

Postavení subkutánního interferonu beta-1a v léčbě relaps-remitentní roztroušené sklerózy

MUDr. Radek Ampapa

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava

Léčba subkutánním inteferonem β -1a (IFN β -1a) snižuje u relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RS) riziko klinické i radiologické progresy. Účinnost byla prokázána i ve fázi klinicky izolovaného syndromu. Dlouhodobá data o bezpečnosti IFN β -1a jsou příznivá včetně možnosti léčby v průběhu těhotenství a kojení. Adherenci pacientů k léčbě IFN β -1a zvyšuje užívání elektronického autoinjektoru. Registr ReMuS zajišťuje sběr dat o pacientech s RS v České republice již od roku 2013. Analýza dostupných dat umožňuje podrobnou charakteristiku pacientů léčených subkutánním IFN β -1a. K dispozici jsou informace o vývoji počtu pacientů, jejich fenotypu, těhotenství, práceschopnosti či postavení IFN β -1a v algoritmu léčby RS.

Klíčová slova: interferon β -1a, relaps-remitentní roztroušená skleróza, registr ReMuS.

Role of subcutaneous interferon beta-1a in treating relapsing-remitting multiple sclerosis

In relapsing-remitting multiple sclerosis, the treatment with subcutaneous interferon β -1a (IFN β -1a) reduces the risk of clinical and radiological progression. Efficacy has been shown even in the stage of clinically isolated syndrome. Long-term data on the safety of IFN β -1a have been promising, including the treatment options during pregnancy and breast-feeding. Patient adherence to treatment with IFN β -1a is increased by the use of an electronic autoinjector. The ReMuS Registry has been collecting data on multiple sclerosis patients in the Czech Republic since 2013. An analysis of available data allows for a detailed characterization of patients treated with subcutaneous IFN β -1a. Information is available on the numbers of patients, their phenotype, pregnancy, capacity for work, or role of IFN β -1a in the treatment algorithm of multiple sclerosis.

Key words: interferon β -1a, relapsing-remitting multiple sclerosis, ReMuS Registry.

Úvod

Postupně narůstající možnosti léčby relaps-remitentní roztroušené sklerózy (RRRS) vedly ke zřetelnému rozdělení léků do dvou linií – základní a eskalační (Tab. 1). Jednotlivé léky se liší způsobem podání, bezpečnostním profilem, náročností monitorace léčby a především účinností. Zahájení léčby probíhá u většiny pacientů některým z léků základní linie, které jsou charakterizované příznivým bezpečnostním profilem včetně dostupnosti dlouhodobých bezpečnostních dat. Výjimkou je agresivní začátek onemocnění, pro které jsou typické těžké relapsy s aktivním nálezem na

magnetické rezonanci (MR). U takového průběhu onemocnění je vhodné zahájit léčbu přímo některým lékem s vyšší účinností z eskalační linie. Léky z eskalační linie vyžadují náročnější monitoraci léčby a mají méně příznivý bezpečnostní profil. Dostupnost léků z různými výhodami a nevýhodami umožňuje snahu přizpůsobit pacientům léčbu tzv. „na míru“.

Interferon beta-1a (IFN β -1a, Rebif 44[®]) s aplikací subkutánně (s.c.) 3× týdně patří do základní linie léčby (Tab. 1). IFN β -1a prokázal v několika studiích s pacienty RRRS účinnost v redukci klinické i MR aktivity. V originálním klinickém hodnocení PRISMS došlo v porovnání s placebem

ke klinicky významné redukci počtu relapsů. U IFN β -1a v dávce 22 μ g byl pokles výskytu relapsů o 27 % a u IFN β -1a v dávce 44 μ g pak o 33 % (PRISMS Study Group, 1998). V klinické studii IMPROVE pak IFN β -1a v dávce 44 μ g s.c. 3× týdně prokázal v porovnání s placebem významnou redukci počtu aktivních, nových nebo zvětšujících lézí na MR (De Stefano et al., 2012). Ve studii EVIDENCE byla srovnávána účinnost IFN β -1a v dávce 44 μ g s.c. 3× týdně s intramuskulární aplikací 30 μ g 1× týdně. Superiorita IFN β -1a aplikovaného 3× týdně s.c. byla prokázána v klinických i MR parametrech (Coyle et al., 2017). Příznivé výsledky ohledně účinnosti i bezpeč-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Radek Ampapa, ampapar@gmail.com

Neurologické oddělení Nemocnice Jihlava, Vrchlického 59, 586 01 Jihlava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(4): 295–299

Článek přijat redakcí: 18. 5. 2021

Článek přijat k publikaci: 19. 8. 2021

Tab. 1. Rozdělení léků určených pro léčbu RRRS do dvou linií

Základní linie		Eskalační linie	
Účinná látka (komerční název)	Dávkování	Účinná látka (komerční název)	Dávkování
Interferon beta-1a (Rebif 22®, Rebif 44®)	Injekčně 3x týdně subkutánně	Natalizumab (Tysabri®)	Infuze 1x měsíčně
Interferon beta-1a (Avonex®, Plegridy®)	1x týdně intramuskulárně nebo 1x za 14 dní subkutánně	Kladribin (Mavenclad®)	Pulzní léčba – tablety dle váhy / 4 roky (1. a 2. rok léčby, každý rok rozdělen do dvou týdenních cyklů, 3. a 4. rok bez nutnosti léčby)
Interferon beta-1b (Betaferon®, Extavia®)	Injekčně obden s.c.	Fingolimod (Gilenya®)	Tableta 1x denně
Glatiramer acetát (Copaxone 20®, Copaxone 40®)	1x denně nebo 3x týdně subkutánně	Alemtuzumab (Lemtrada®)	2 série infuzí / 2 let (1. rok 5 dní léčby, 2. rok 3 dny léčby), dále dle aktivity onemocnění
Teriflunomid (Aubagio®)	Tableta 1x denně	Okrelizumab (Ocrevus®)	Infuze 1x za 6 měsíců (1. infuze rozdělena do 2 infuzí oddělených 14 dny)
Dimethyl-fumarát (Tecfidera®)	Tableta 2x denně		

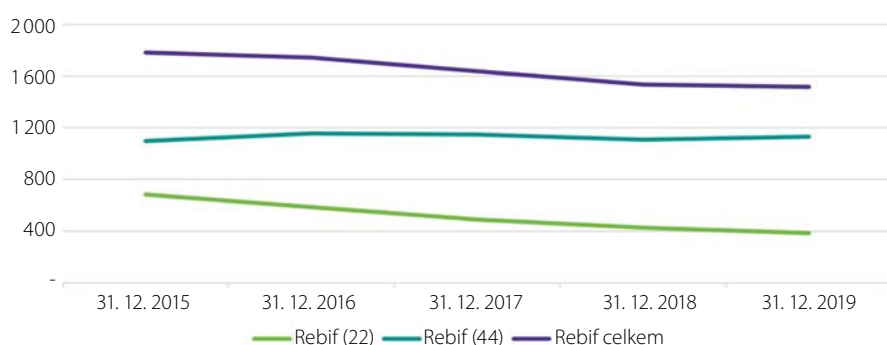
Tab. 2. Přehled vývoje těhotenství u léků základní linie kumulativně a zvlášť pro IFN β-1a (Rebif®) – bez významných rozdílů (zdroj – registr ReMuS)

	2015	2016	2017	2018	2019	Celkem
1. linie (bez Rebif)						
Počet těhotenství	128	128	177	173	188	794
- zakončeno porodem	86 %	83 %	82 %	86 %	86 %	85 %
- zakončena jinak	14 %	17 %	18 %	14 %	14 %	15 %
Rebif (22)						
Počet těhotenství	18	24	14	8	7	71
- zakončeno porodem	89 %	96 %	93 %	75 %	86 %	90 %
- zakončena jinak	11 %	4 %	7 %	25 %	14 %	10 %
Rebif (44)						
Počet těhotenství	30	31	41	25	39	166
- zakončeno porodem	87 %	90 %	93 %	96 %	85 %	90 %
- zakončena jinak	13 %	10 %	7 %	4 %	15 %	10 %

Tab. 3. Vývoj počtu nově léčených pacientů, IFN β-1a je prvním lékem (zdroj – registr ReMuS)

První Rebif	Relapsů	< 2015	2015	2016	2017	2018	2019
D* Rebif (22)	≤ 1	321	14	5	8	1	3
	≥ 2	562	15	12	4	3	4
D* Rebif (44)	≤ 1	542	157	178	146	139	160
	≥ 2	485	112	94	71	65	58

Graf 1. Vývoj počtu pacientů léčených IFN β-1a (Rebif®) v období 2015–2019 (zdroj – registr ReMuS)



nosti IFN β-1a 44 μg byly potvrzeny v porovnání s placebem i u pacientů s klinicky izolovaným syndromem (CIS), riziko konverze onemocnění do klinicky definitivní RS bylo ve skupině pacientů léčených IFN β-1a 44 μg o 45 % nižší v porovnání s placebem. Zahájení léčby již ve fázi CIS vede k většímu podílu pacientů s absencí klinické či radiologické aktivity (Comi et al., 2012). Podobná data o účinnosti však nejsou k dispozi-

ci pro IFN β-1a v dávce 22 μg třikrát týdně, který tak není indikován pro léčbu pacientů s CIS. Ve Slovenské republice není léčba IFN β-1a v dávce 22 μg k dispozici.

Indikace léčby subkutánním IFN β-1a

IFN β-1a v dávce 44 μg je indikován k léčbě pacientů s CIS, u kterých byla vstupní neuro-

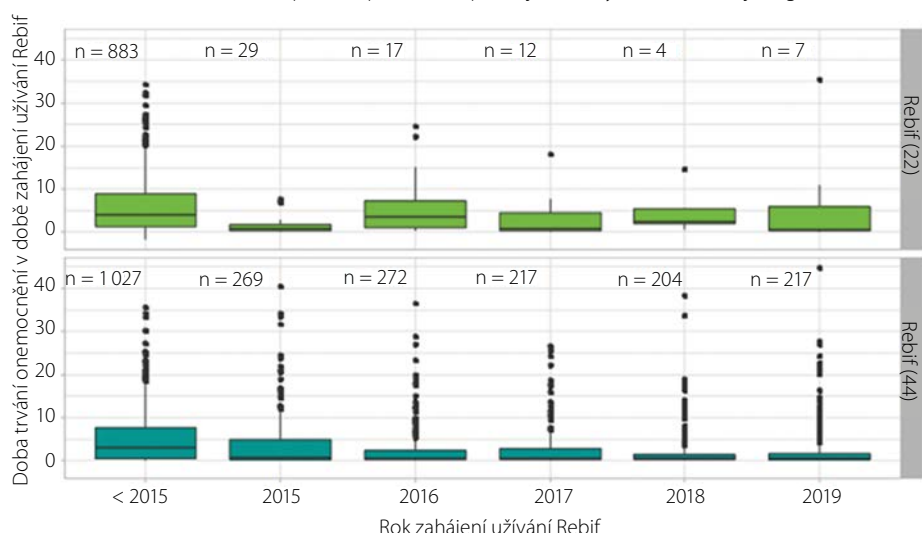
logická symptomatologie natolik závažná, že bylo nutné podání intravenózního prednisonu v dávce 3–5 g. Současně byla vyloučena jiná možná onemocnění a bylo stanoveno vysoké riziko rozvoje definitivní roztroušené sklerózy (RS). Druhou alternativou je jistá diagnóza atakovité formy RS, pokud je zároveň přítomna vysoká aktivita choroby (definována jako dva dokumentované a léčené relapsy za dva roky), a invalidita zároveň nepřesahuje stupeň 4,5 EDSS (Expanded Disability Status Scale). Léčba má být ukončena při nedostatečné efektivitě (dva těžké relapsy, zvýšení EDSS skóre v období mimo ataku o 1 stupeň v období 12 měsíců, případně ztrátě schopnosti chůze). Z důvodů snížení rizika možných nežádoucích účinků je vhodná při zahájení léčby čtyřtýdenní titrace dávky. Nižší dávka 22 μg je doporučena pro pacienty, kteří netolerují vyšší dávku 44 μg (SPC Rebif).

Dlouhodobá bezpečnost

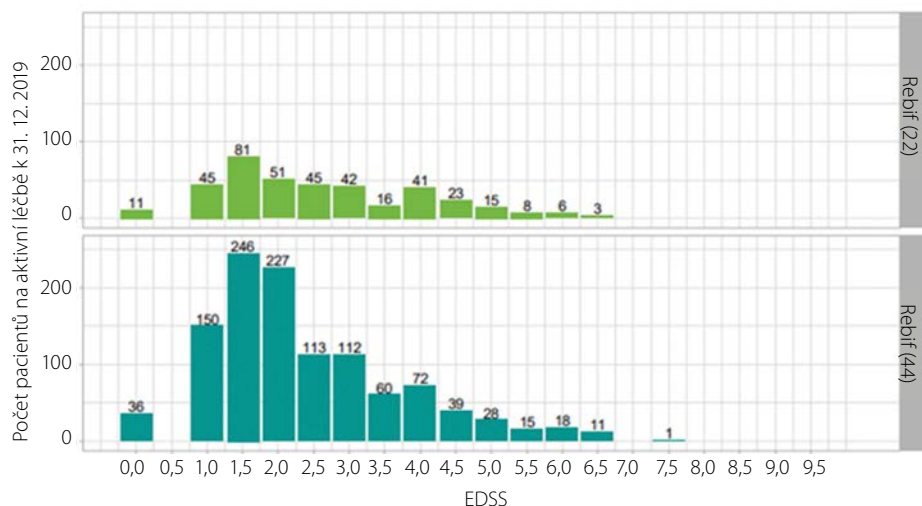
Data z klinických studií a klinické praxe konzistentně potvrzují příznivý bezpečnostní profil léčby subkutánním IFN β-1a. Mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patří reakce v místě vpichu, „pseudochřipkové příznaky“, elevace jaterních testů a leukopenie (Smith et al., 2015).

Těhotenství a kojení při léčbě IFN β-1a

Údaje dostupné z několika registrů a zkušenosti z klinické praxe nenaznačují zvýšené riziko závažných vrozených anomálií při expozici IFN β-1a v době otěhotnění nebo během prvního trimestru těhotenství. Po zjištění těhotenství je v klinické praxi léčba IFN β-1a obvykle přerušena. Zkušenosti s expo-

Graf 2. Délka trvání RS v době prvního podání IFN β -1a v jednotlivých letech (zdroj – registr ReMuS)**Tab. 4.** Práceschopnost u pacientů léčených IFN β -1a, PU – plný úvazek, CU – částečný úvazek, NEP – nepracuje (zdroj – registr ReMuS)

Skupina	Typ poměru	Absolutní počet					Podíl ze skupiny				
		2015	2016	2017	2018	2019	2015	2016	2017	2018	2019
A.	Pacienti na aktivní léčbě 1. linií (bez Rebif)	4999	5237	5503	5721	5825	100%	100%	100%	100%	100%
	PU	2952	3275	3541	3705	3872	59%	63%	64%	65%	66%
	CU	549	595	641	721	769	11%	11%	12%	13%	13%
	NEP	895	938	908	904	875	18%	18%	17%	16%	15%
	STUDENT	140	143	144	156	133	3%	3%	3%	3%	2%
	neuvečeno	463	286	269	235	176	9%	5%	5%	4%	3%
C.	Pacienti na aktivní léčbě Rebif	683	586	485	419	374	100%	100%	100%	100%	100%
	PU	377	343	282	234	211	55%	59%	58%	56%	56%
	CU	95	86	75	73	60	14%	15%	15%	17%	16%
	NEP	134	117	99	86	84	20%	20%	20%	21%	22%
	STUDENT	15	9	6	3	2	2%	2%	1%	1%	1%
	neuvečeno	62	31	23	23	17	9%	5%	5%	5%	5%
D.	Pacienti na aktivní léčbě Rebif (44)	1092	1149	1140	1096	1107	100%	100%	100%	100%	100%
	PU	644	685	699	691	742	59%	60%	61%	63%	67%
	CU	117	142	134	136	128	11%	12%	12%	12%	12%
	NEP	187	189	186	170	159	17%	16%	16%	16%	14%
	STUDENT	50	59	59	33	41	5%	5%	4%	3%	4%
	neuvečeno	94	74	74	66	37	9%	6%	7%	6%	3%

Tab. 5. Rozdělení pacientů léčených IFN β -1a dle poslední známé hodnoty EDSS v roce (zdroj – registr ReMuS)

zící během druhého a třetího trimestru jsou tedy omezené. Vyšší frekvence spontánních potratů u žen, které byly v části těhotenství vystaveny léčbě IFN β -1a, nebyla pozorována. V případě klinicky nestabilní pacientky například při neplánovaném těhotenství lze zvážit podání IFN β -1a i v průběhu těhotenství. Příznivá data související s těhotenstvím při léčbě IFN β -1a potvrzuje i analýza z registru ReMuS (Tab. 2).

Dostupné informace o minimální přestupu IFN β -1a do mateřského mléka spolu naznačují, že hladina IFN β -1a v mateřském mléku je zanedbatelná. IFN β -1a lze tedy v období kojení podávat (SPC Rebif).

Adherence pacientů při léčbě IFN β -1a

Dostatečná adherence k léčbě je velmi důležitou součástí komplexní péče o pacienta s RS. Injekční aplikace bývá spojována s nižší adherencí z důvodů možných reakcí v místě vpichu, celkových „flu-like“ příznaků či strachu z vlastního vpichu. IFN β -1a je možné aplikovat pomocí autoinjektoru RebiSmart®. Elektronický autoinjektor zjednodušuje aplikace jednotlivých injekcí. Možnost individuálního nastavení, jednoduchá výměna kartridží a příznivé podmínky pro skladování zvyšují komfort pacienta při aplikacích včetně pobytu mimo domov. Používání autoinjektoru je jednou z cest, jak zvýšit adherenci pacientů k injekční léčbě (Krol et al., 2017).

Analýza léčby IFN β -1a 22 a 44 μ g z registru ReMuS

Data byla čerpána z exportu registru ReMuS z 30. 6. 2020. Jedná se o celostátní registr, který sbírá data pacientů léčených s RS v České republice. Jeho zřizovatelem je Nadační fond Impuls (www.multiplesclerosis.cz). Sledované období bylo od 1. 1. 2015 do 31. 12. 2019.

Základní data analýzy

V registru bylo k 30. 6. 2020 celkem 16 906 pacientů s diagnózou RS. V průběhu sledovaného období užívalo IFN β -1a v dávce 22 μ g 750 pacientů a IFN β -1a v dávce 44 μ g 2 197 pacientů. Dalších 1212 pacientů užívalo sekvenčně jak IFN β -1a 22 μ g, tak i IFN β -1a 44 μ g. V čase je patrný postupný pokles celkové-

Tab. 6. Průměrná roční frekvence relapsů (ARR) u jednotlivých skupin léků základní linie

Skupina	Rok	Počet pacientů	ARR	Struktura relapsů dle tíže v procentech			
				Lehký	Střední	Těžký	Bez udatné tíže
A* Pacienti s aktivní léčbou 1. linie ve sledovaném období (bez Rebif)	2015	5 618	0,24	52,03	45,03	2,94	-
	2016	5 947	0,21	44,94	51,53	3,44	0,09
	2017	6 279	0,18	48,00	49,13	2,88	-
	2018	6 512	0,18	47,00	49,46	3,35	0,20
	2019	6 646	0,15	44,53	51,97	3,39	0,11
B* Všichni pacienti během aktivně nasazeného léku Rebif (22) ve sledovaném období	2015	880	0,25	48,62	46,96	4,42	-
	2016	734	0,21	46,32	48,53	5,15	-
	2017	622	0,19	46,53	48,51	4,95	-
	2018	508	0,13	44,07	52,54	3,39	-
	2019	447	0,15	41,94	53,23	4,84	-
C* Všichni pacienti během aktivně nasazeného léku Rebif (44) ve sledovaném období	2015	1 394	0,32	54,62	41,74	3,64	-
	2016	1 427	0,25	44,80	49,46	5,73	-
	2017	1 424	0,22	48,83	48,83	2,34	-
	2018	1 385	0,23	43,56	53,79	2,65	-
	2019	1 352	0,20	48,21	47,32	3,57	0,89

Tab. 7. Zvolené léky po vysazení IFN β -1a v jednotlivých letech (zdroj – registr ReMuS)

Poslední lék Rebif	Následná léčba DMD/IVIG	2015	2016	2017	2018	2019
Rebif (22)	do 31. 12. 2019 nenasazena	9	11	14	11	15
	Aubagio	32	17	12	9	10
	Mavecland					6
	Ocrevus			3	2	5
	Tecfidera	29	21	13	6	5
	Gilenya	22	17	19	14	4
	Avonex	14	1	1	3	3
	Copaxone (40)	4	17	15	1	1
	Plegridy		1	10	9	1
	Tysabri	12	4	3	3	1
	Copaxone (20)	18	2	1	2	
	Kiovig	2	1	1		
Rebif (44)	do 31. 12. 2019 nenasazena	14	18	14	25	42
	Aubagio	25	36	30	51	36
	Copaxone (40)	19	29	32	32	28
	Gilenya	39	50	47	33	21
	Ocrevus		3	3	5	21
	Mavecland			1	6	18
	Plegridy		2	48	32	16
	Tecfidera	67	61	51	40	16
	Tysabri	34	21	17	23	12
	Avonex	8	8	3	1	3
	Lemtrada	1	1		2	2
	Flebogamma	1	1	1		1
	Betaferon	1				
	Copaxone (20)	31	7	4	3	
	Kiovig	1		2	1	
	Octagam		3			

ho počtu pacientů léčených IFN β -1a 22 μ g, zatímco počet pacientů s IFN β -1a 44 μ g je stabilní (Graf 1). Rozdílné trendy obou dávek potvrzuje i vývoj počtu nově léčených pacientů IFN β -1a (Tab. 3). Postupný pokles nových pacientů s IFN β -1a 22 μ g pravděpodobně souvisí s faktem, že většina nových pacientů zahajuje léčbu již ve fázi CIS, pro kterou je možné zvolit pouze IFN β -1a 44 μ g. Zatímco nejčastějším důvodem nasazení IFN β -1a 22 μ g je v klinické praxi intolerance IFN β -1a 44 μ g, tedy snaha o zlepšení tolerance léčby podáním nižší dávky.

Struktura pacientů dle pohlaví a věku

Ke konci roku 2019 bylo IFN β -1a 22 μ g léčeno 74,7 % žen, zatímco IFN β -1a 44 μ g 66,2 % žen. U ostatních léků základní linie léčby se jednalo o 70,8 % žen. Pacienti léčení IFN β -1a 22 μ g měli průměrný věk 46,97 let, skupina léčená IFN β -1a 44 μ g pak 40,37 let. U pacientů léčených ostatními léky základní linie byl průměrný věk 43,65 let.

Zaměstnanost a sociální dávky

Z hlediska zaměstnanosti pracovalo v roce 2019 celkem 66 % pacientů s RS léčených léky

ze skupiny první linie na plný úvazek. U pacientů léčených IFN β -1a 22 μ g pracovalo ve stejném období 56 % pacientů na plný úvazek. O 10 % nižší podíl může souviset s klesajícím počtem pacientů léčených IFN β -1a 22 μ g, málo pacientů je léčených nově, stávající pacienti stárnou a tím klesá i jejich průčeschnost. U pacientů léčených IFN β -1a 44 μ g pracovalo na plný úvazek se skupinou léčenou všemi léky první linie srovnatelných 67 % pacientů (Tab. 4). Data popisující zaměstnanost jsou v korelaci s charakteristikou pobírání sociálních dávek v jednotlivých skupinách. V období let 2015 až 2019 došlo k vzestupu pacientů léčených IFN β -1a 44 μ g, kteří nepobírají žádné sociální dávky, na 66 %, na začátku sledovaného období se jednalo o 58 %. U pacientů léčených IFN β -1a 22 μ g naopak došlo k mírnému poklesu z 53 % na 50 %.

Vývoj EDSS

Dalším sledovaným parametrem je EDSS pacientů léčených ve sledovaném období IFN β -1a. U pacientů léčených IFN β -1a v dávce 22 μ g dochází postupně k mírnému zvýšení průměrného EDSS. Průměr EDSS za rok 2019 je 2,60, zatímco v roce 2015 byl 2,52. U IFN β -1a 44 μ g je trend opačný, v roce 2019 bylo průměrné EDSS 2,37 a v roce 2015 2,48. U ostatních léků základní linie léčby RRRS bylo v roce 2019 průměrné EDSS 2,23 a v roce 2015 2,28 (Tab. 5). U pacientů s IFN β -1a 22 μ g bude mírně vzrůstající trend průměrného EDSS souviset pravděpodobně opět s tím, že dochází k malému nárůstu nově léčených pacientů, zatímco stávající pacienti stárnou a jejich EDSS mírně stoupá. Vzestup ale není takový, aby docházelo k eskalaci či ukončení léčby. Naopak pokles průměrného EDSS u IFN β -1a 44 μ g souvisí s trendem zahájení léčby u pacientů co nejdříve a již při co nejnižším neurologickém deficitu. Dalším faktorem je také vyšší dostupnost léků v eskalační linii léčby. Přesto nižší hodnota EDSS u zbylých léků základní linie naznačuje snahu volit IFN β -1a v dávce 44 μ g jako lék první volby u pacientů se vstupním těžším neurologickým postižením.

Délka trvání choroby před zahájením léčby

Zajímavá je charakteristika doby trvání RS u pacientů, u kterých dochází k zahájení léčby IFN β -1a 44 μ g. Před rokem 2015 byla

léčba zahajována u 75 % pacientů s trváním choroby do 5 let, zatímco v roce 2019 byla léčba zahájena u stejného podílu pacientů již do dvou let od vzniku RS. Je tedy patrný trend, kdy je IFN β -1a 44 μ g podáván časněji od vzniku onemocnění (Graf 2).

Relapsy

Ve všech sledovaných skupinách došlo v letech 2015 až 2019 k poklesu průměrné roční frekvence relapsů (ARR). V roce 2015 došlo k relapsu u pacientů léčených IFN β -1a 22 μ g jedenkrát za čtyři roky, zatímco v roce 2019 již hodnota stoupla na 6,7 let. U IFN β -1a 44 μ g pak došlo k vzestupu z 3,1 roku na 5

let (Tab. 6). Za poklesem hodnot ARR může být snaha a časnější eskalaci léčby u pacientů s klinickou aktivitou onemocnění.

Léčba po ukončení IFN β -1a

Nejčastější léky, které následovaly po léčbě IFN β -1a jsou teriflunomid a glatiramer acetát. U obou léků se jednalo o laterální switch v základní linii léčby. U teriflunomidu lze předpokládat jako důvod stupňující se intoleranci injekční aplikace a snahu zvolit lék s perorálním způsobem užívání. Naopak u glatiramer acetátu by se mohlo jednat např. o rozvoj hepatopatie nebo výrazné „pseudochřipkové“ příznaky. Z důvodů nedostatečné

účinnosti byl v rámci eskalace léčby nejčastěji zvoleným lékem kladribin, následoval fingolimod, okrelizumab a natalizumab (Tab. 7).

Závěr

IFN β -1a patří mezi léky základní linie léčby RRRS. Příznivý poměr účinnosti i bezpečnosti byl ověřen více jak 20 lety, kdy je lék užíván v klinické praxi. Nově lze zvažovat pokračování léčby IFN β -1a v průběhu těhotenství i během kojení. Adherenci pacientů k léčbě zlepšuje používání elektronického aplikátoru RebiSmart®. Stabilní postavení IFN β -1a v algoritmu léčby pacientů s RRRS potvrzuje i podrobná analýza dat z registru ReMuS.

LITERATURA

1. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11(1): 33–41. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70262-9. Epub 2011 Dec 4. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2012 Feb; 11(2): 125. PMID: 22146409.
2. Coyle PK, Reder AT, Freedman MS, Fang J, Dangond F. Early MRI results and odds of attaining 'no evidence of disease activity' status in MS patients treated with interferon β -1a in the EVIDENCE

- study. *Journal of the Neurological Sciences* 2017; 379: 151–156.
3. De Stefano N, Sormani MP, Stubinski B, Blevins G, Drulovic JS, Issard D, Shotekov P, Gasperini C. Efficacy and safety of subcutaneous interferon beta-1a in relapsing–remitting multiple sclerosis: Further outcomes from the IMPROVE study. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 312: 97–101.
4. Krol M, de Voer G, Osowski U. Patient adherence to subcutaneous IFN beta-1a injections using the RebiSmart® injection device: a retrospective real-world study among Dutch and German patients with multiple sclerosis. *Patient Preference Adherence.* 2017; 11: 1189–1196. doi: 10.2147/PPA.S130985. PMID: 28744108; PMCID: PMC5513881.

5. PRISMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498–504.
6. Smith MY, Sabido-Espin M, Trochanov A, Samuelson M, Guedes S, Corvino FA, Richy FF. Postmarketing Safety Profile of Subcutaneous Interferon Beta-1a Given 3 Times Weekly: A Retrospective Administrative Claims Analysis. *J Managed Care Spec Pharm.* 2015; 21(8): 650–60. doi: 10.18553/jmcp.2015.21.8.650. PMID: 26233537.
7. SPC Rebif – Dostupný také z WWW: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_cs.pdf