESH, Andrew MIRELMAN, Mohammedreza MOBINIZADEH, Alec MORTON, Michele TRINGALI, Janine VAN TIL, Joice VALENTIM, Monika WAGNER, Sitaporn YOUNGKONG, Vladimir ZAH, Agnes TOLL, Maarten JANSEN, Leon BIJLMAKERS, Wija OORTWIJN and Henk BROEKHUIZEN. Multicriteria Decision Analysis to Support Health Technology Assessment Agencies: Benefits, Limitations, and the Way Forward. *Value in Health* [online]. 2019, **22**(11), 1283–1288. ISSN 15244733. Available at: doi:10.1016/j.jval.2019.06.014

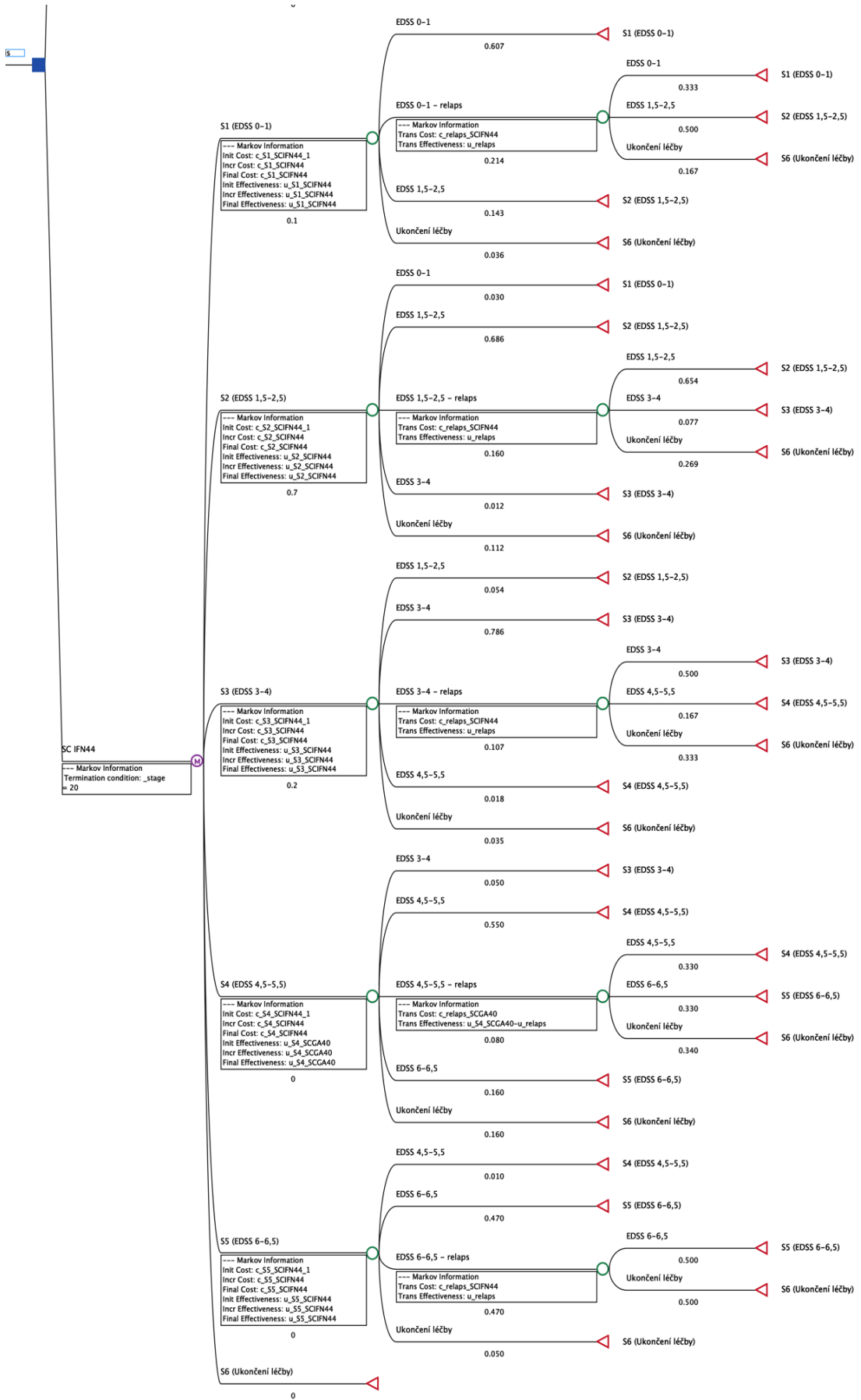
- [63] ROGALEWICZ, Vladimír. Nové trendy v HTA New trends in HTA. 2018, (January).
- [64] DANNER, Marion, J. Marjan HUMMEL, Fabian VOLZ, Jeannette G. VAN MANEN, Beate WIEGARD, Charalabos Markos DINTSIOS, Hilda BASTIAN, Andreas GERBER and Maarten J. IJZERMAN. Integrating patients' views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* [online]. 2011, **27**(4), 369–375. ISSN 02664623. Available at: doi:10.1017/S0266462311000523
- [65] ŠUBRT, Tomáš, Jan BARTOŠKA and Brožová HELENA. *Ekonomicko-matematické metody*. B.m.: Vydavatelství a nakladatelství Aleš Čeněk, 2011. ISBN 978-80-7380-345-2.
- [66] JANDOVÁ, Věra. *AHP-její silné a slabé stránky*. B.m., 2012. Univerzita Palackého v Olomouci.
- [67] TAYLOR, Matthew. What is sensitivity analysis. *Consortium YHE: University of York* [online]. 2009, (April 2009), 1–8. Available at: http://meds.queensu.ca/medicine/obgyn/pdf/what_is/WhatisSensitivityAnalysis.pdf
- [68] ROBINSON, Ray. Cost utility analysis. *BMJ* [online]. 1993, **307**(October). ISSN 0959-8138. Available at: doi:10.1007/978-3-319-55266-8_6
- [69] STAHL, James E. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: An overview and guide. *PharmacoEconomics* [online]. 2008, **26**(2), 131–148. ISSN 11707690. Available at: doi:10.2165/00019053-200826020-00004
- [70] ROGALEWICZ, Vladimír and Miroslav BARTÁK. Kontroverze okolo QALY Controversies around QALYs. *Vnitřní lékařství* [online]. 2017, **63**(4), 242–248. ISSN 0042773X. Available at: doi:10.36290/vnl.2017.051
- [71] MERCK S.R.O. *Začínáme s přípravkem Rebif®*. 2014
- [72] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČVIV. *REBIF, 44MCG INJ SOL ISP 12X0,5ML*, [online]. [accessed. 2021-04-21]. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027262&tab=texts>
- [73] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Copaxone 40mg/ml, Souhrn údajů o přípravku* [online]. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0214739&tab=texts>
- [74] *RANDOM.ORG - Integer Generator* [online]. [accessed. 2021-04-23]. Available at: <https://www.random.org/integers/>
- [75] KALINCIK, Tomas, Vilija JOKUBAITIS, Guillermo IZQUIERDO, Pierre DUQUETTE, Marc GIRARD, Pierre GRAMMOND, Alessandra LUGARES, Celia OREJA-GUEVARA, Roberto BERGAMASCHI, Raymond HUPPERTS, Francois GRANDMAISON, Eugenio PUCCI, Vincent VAN PESCH, Cavit BOZ, Gerardo IULIANO, Ricardo FERNANDEZ-BOLANOS, Shlomo FLECHTER, Daniele SPITALERI, Edgardo CRISTIANO, Freek VERHEUL, Jeannette LECHNER-SCOTT, Maria Pia AMATO, Jose Antonio CABRERA-GOMEZ, Maria Laura SALADINO, Mark SLEE, Fraser MOORE, Orla GRAY, Mark PAINE, Michael BARNETT, Eva HAVRDOVA, Dana HORAKOVA, Timothy SPELMAN, Maria TROJANO and Helmut BUTZKUEVEN. Comparative effectiveness of glatiramer acetate and interferon beta formulations in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* [online]. 2015, **21**(9), 1159–1171. ISSN 14770970. Available at: doi:10.1177/1352458514559865
- [76] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *SOLU-MEDROL, 62,5MG/ML INJ PSO LQF 1000MG+15,6ML*, [online]. [accessed. 2021-04-23]. Available

- at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0009712&tab=texts>
- [77] STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *REBIF, 44MCG INJ SOL ISP 12X0,5ML* [online]. [accessed. 2021-04-25]. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027262&tab=prices>
- [78] THON, Vojtěch and D PH. Imunologický náhled na moderní terapii roztroušené sklerózy. 2016, **17**(5).
- [79] *Detail - Zdravotní výkony* [online]. [accessed. 2021-04-25]. Available at: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/29023>
- [80] UHEREK, Štěpán. Struktura nákladů v českém zdravotnictví a mechanismy jejich alokace [online]. 2019, 0–27. Available at: <https://www.politikaspolecnost.cz/wp-content/uploads/2020/01/Struktura-nákladů-v-českém-zdravotnictví-a-mechanismy-jejich-alokace-IPPS.pdf>
- [81] *Výkony - Zdravotní výkony* [online]. [accessed. 2021-05-03]. Available at: <https://szv.mzcr.cz/Vykon>
- [82] *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [accessed. 2021-05-03]. Available at: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [83] KOBELT, G., J. BERG, P. LINDGREN, S. FREDRIKSON and B. JÖNSSON. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* [online]. 2006, **77**(8), 918–926. ISSN 00223050. Available at: doi:10.1136/jnnp.2006.090365
- [84] VACHOVÁ, Marta. Epidemie roztroušené sklerózy ve světě ? A Global Epidemic of Multiple Sclerosis ? *ČSN*. 2020, **108**(6), 701–706.
- [85] HAVRDOVA, Eva, Gisela KOBELT, Jenny BERG, Daniela CAPSA, Mia GANNEDAHL, Tomáš DOLEŽAL and The European Multiple Sclerosis PLATFORM. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results of the Czech Republic. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2017, **23**(2_suppl), 41–52 [accessed. 2019-03-26]. ISSN 1352-4585. Available at: doi:10.1177/1352458517708117
- [86] LOSENICKÁ, Johana. *Ekonomicko- klinické zhodnocení implantologické léčby v zubním lékařství*. B.m., 2020. ČVUT.
- [87] ŘASOVÁ, Veronika. *Metody multikriteriálního rozhodování pro zdravotnické prostředky* [online]. B.m., 2016 [accessed. 2021-05-03]. ČVUT. Available at: <https://dspace.cvut.cz/handle/10467/75352>
- [88] MIKOL, Daniel D., Frederik BARKHOF, Peter CHANG, Patricia K. COYLE, Douglas R. JEFFERY, Steven R. SCHWID, Bettina STUBINSKI and Bernard MJ UITDEHAAG. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *The Lancet Neurology* [online]. 2008, **7**(10), 903–914. ISSN 14744422. Available at: doi:10.1016/S1474-4422(08)70200-X
- [89] HAMIDI, Vida, Elisabeth COUTO, Tove RINGERIKE and Marianne KLEMP. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis (Supplementary material). *Journal of Clinical Medicine Research* [online]. 2018, **10**(2), 88–105 [accessed. 2021-05-02]. ISSN 1918-3003. Available at: doi:10.14740/jocmr3168w
- [90] *HDP 2021, vývoj hdp v ČR - 1 rok, Vývoj HDP meziročně v % | Kurzy.cz* [online]. [accessed. 2021-05-11]. Available at: <https://www.kurzy.cz/makroekonomika/hdp/?imakroGraphFrom=1.1.2020>
- [91] TICHOPÁD, Aleš. MEDICAL TRIBUNE CZ > Ochota platit za zdraví – téma

neveřejné? *Ochota platit za zdraví - téma veřejné?* [online]. 2013 [accessed. 2021-05-09]. Available at: <https://www.tribune.cz/clanek/31598-ochota-platit-za-zdravi-tema-neverejne>

Příloha A: Rozhodovací strom modelu





Příloha B: Pravděpodobnosti přechodu bez zásahu expertního názoru

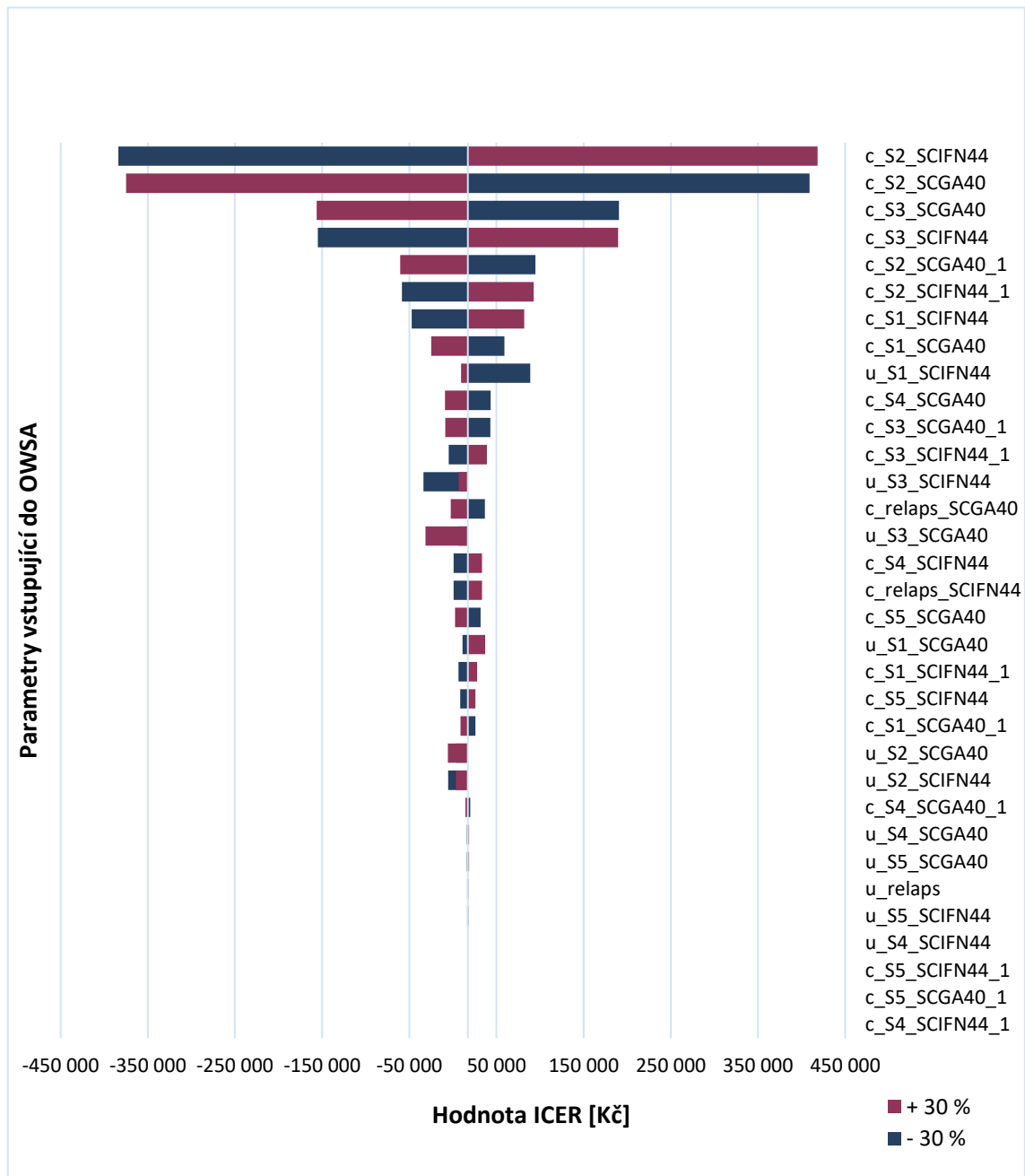
Tabulka B.1: Pravděpodobnosti přechodu – nekorigované (SC GA 40 mg)

Pravděpodobnosti přechodu SC GA 40 mg											
	S1	SR1	S2	SR2	S3	SR3	S4	SR4	S5	SR5	S6
S1	0,722	0,167	0,056	X	X	X	X	X	X	X	0,056
SR1	0,333	X	0	X	X	X	X	X	X	X	0,667
S2	0,008	X	0,714	0,198	0,048	X	X	X	X	X	0,032
SR2	X	X	0,52	X	0,08	X	X	X	X	X	0,4
S3	X	X	0,073	X	0,683	0,195	0,049	X	X	X	0
SR3	X	X	X	X	0,222	X	0,111	X	X	X	0,667
S4	X	X	X	X	0,143	X	0,286	0,429	0	X	0,143
SR4	X	X	X	X	X	X	0	X	0,333	X	0,667
S5	X	X	X	X	X	X	0,25	X	0,25	0,5	0
SR5	X	X	X	X	X	X	X	X	0,5	X	0,5
S6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Tabulka B.2 Pravděpodobnosti přechodu – nekorigované (SC IFN 44 µg)

Pravděpodobnosti přechodu SC IFN 44 µg											
	S1	SR1	S2	SR2	S3	SR3	S4	SR4	S5	SR5	S6
S1	0,607	0,214	0,143	X	X	X	X	X	X	X	0,036
SR1	0,333	X	0,5	X	X	X	X	X	X	X	0,167
S2	0,03	X	0,686	0,16	0,012	X	X	X	X	X	0,112
SR2	X	X	0,654	X	0,077	X	X	X	X	X	0,269
S3	X	X	0,054	X	0,786	0,107	0,018	X	X	X	0,036
SR3	X	X	X	X	0,5	X	0,167	X	X	X	0,333
S4	X	X	X	X	0,25	X	0	0,25	0,25	X	0,25
SR4	X	X	X	X	X	X	0	X	0	X	1
S5	X	X	X	X	X	X	0	X	0	0	0
SR5	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	0
S6	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Příloha C: Tornádo diagram



Obrázek C.1: Kompletní tornádo diagram