Farmakoterapie roztroušené sklerózy ve světle nezbytných nákladů spojených s preskripcí indikovaného léčiva

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Roztroušená skleróza je závažné neurologické onemocnění s potenciálem významně zasáhnout do každodenních aktivit nemocného. V posledních letech došlo k nebývalému nárůstu nabídky léčivých přípravků s inovativními mechanismy účinku, které nabízejí nemocnému šanci na výrazně delší zachování stávající kvality života. Jejich preskripce však s sebou přináší i určité vícenásledky ve smyslu požadavku na průběžná vyšetření/monitoraci nemocných apod. Cílem tohoto článku je na tyto skutečnosti poukázat a de facto shrnout rozdíly v tomto aspektu mezi registrovanými léčivy jednotlivých terapeutických linií.

Klíčová slova: roztroušená skleróza, sclerosis multiplex, disabilita, náklady.

Pharmacotherapy of multiple sclerosis in light of the necessary costs associated with prescribing the indicated drug

Multiple sclerosis is a serious neurological disease with the potential to significantly interfere with the patient's daily activities. In recent years, there has been an unpredictable increase in the supply of medicines with innovative mechanisms of action that offer the chance to patients for the significantly longer sustained quality of life. However, their prescription also brings some additional costs in terms of the requirement for ongoing patient investigation / monitoring, etc. The aim of this article is to find out and de facto draw the differences in this area among the registered drugs of the individual treatment lines.

Key words: multiple sclerosis, sclerosis multiplex, disability, costs.

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je chronické onemocnění centrálního nervového systému vyznačující se přítomností sterilního zánětu, demyelinizací, axonálním poškozením a gliózou. U většiny nemocných probíhá pod obrazem relaps-remitující formy, nicméně cca v 10 % probíhá jako forma primárně progredující.

Obecně platí, že nemoc významně zasahuje do osobní i sociální roviny nemocného – zhoršení pohyblivosti negativně nepůsobí pouze na schopnost nemocného vykonávat běžné každodenní úkony, ale též významně zasahuje do schopnosti se o sebe postarat po stránce finanční. Nemocní často musí slevit ze svého pracovního vytížení,

Tab. 1. Přehled registrovaných léčivých přípravků dle linií a držitelů o registraci

Linie léčby	Léčivá látka	Léčivý přípravek	Držitel registračního rozhodnutí	Způsob aplikace
1. linie	glatiramer acetát	Copaxone	Teva	s.c.
	interferon beta 1a	Avonex	Biogen	i.m.
		Rebif	Merck	s.c.
	interferon beta 1b	Betaferon	Bayer	s.c.
		Extavia	Novartis	s.c.
	pegylovaný interferon beta 1a	Plegridy	Biogen	s.c.
1,5. linie	teriflunomid	Aubagio	Sanofi-Aventis	p.o.
	dimethyl-fumarát	Tecfidera	Biogen	p.o.
	fingolimod	Gilenya	Novartis	p.o.
	cladribin	Mavenclad	Merck	p.o.
	ocrelizumab	Ocrevus	Roche	i.v.
2. linie	alemtuzumab	Lemtrada	Genzyme	i.v.
	natalizumab	Tysabri	Biogen	i.v.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., jiri.sliva@lf3.cuni.cz
Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha, Ruská 87, 100 00 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(4): 276–278
Článek přijat redakcí: 13. 6. 2018
Článek přijat k publikaci: 10. 7. 2018

Tab. 2. Doporučení k monitoraci/vyšetření při preskripci léčivých přípravků v 1. linii léčby RS

Léčivý přípravek	Doporučení k monitoraci/vyšetření při preskripci	Komentář	Premedikace/Jiná opatření
Copaxone	<ul style="list-style-type: none"> pravidelné sledování činnosti ledvin častější sledování kardiaků 	–	–
Avonex Rebif Betaferon Extavia Plegridy	<ul style="list-style-type: none"> sledování jaterních funkcí 	před zahájením, dále v 1., 3. 6. měsíci a periodicky	premedikace antipyretikem
	<ul style="list-style-type: none"> sledování činnosti štítné žlázy 	před zahájením, dále v 6. a 12. měsíci a periodicky	
	<ul style="list-style-type: none"> diferenciální KO a počet trombocytů 	před zahájením, dále v 1., 3. 6. měsíci a periodicky	
	<ul style="list-style-type: none"> sledování činnosti ledvin častější sledování kardiaků 	–	
Aubagio	<ul style="list-style-type: none"> sledování jaterních funkcí (ALT) 	před zahájením, dále každé 2 týdny v prvních 6 měsících a dále po 8 týdnech nebo dle klin. symptomů	–
	<ul style="list-style-type: none"> sledování činnosti ledvin 	kontraindikován u těžkého selhání	
	<ul style="list-style-type: none"> krevní tlak 	před zahájením, dále pravidelně	
	<ul style="list-style-type: none"> diferenciální KO a počet trombocytů 	před zahájením, dále dle klin. symptomů	

Tab. 3. Doporučení k monitoraci/vyšetření při preskripci léčivých přípravků v 1,5. linii léčby RS

Léčivý přípravek	Doporučení k monitoraci / vyšetření při preskripci	Komentář	Premedikace/Jiná opatření
Tecfidera	<ul style="list-style-type: none"> sledování jaterních funkcí 	před zahájením a dále dle klin. nálezů	–
	<ul style="list-style-type: none"> sledování činnosti ledvin 	před zahájením, za 3–6 měsíců a dále v 6–12měsíčních intervalech	
	<ul style="list-style-type: none"> diferenciální KO a počet trombocytů 	před zahájením a dále po třech měsících	
	<ul style="list-style-type: none"> před zahájením léčby vstupní MR (ne starší než 3 měsíce) 	–	
Gilenya	<ul style="list-style-type: none"> sledování jaterních funkcí 	před zahájením a dále 1., 3., 6., 9. a 12. měsíc a dále periodicky	–
	<ul style="list-style-type: none"> diferenciální KO a počet trombocytů 	před zahájením a po 3 měsících a dále periodicky	
	<ul style="list-style-type: none"> TK, EKG 	před zahájením a 6 h po podání 1. dávky	
	<ul style="list-style-type: none"> vyšetření očního pozadí 	po 3–4 měsících od zahájení a dále kdykoliv dle potřeby	
Mavenclad	<ul style="list-style-type: none"> diferenciální KO a počet trombocytů 	před zahájením a dále ve 2. a 6. měsíci a dále periodicky	<ul style="list-style-type: none"> v případě potřeby doporučení ozáření krevních derivátů před aplikací pro snížení rizika reakce štetu proti hostiteli
Ocrevus	–	–	<ul style="list-style-type: none"> premedikace pro snížení četnosti a závažnosti po-infuzní reakce: <ul style="list-style-type: none"> methylprednisolon 100 mg i.v. antihistaminikum event. antipyretikum

což se sekundárně promítá i do výše jejich příjmu (Landfeldt et al., 2018). Průsečíkem uvedeného je negativní dopad na psychiku

nemocného. Dané skutečnosti jistě ani nepřidají aktuální diskuze ohledně dostupnosti (úhrady ze strany zdravotních pojišťoven)

účinné farmakoterapie. Pozitivním prvkem je zde alespoň skutečnost, že portfolio nabízených léčivých látek v posledních letech významně narostlo, a je tedy o čem diskutovat. Dostupné léčivé přípravky se navzájem neliší pouze svými farmakologickými vlastnostmi a cenou, nýbrž rovněž rozdíly v potřebě realizovat nejrůznější vyšetření a monitoring nemocných během léčby v souladu s údaji v SPC (souhrn údajů o přípravku).

Registrované léčivé přípravky u RS

V posledních dvaceti letech bylo v zemích Evropské unie úspěšně schváleno více než deset přípravků určených k léčbě RS, a to jak pro parenterální podání, tak pro perorální užití. Obchodní názvy léčivých přípravků dle terapeutických linií uvádí tabulka 1. Ocrelizumab i cladribin sice již byly schváleny pro terapeutické využití, nicméně stále ještě u nich v České republice nebyla stanovena výše úhrady. Všechny látky jsou určeny k léčbě relaps-remitující formy onemocnění. Ocrelizumab lze navíc využít k léčbě dospělých pacientů s časnou primárně progresivní formou choroby, a to s ohledem na délku trvání onemocnění, stupeň disability a zobrazovacími metodami prokázanou zánětlivou aktivitu.

Daclizumab (Zinbryta) byl v návaznosti na rozhodnutí farmakovigilanční komise (PRAC) při Evropské lékové agentuře (EMA) v březnu tohoto roku stažen ve všech zemích EU pro nepříznivý poměr přínosu a rizik (výskyt závažných a potenciálně fatálních imunitních reakcí postihujících mozek, játra a další orgány).

Preskripce svázaná financemi

Je zřejmé, že léčba tohoto onemocnění je velmi nákladná, a to nikoliv pouze ve vztahu k předepisované specificky působící medikaci. Přímé náklady spojené s farmakoterapií jsou dominující složkou celkových nákladů spojených s péčí o nemocné s nízkou aktivitou onemocnění – napříč ekonomicky vyspělými zeměmi (EU, Norsko, Švýcarsko, Kanada, Austrálie, USA) se pohybují v rozmezí 29 % až 82 %. U osob s pokročilejší/závažnější formou nemoci se jejich podíl snižuje na 17 % až 67 %, přičemž na vině jsou zvyšující se náklady sociální (ztráta produktivity, pečovatelská služba apod.) (Ernstsson et al., 2016; Stawowczyk et al., 2015). Průměrné celkové roční náklady na

Tab. 4. Doporučení k monitoraci/vyšetření při preskripci léčivých přípravků v 2. linii léčby RS

Léčivý přípravek	Doporučení k monitoraci/vyšetření při preskripci	Komentář	Premedikace / Jiná opatření
Lemtrada	■ sledování činnosti ledvin	před zahájením a dále v měsíčních intervalech	■ premedikace pro snížení četnosti a závažnosti poinfúzní reakce: <ul style="list-style-type: none"> ■ kortikosteroid první 3 dny léčebného cyklu ■ event. antihistaminikum ■ event. antipyretikum ■ profylaxe herpetické infekce
	■ diferenciální KO a počet trombocytů	před zahájením a dále v měsíčních intervalech	
	■ sledování činnosti štítné žlázy	před zahájením a dále po třech měsících	
Tysabri	■ sledování činnosti jater	před zahájením a dále dle potřeby	–
	■ stanovení protilátek proti JC viru v séru	před zahájením a při negativitě event. po 6 měsících	
	■ vstupní a pravidelné vyšetření MRI	u osob se zvýšeným rizikem PML každých 3–6 měsíců	

jednoho nemocného v České republice v roce 2012 odpovídaly částce 12 272 eur, přičemž přímé zdravotní náklady tvořily 51 %, 4 % přímé nezdravotní náklady a zbylých 45 % připadlo na nepřímé náklady. Průměrné roční náklady u osob s lehkou, střední a výraznou disabilitou byly 9 905 eur, 14 064 eur a 22 880 eur (Blahova Dusankova et al., 2012). Dle novější práce z roku 2017 činily roční náklady na léčbu nemocného s hodnotou disability skóre EDSS 0–3 celkem 425 500 Kč a 489 000 Kč u nemocných se skóre EDSS 4–6,5. Průměrné náklady na zvládnutí relapsu odpovídaly 12 600 Kč (Havrdová et al., 2017). Současné je třeba zdůraznit, že moderní léčiva umožňují zachování stávajícího životního standardu nemocných po delší dobu, čehož důsledkem jsou klesající nepřímé náklady např. při srovnání situace ve Švédsku v roce 2012 oproti roku 2006. To se promítá i do nákladů celkových, tj. přímé náklady na léčbu jsou převyšeny úsporou na nákladech nepřímých (Gyllensten et al., 2018).

Inovativní léčiva v posledních letech zavedená do běžného užívání vedla ke zvýšené po-

ptávce po nových finančních prostředcích tak, aby mohla být nabídnuta co nejvyššímu počtu nemocných. Nově dostupné perorální formy nabízejí nemocnému určitý komfort a současně představují oproti formám vyžadujícím parentální aplikaci často i nákladově šetrnější variantu (Alvarez Ayuso et al., 2018). Dle loňského vyjádření tiskového oddělení Všeobecná zdravotní pojišťovna za jednoho nemocného s RS v průměru zaplatila necelých 122 000 Kč, přičemž roční výdaje za nemocného s nastavenou biologickou léčbou RS překročily 254 000 Kč (VZP, 2017).

Ve srovnání s léčbou jiných patologických stavů je farmakoterapie RS svázána i s náklady, které sice nejsou přímými náklady na konkrétní léčivý přípravek, ovšem je třeba s nimi počítat v případě, že má být daný přípravek předepsán. Jde o nejrozumnější vyšetření a průběžné monitorace, které jsou požadovány a/nebo doporučovány za účelem optimalizace účinku a/nebo minimalizace nežádoucích účinků dané medikace. Tabulky 2–4 podávají přehled nejvýznamnějších opatření ve vztahu k jednot-

livým léčivým přípravkům v rámci jednotlivých linií léčby.

V tabulkách 2–4 jsou uváděna doporučená vyšetření/opatření nad rámec potřebný ke stanovení diagnózy, tíže onemocnění či jeho progresu. I přesto je však třeba zde uváděné vyšetření magnetickou rezonancí chápat jako běžně využívaný nástroj ke sledování aktivity onemocnění, jenž je aplikován u všech nemocných léčených chorobu modifikujícími látkami (mezinárodně doporučený interval je 1x ročně). Náklady s nimi spojené tak lze chápat jako svým způsobem určité „vícenáklady“, stejně tak jako náklady spojené s léčbou případně vzniklých nežádoucích účinků. Přehled odráží informace uváděné v aktuálních verzích SPC konkrétních léčivých přípravků, kde lze dohledat i další specifikace. Zejména s užíváním přípravků na bázi monoklonálních protilátek, resp. přípravků navozujících výraznou imunosupresi je třeba pamatovat na možnost rozvoje progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) vyvolané aktivací viru Johna Cunninghama (JC). Při volbě takové terapeutické modality je namístě průběžné MRI vyšetření, vyšetření mozkomíšního moku na přítomnost DNA viru s opakovanými neurologickými vyšetřeními. Pouhé stanovení protilátek proti JC viru není totiž pro diagnózu determinující.

Závěr

Léčba roztroušené sklerózy je velmi nákladná v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. Úměrně její progresi se zvyšuje podíl nákladů nepřímých, které dokonce převyšují náklady spojené s pořízením medikace. Aplikace předepsané farmakoterapie v rámci dané terapeutické linie však s sebou přináší potřebu realizace vyšetření (jednorázové či opakované), které náklady na léčbu základního onemocnění dále navyšují. Totéž se týká i některých přípravků doporučené premedikace.

LITERATURA

1. Alvarez Ayuso L, Rodríguez Marrocan B, Blasco Quilez MR, García-Merino JA, Sánchez Guerrero A. Economic impact of the new oral treatments for multiple sclerosis. *Neurologia* 2018. doi: 10.1016/j.nrl.2017.10.015. [Epub ahead of print].
2. Blahova Dusankova J, Kalincik T, Dolezal T, Kobelt G, Havrdova E. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study. *Mult. Scler.* 2012; 18: 662–668.
3. Ernstsson O, Gyllensten H, Alexanderson K, Tinghog P, Friberg E, Norlund A. Cost of illness of multiple sclerosis – a systematic review. *PLoS One.* 2016; 11: e0159129.
4. Gyllensten H, Wiberg M, Alexanderson K, Friberg E, Hillert J, Tinghog P. Comparing costs of illness of multiple sclerosis in three different years: a population-based study. *Mult. Scler.* 2018; 24: 520–528.
5. Havrdova E, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, Dolezal T. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: results of the Czech Republic. *Mult. Scler.* 2017; 23: 41–52.
6. Landfeldt E, Castelo-Branco A, Svedbom A, Lofroth E, Kavaliunas A, Hillert J. Personal income before and af-

- ter Diagnosis of multiple sclerosis. *Value. health* 2018; 21: 590–595.
7. Stawowczyk E, Malinowski KP, Kawalec P, Mocko P. The indirect costs of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon. Outcomes Res* 2015; 15: 759–786.
8. VZP. Klient s roztroušenou sklerózou stojí VZP v průměru 122 tisíc ročně. <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/klient-s-roztrousenou-sklerozou-stoji-vzp-v-prumeru-122-tisic-rocne>. 2017.