

Vysoká škola ekonomická v Praze
FAKULTA INFORMATIKY A STATISTIKY



Bakalářská práce

Vysoká škola ekonomická v Praze
FAKULTA INFORMATIKY A STATISTIKY



Název bakalářské práce:
**Farmakoeconomická analýza
roztroušené sklerózy v České republice**

Author: **Anna Grishko**

Katedra: **Katedra ekonometrie**

Obor: **Mathematické Metody v Ekonomii**

Vedoucí práce: **Ing. Lukáš Sobíšek, Ph.D.**

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci *Farmakoekonomická analýza roztroušené sklerózy v České republice* zpracovala samostatně. Veškerou literaturu a další podkladové materiály uvádím v seznamu na straně 49.

V Praze dne

.....

Anna Grishko

Poděkování:

Ráda bych na tomto místě poděkovala Ing. Lukáši Sobíškovi, Ph.D. za vedení mé bakalářské práce a za podnětné návrhy, které ji obohatily. Rovněž děkuji RS centru při neurologické klinice 1. LF UK a VFN za poskytnutí dat, Doc. MUDr. Daně Horákové, Ph.D. a MUDr. Janě Lízrové Preiningerové za odbornou konzultaci.

Abstrakt

Název práce: Farmakoeconomická analýza roztroušené sklerózy v České republice

Autor: Anna Grishko

Katedra: Katedra ekonometrie

Vedoucí práce: Ing. Lukáš Sobíšek, Ph.D.

Farmakoeconomika je mezidisciplinární obor, který slouží k optimální alokaci finančních zdrojů na zdravotní péči. Farmakoeconomika se zabývá analýzou cen a efektivity léčivých přípravků či látek. Závěry farmakoeconomických studií využívá například regulátor jako podklad v procesu registrace nových léků, cenotvorby a úhradové strategie nových a již registrovaných léčiv. Kromě regulátora jsou závěry farmakoeconomických studií důležité pro zdravotní pojišťovny, patientské organizace a lékaři. Kromě kalkulace finančních dopadů (nákladů a výnosů) sledované léčby jsou sledovány její nefinanční dopady, například se hodnotí dopad léčby na kvalitu života pacienta.

Bakalářská práce se zabývá aplikací Markovského modelu se spojitým časem na klinická data pacientů s roztroušenou sklerózou v České republice. Práce porovnává vývoj v čase disability u dvou skupin pacientů s odlišným přístupem k léčbě. Jak je známo, disability značně ovlivňuje výdaje na nemoc a zvyšuje celkové ekonomické břemeno doléhající na společnost, pacienta a jeho rodinné příslušníky. Práce má za cíl prozkoumat na datech z České republiky, jestli včasné zahájení léčby látkami ovlivňujícími průběh nemoci může zmírnit progresi onemocnění.

Vedlejším cílem je provést rozsáhlou rešerši odborných článků a literatury na téma roztroušené sklerózy a její farmakoeconomiky.

Klíčová slova: farmakoeconomika, modelování progresu onemocnění, Markovský model, roztroušená skleróza.

Abstract

Title: Pharmacoeconomical analysis of multiple sclerosis in the Czech Republic

Author: Anna Grishko

Department: Department of Econometrics

Supervisor: Ing. Lukáš Sobíšek, Ph.D.

Pharmacoeconomics is an interdisciplinary scientific field that serves to guide optimal health care resource allocation. Pharmacoeconomics evaluates costs and effects of pharmaceutical products. Conclusions from pharmacoeconomical studies are used as a basis in the process of registering new medicines, pricing and reimbursement of new and already registered medicines. In addition, such studies are also important for health insurers, patient organizations and doctors. Besides evaluating financial costs, pharmacoeconomical studies evaluate non-financial outcomes, for example, effects on the patient's quality of life.

The aim of this bachelor thesis is to applicate Continuous-Time Markov Model on clinical data of patients with multiple sclerosis in Czech Republic. In this thesis, disease progression models for two distinct groups of patients are compared. The disability progression in multiple sclerosis affects the costs of illness and increases the overall economic burden of disease. One of the goals of this study is to find out whether early treatment with disease modifying drugs is able to delay progression to functional disability.

Furthermore, the research of papers and literature on multiple sclerosis and pharmacoeconomics was carried out.

Keywords: pharmacoeconomics, disease progression models, Markov models, multiple sclerosis.

Obsah

Úvod	3
1 Teoretický úvod	5
1.1 Farmakoekonomika	5
1.1.1 Druhy farmakoekonomických analýz	5
1.1.2 Druhy sledovaných nákladů a přínosů léčby	5
1.1.3 Perspektivy zkoumání	9
1.1.4 Studie, založené na prevalenci a incidenci	9
1.1.5 Současná hodnota budoucích výdajů	11
1.2 Farmakoekonomika roztroušené sklerózy	12
1.2.1 Roztroušená skleróza	12
1.2.2 Formy RS	13
1.2.3 Základní klinické parametry míry disability	14
1.2.4 Ekonomické dopady RS	15
1.2.5 Látky modifikující chorobu, jejich efektivita a cenová efektivita	16
1.3 Přehled farmakoekonomických studií	17
1.4 Formulace hypotéz	24
2 Data a metodologie	25
2.1 Data a jejich sběr	25

2.2	Popisné statistiky	26
2.3	Použité statistické metody	28
2.3.1	Markovské modely	28
2.3.2	Modely s diskretním časem	28
2.3.3	Modely se spojitým časem	29
3	Analýza	31
4	Výsledky	34
5	Diskuze	37
	Závěr	41
	Seznam obrázků	42
	Seznam tabulek	43
	Přílohy práce	44
	Literatura	52

Úvod

Farmakoeconomických studií roztroušené sklerózy v ČR není dostatek. Poprvé a naposledy byla v České republice provedena a publikována analýza nákladů roztroušené sklerózy v roce 2011. V této studii byla vyhodnocována data 909 pacientů ze 7 RS center v České republice. Další analýzy provedeny doposud nebyly.

Současný vývoj medicínské statistiky a nabídka široké škály statistických a ekonometrických modelů v oblasti medicínského výzkumu umožňuje provádět různé interdisciplinární studie.

Hlavním cílem této práce je aplikace spojitého v čase markovského modelu na reálná klinická data. Pomocí tohoto modelu bude odhadován efekt léčby pomocí léků modifikující chorobu (deseased modified drugs) na progresi onemocnění a jejich efektivita a výhodnost v rámci léčby roztroušené sklerózy. Efekt léčby bude modelován pro dvě různé skupiny pacientů, které se liší průběhem léčby. Výsledky této analýzy mohou být použity k ekonomickému vyhodnocování zátěže vyplývající z morbidity roztroušené sklerózy pro Českou republiku. Dalším cílem práce je vypracování rozsáhlého přehledu farmakoeconomických studií, které se věnují roztroušené skleróze.

Práce je členěna do 5 kapitol. První kapitola je teoretický úvod, který pojednává o farmakoeconomice a roztroušené skleróze. Jsou popsány úlohy a metody výzkumu farmakoeconomiky. Dále je krátce nastíněna problematika roztroušené sklerózy a popsány sociologické a ekonomické dopady na společnost. Následuje rešerše studií zabývajících se roztroušenou sklerózou a její farmakoeconomikou. Na závěr první kapitoly jsou stanoveny cíle výzkumu a formulovány hypotézy.

Ve druhé kapitole je popsán původ a struktura dat použitých k analýze. Jsou popsány dvě skupiny pacientů ze studií provedených RS centrem při neurologické klinice 1. LF UK a VFN, na které je aplikována zvolená metoda. V dalším oddílu je popsána podstata markovských modelů a jejich použití pro účely medicínského výzkumu.

Třetí kapitola podrobněji popisuje analýzu dat.

Čtvrtá kapitola prezentuje výsledky analýzy s krátkým komentářem. Diskuzi výsledků se věnuje pátá kapitola, která pojednává o možných omezeních této

studie a jsou také zmíněny výhody jiných postupů.

V práci byl použit statistický software R, Team (2000). Pro modelování markovských procesů byl použit Rkový balík 'msm' (multi-state model), C. Jackson (2016).

1 Teoretický úvod

1.1 Farmakoekonomika

Farmakoekonomika je rychle se rozvíjející mezidisciplinární obor, který slouží k optimální alokaci finančních zdrojů na zdravotní péči. Farmakoekonomika se zabývá analýzou cen a efektivity léčivých přípravků či látek. Závěry farmakoekonomických studií využívá například regulátor (Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v ČR, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ve Velké Británii) jako podklad v procesu registrace nových léků, cenotvorby a úhradové strategie nových a již registrovaných léčiv. Kromě regulátora jsou závěry farmakoekonomických studií důležité pro zdravotní pojišťovny, patientské organizace a lékaře, Segel (2006). Kromě kalkulace finančních dopadů (nákladů a výnosů) sledované léčby jsou sledovány i její nefinanční dopady, například se hodnotí dopad léčby na kvalitu života pacienta, které jsou měřeny ukazateli kvality života (quality of life, QoL).

Podrobné informace o farmakoekonomice čtenář nalezne v Bodrogi a Kaló (2010).

1.1.1 Druhy farmakoekonomických analýz

Jedním ze základních typů farmakoekonomické studie je COI analýza (cost-of-illness, nákladovost nemoci), která má za cíl zjišťování nákladů souvisejících s konkrétním onemocněním a měří ekonomické zatížení vyplývající z dané nemoci (economic burden of illness). Dalšími druhy analýz jsou analýza užitku, kde je užitek měřen stejně jako náklady v peněžních jednotkách (cost-benefit analysis, CBA) a v kvalitativních jednotkách (cost-utility analysis, CUA) a analýza efektivity (cost-effectiveness analysis, CEA). Základní přehled o farmakoekonomice jako vědecké disciplíně uvádí v článku Doležal (2010). Porovnání výstupů analýz se nachází v tabulce 1.

1.1.2 Druhy sledovaných nákladů a přínosů léčby

Obvykle se ve farmakoekonomických studiích sledují přímé medicínské náklady, nepřímé medicínské náklady a nepřímé náklady. Jako další druh nákladů

Typ analýzy	Výstup
COI – analýza nákladovost nemoci	Náklady na terapii (např. na pacienta a rok, populaci pacientů)
CBA – analýza benefitů	Vstupy a výstupy jsou vyjádřeny ve finančních jednotkách
CUA – analýza užitku	Vyjadřuje preference pacienta, cena/QALY
CEA – analýza efektivity	Cena/zachráněný život

Tabulka 1: Druhy farmakoeconomických analýz. Zdroj: Doležal (2010), vlastní úprava

se uvádějí náklady nehmotné (intangible costs). Tyto náklady nelze přímo měřit. Jejich výše je odhadována. Z tohoto důvodu nejsou často zahrnuty ve studiích.

Přímé medicínské náklady v sobě zahrnují náklady na hospitalizace, náklady na ambulantní návštěvy lékaře a vyšetření, ceny léků. Přímé nemedicínské náklady představují náklady na služby, které pacient musí využívat z důvodu své nemoci a investiční náklady (náklady na rekonstrukci bydlení či vozidla dle nových potřeb pacienta, nákup invalidního vozíku apod.).

Nepřímé náklady se vztahují ke ztrátě pacientovi produktivity. Počítají se většinou vynásobením průměrného platu za hodinu a počtu neodpracovaných hodin z důvodu nemoci (v případě, že pacient musel předčasně odejít do důchodu nebo zkrátit svou pracovní dobu). Dalším druhem nepřímých nákladů jsou náklady na neformální péči (čas, který obětují pacientovi rodinní příslušníci a známí kvůli jeho onemocnění). Předchozí zmíněné náklady lze kvantifikovat pomocí peněžních ekonomických jednotek.

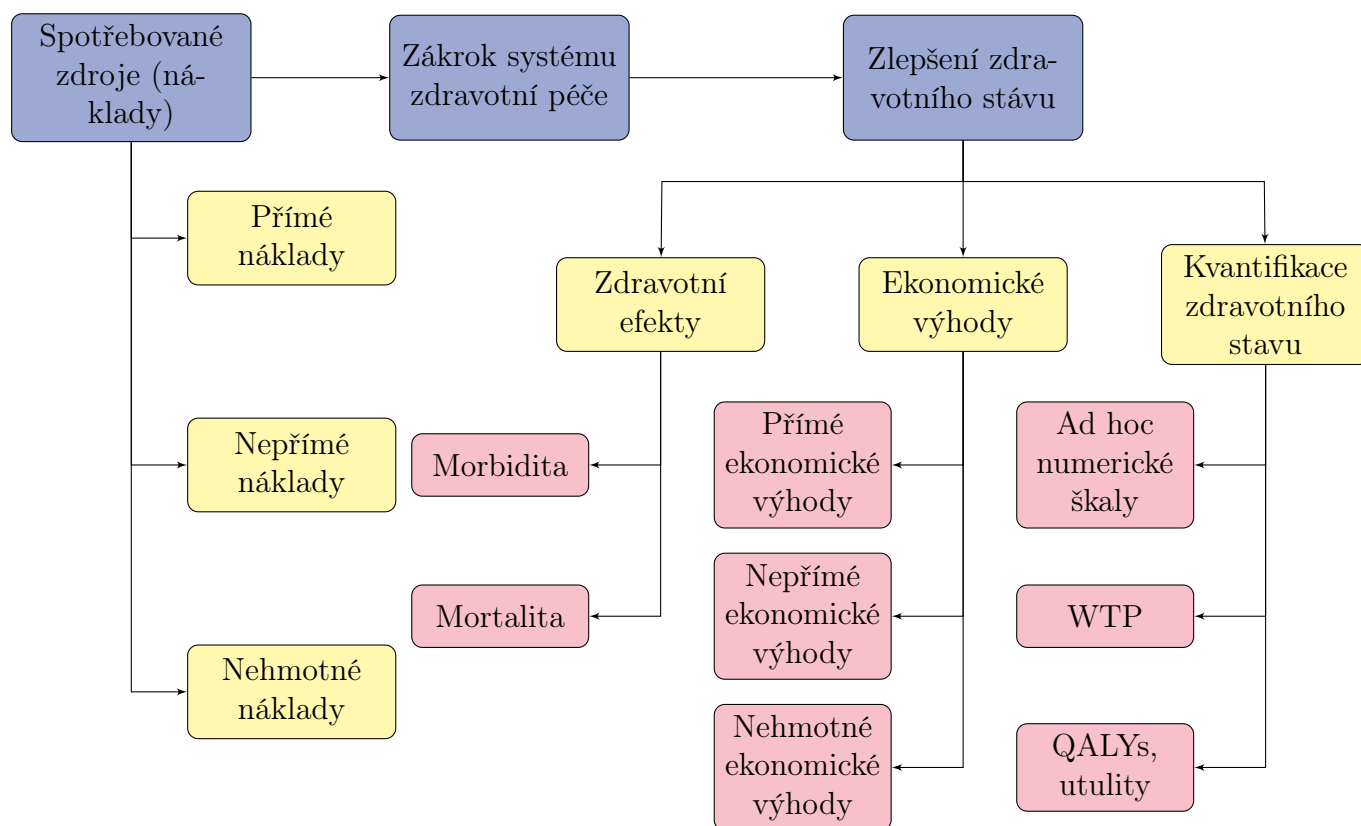
Některé studie se snaží analyzovat skupinu nehmotných nákladů. Do této skupiny lze zařadit například bolest pacienta, pocity smutku a úzkosti. Obecně lze do této skupiny nákladů zařadit jakoukoliv nefinanční újmu, která je špatně vyjádřitelná v peněžních ekonomických jednotkách. Tento druh újmy

(nákladů) může být měřen pomocí QALY (quality-adjusted life year). QALY kvantifikuje míru zatížení z nemoci a využívá se pro srovnávání cenové efektivity léčeb. 1 QALY znamená 1 rok života pacienta v perfektním zdraví. Nejhorší možný stav se značí 0. Může nabývat i záporných hodnot, které značí stav horší než smrt i když pacient je naživu. Kladné hodnoty až do 1 (nejlepší možný stav) znamenají lepší zdraví. Kvalita života pacienta se zjišťuje z různých pohledů. Jsou to především bolest pacienta, schopnost se pohybovat, psychický stav pacienta. Cenová efektivita léčby se měří v peněžních jednotkách per QALY. Pokud výdaje na konkrétní léčbu v průběhu předem stanoveného počtu let nepřesahují předem stanovenou horní hranici pro cenu v peněžních jednotkách per QALY, může být léčba považována za cenově efektivní. Čtenář se může seznámit se základní charakteristikou a postupem ve výpočtu QALY v Joy a Johnston (2001).

Nepřímé náklady lze vypočítat třemi způsoby. Jsou to metoda lidského kapitálu (human capital method), metoda frikční ceny (friction cost method) a metoda WTP (Willingness to Pay). Nejčastěji se používá metoda lidského kapitálu. V tomto případě se ztráta produktivity vypočítá násobením hodinové mzdy a počtu pracovních hodin obětovaných nemocným či pečovatelem z důvodu zkoumaného onemocnění. Použití hrubé nebo čisté hodinové mzdy, průměrné mzdy pro všechny skupiny povolání nebo pro každou skupinu zvlášť je na vlastním rozhodnutí výzkumníka podle sledovaných cílů studie. Metoda frikční ceny bere v úvahu skutečnost, že pracovní pozice, kterou opustil nemocný zaměstnanec, bude někdy znovu obsazená. A proto ztrátu produktivity vypočítává pouze v čase, potřebném na znovuoobsazení pracovní pozice, případně zaškolení nového pracovníka. WTP se zjišťuje většinou dotazníkovým šetřením. WTP dotazník zjišťuje maximální výše nákladů, kterou je ochoten pacient na svoji léčbu vynaložit. Tato metoda se používá nejméně, viz Segel (2006).

Torrance (1986) se věnuje problematice vyhodnocení medicínských zákroků z ekonomického hlediska. Výsledky studií tohoto druhu je možné použít v rozhodovacím procesu pro alokaci zdrojů zdravotní péče.

Pro porovnávání efektivity programů zdravotní péče se zvažují vynaložené náklady a přínosy tohoto zákroku. Torrance (1986) navrhuje členění přínosů programů zdravotní péče (zlepšení zdraví jedince či populace) do třech skupin. Jsou to zdravotní efekty, ekonomické výhody a kvantifikovaná hodnota zlepšení zdravotního stavu. Do první skupiny patří morbidita a mortalita. Morbiditu (nemocnost) lze definovat jako poměr počtu nemocných na určitou chorobu k střednímu stavu populace. Mortalita (úmrtí) je podílem počtu



Obrázek 1: Složky ekonomického výhodnocení medicínského zákroku. Zdroj: Torrance (1986), vlastní úprava

zemřelých na určitou příčinu smrti v populaci v daném časovém intervalu ke střednímu stavu populace, Bencko et al. (2003). Hodnotí se například počet zachráněných životů, zabránění předčasné disability. Druhá skupina zahrnuje ekonomické dopady. Jsou to například úspory zdravotního systému kvůli provedení zákroku (přímé ekonomické výhody). Sociální přínos (nepřímé ekonomické výhody) se projevuje v tom, že jedinci se zlepšuje zdraví, může dál pracovat a z toho bude profitovat celá společnost. Nehmotné ekonomické výhody představují monetární hodnotu zmírnění bolesti, pocitu smutku pacienta a jeho příbuzných. Třetí skupina měří dopady zákroku zdravotního systému pro pacienta, jeho příbuzné a společnost z nefinančního hlediska. Nepoužívají se tedy peněžní hodnoty. V tomto případě lze vyhodnotit dopady zákroku zdravotního systému pomocí výše zmíněných ukazatelů kvality života a zdraví (utility, QALYs, WTP a dalších).

Obrázek 1 shrnuje složky, které je potřeba analyzovat pro ekonomické vyhodnocení zákroku zdravotního systému. Na levé straně diagramu jsou shrnuty náklady. Na pravé straně jsou zobrazeny výnosy.

V publikaci Torrance (1986) se může čtenář seznámit i s popisem druhů farmakoekonomických analýz (CEA, CUA, CBA). Podrobnější přehled druhů nákladů, které se sledují ve farmakologických studiích, uvádí Segel (2006) na příkladu COI studie.

1.1.3 Perspektivy zkoumání

Na náklady spojené s onemocněním lze taktéž nahlížet z perspektiv různých zájmových skupin. Rozlišuje se pohled ze strany společnosti, zdravotnického systému, plátce (například zdravotní pojišťovny), zdravotnického zařízení, státu, pacienta a jeho rodinných příslušníků. Volba perspektivy do značné míry závisí na cílech studie. Některé studie sledují náklady z více perspektiv naráz. Pokud analýzu provádí zdravotní pojišťovna, bude se zřejmě zajímat pouze o náklady, které bude muset uhradit. Ze sociálního hlediska bude samozřejmě zkoumána rozsáhlejší skupina nákladů, též platí i pro pacienta a jeho rodinné příslušníky. Nevýhodou zkoumání nákladů ze sociální perspektivy je velké množství zdrojů informací, které je třeba použít a které nemusí být k dispozici. Druhy perspektiv studií popisuje ve svém článku Segel (2006) na příkladu COI analýzy. Tabulka 2 shrnuje druhy nákladů, které zajímají různé skupiny.

1.1.4 Studie, založené na prevalenci a incidenci

Dále můžeme náklady roztrždit na náklady spojené s prevalencí onemocnění a náklady spojené s incidencí onemocnění. Prevalence je definována jako podíl všech osob s určitou specifickou vlastností (nemoc) a počtu všech osob ve sledované populaci. Incidence je intenzita, která kvantifikuje výskyt nově vzniklých případů daného onemocnění. Vypočítá se jako podíl nově vzniklých případů onemocnění za sledované období a počtu všech osob ve sledované populaci. Segel (2006) definuje studie, založené na metodě prevalence jako:

„... studie, které odhadují roční náklady. Měří nákladovost nemoci během sledovaného období, obvykle 1 roku, nezávisle na datu

Perspektiva zkoumání	Medicínské náklady	Náklady morbidity	Náklady mortality	Nemedicínské náklady	Transfery (sociální výdaje státu)
Sociální	Všechny náklady	Všechny náklady	Všechny náklady	Všechny náklady	—
Zdravotní systém	Všechny náklady	—	—	—	—
Platce třetí strany	Pokryté náklady	—	Pokryté náklady	—	—
Business	Pokryté náklady	Ztráta produktivity	Ztráta produktivity	—	—
Stát	Pokryté náklady	—	—	—	Vztahující se k nemoci
Pacient a rodinní příslušníci	Vlastní náklady	Ztráta výdělku	Ztráta výdělku	Vlastní náklady	Pobíraná dávka

Tabulka 2: Perspektivy farmakoeconomických analýz. Zdroj: Segel (2006), vlastní úprava

začátku onemocnění.“

V prevalenční studii lze sledovat finanční náklady spojené s nemocí nezávisle na začátku onemocnění u konkrétního jedince. Do takové studie mohou být zahrnuti jedinci s nově diagnostikovaným případem onemocnění a rovněž jedinci trpící zkoumanou nemocí po dobu již několika let.

Naopak studie založená na incidenci onemocnění bude zkoumat náklady pouze pro nové případy onemocnění během sledovaného období. Nevýhody zkoumání nákladů spojených pouze s prevalencí a zanedbání nákladů spojených s

incidencí nemoci v případě roztroušené sklerózy zmiňují Sharac et al. (2010):

„Zanedbání COI studií, založených na incidenci, nebere v úvahu náklady spojené s diagnostikou nemoci. Například návštěvy neurologické ambulance, magnetická rezonance (MR) a lumbální punkce. Tím pádem mohou být podceněny medicínské náklady.“

1.1.5 Současná hodnota budoucích výdajů

Při zkoumání finančních dopadů léčby je rovněž důležité věnovat pozornost současné hodnotě budoucích výdajů na sledovanou léčbu.

Současná hodnota se vypočítá podle následujícího vzorce:

$$PV = \frac{FV}{(1 + r)^n},$$

kde PV značí současnou hodnotu,

FV je budoucí hodnota,

r je úroková míra a

n je počet období.

Výsledky farmakoekonomických studií se budou lišit v závislosti na zvolené úrokové míře. Volba úrokové míry je subjektivní, ovšem ve většině publikací uvažuje 3% úroková míra, Segel (2006). Chilcott et al. (2003) uvažuje 6% úrokovou míru.

1.2 Farmakoeconomika roztroušené sklerózy

1.2.1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je chronické autoimunní demyelinizační onemocnění, které postihuje zejména mladé lidi ve věku 20-40 let.

Joy a Johnston (2001) uvádějí následující definici roztroušené sklerózy:

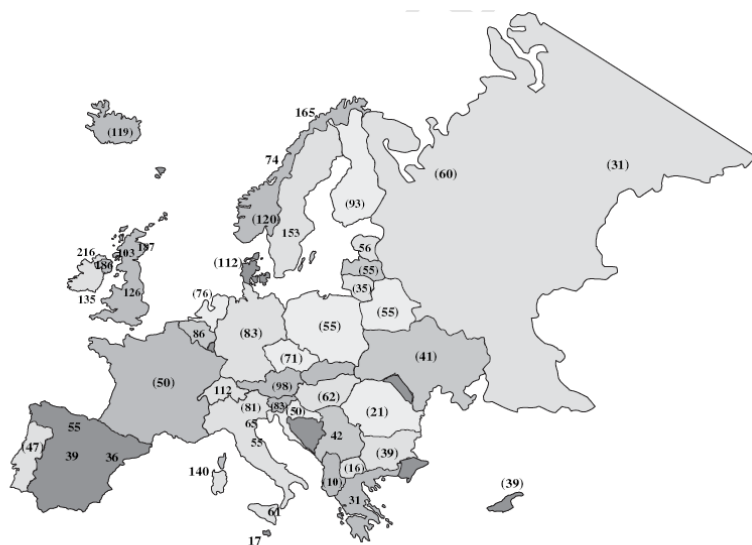
„RS je pravděpodobně autoimunní onemocnění. To znamená, že imunitní systém napadá sám sebe, místo toho, aby ničil cizí buňky, imunitní systém začíná ničit vlastní buňky. . . . Při RS se myelinový obal, chránící nervové buňky, rozpadá. Bez myelinových pochv ztrácí nervové buňky schopnost přenášet nervové vzruchy. S rostoucím počtem poškozených neuronů není organismus schopen vykonávat funkce řízené těmito neurony.“

G. Kobelt a Kasteng (2009) definují roztroušenou sklerózu jako:

„RS je zánětlivá a neurodegenerativní imunitní choroba centrálního nervového systému. Je charakterizována zánětem, demyelinizací a primární či sekundární degenerací axonů. Klinické projevy v sobě zahrnují příznaky neurologických dysfunkcí jako poruchy vizu, senzitivní poruchy, postižení končetin, problémy s udržení rovnováhy a chůze, mikční poruchy (poruchy dolních močových cest). Následovat může dočasné zlepšení nebo zhoršení stavu a zvýšení disability. Vývoj disability v čase je nenávrtným procesem. Existují méně specifické symptomy jako pocit únavy, který ovlivňuje kvalitu života pacienta a jeho produktivitu nezávisle na stupni disability a formě onemocnění.“

Ženy jsou postiženy dvakrát až třikrát častěji než muži, Havrdová (2013). Příčina vzniku onemocnění je stále neznámá a zatím neexistuje lék, který by nemoc vyléčil, pouze léčivé látky ovlivňující progresi onemocnění a zmírňující obtíže.

Prevalence roztroušené sklerózy se liší v jednotlivých státech mezi 10 a 216



Obrázek 2: Prevalence RS v Evropě na 100000 obyvatel. Zdroj: G. Kobelt a Kasteng (2009)

nemocnými na 100000 obyvatel. Prevalence RS se zvyšuje se zvyšující vzdáleností od rovníku, viz G. Kobelt a Kasteng (2009).

1.2.2 Formy RS

Roztroušená skleróza se člení na RRMS (relapsing remitting MS, relaps-remitentní RS), PPMS (primary progressive MS, primárně progresivní RS) a SPMS (secondary progressive MS, sekundárně progresivní RS). Většina pacientů (zhruba 80-90%) na začátku onemocnění trpí RR formou. Tato forma roztroušené sklerózy je charakterizována náhlým výskytem akutních příznaků onemocnění (relapsů) a následujícím návratem do normálního (stabilního) stavu se zhoršením celkového stavu pacienta či bez značného zhoršení. Joy a Johnston (2001) definují relapsy:

„Relapsy představují akutní, nečekané propuknutí fokální neurologické poruchy. Příkladem pro RS typických relapsů mohou být jednostranné zamlžení vizu (optická neuritida), trvalá necitlivost nebo brnění končetin (relaps senzitivního systému), poruchy motoriky, poruchy koordinace. V počátečních stádiích RS jsou relapsy

většinou spojené s poruchou senzitivního systému, poruchou motoriky, poruchou mozečku a vestibulárního systému a poruchou vizu. Později relapsy mohou zahrnovat i mikční obtíže, sexuální dysfunkci a kognitivní poruchy. Akutní projevy nemoci jsou charakteristické pro relaps-remitentní formu RS. Relapsy se také vyskytují u pacientů trpících progresivní-relabující formou a u některých pacientů se sekundárně progresivní formou nemoci. Jediná forma RS, pro kterou není charakteristický výskyt relapsů, je primárně progresivní RS.“

Většina pacientů po určité době přejde z RRMS do progresivní formy nemoci (SPMS). Celkem 55% pacientů má RR formu onemocnění, Joy a Johnston (2001). Kolem 30% všech pacientů s RS trpí SP formou. Délka nemoci do změny formy RS je individuální. Ke změně může dojít po několika letech nebo až za několik desetiletí. Na rozdíl od RRMS je progresivní forma charakterizována postupným horšením stavu, které je již trvalé. Někteří pacienti již od začátku nemoci trpí progresivní formou RS. V tomto případě je diagnostikována primárně progresivní forma RS (PPSM). PPMS se vyskytuje zhruba v 10% všech případů onemocnění. Také se zmiňuje benign MS (stable MS, benigní RS) jako další typ RS. Benigní forma RS je charakterizována stabilním průběhem nemoci a progresi nastává velice pomalu nebo nenastává vůbec. Touto formou RS trpí malé procento nemocných, Joy a Johnston (2001).

Je otázkou, jestli lze při prvním výskytu klinicky izolovaného syndromu (clinically isolated syndrom, CIS) diagnostikovat RS či ne, viz G. Kobelt a Kasteng (2009).

1.2.3 Základní klinické parametry míry disability

Zásadním ukazatelem pro kvantifikaci stavu pacienta trpícího roztroušenou sklerózou je celosvětově využívaná škála EDSS (Kurtzke EDSS, expanded disability status scale). Tuto ordinální škálu publikoval Kurtzke (1955), později byla rozšířena o půlbody Kurtzke (1983). V současné době se jedná o 10 stupňovou škálu od 0 do 10, kde 0 označuje normální neurologické funkce a 10 označuje smrt v důsledku roztroušené sklerózy. Přehledný a srozumitelný popis EDSS a způsob výpočtu čtenář nalezne v Dufek (2011), Havrdová (2013) nebo v Joy a Johnston (2001).

EDSS v běžné klinické praxi, zejména v RS centrech, slouží k dlouhodobému sledování vývoje míry disability u pacientů. Jeho změna se využívá jako sledovaná závislá proměnná v klinických studiích a při zkoumání účinnosti léčiv a jejich cenové efektivity.

Dalším parametrem pro měření disability u pacientů s RS je ARR (annual relapse rate, roční míra relapsů). ARR udává střední počet relapsů u pacientů během jednoho roku.

1.2.4 Ekonomické dopady RS

Důležitým ekonomickým dopadem RS je ztráta pacientovy produktivity a zaměstnání. Specifickým symptomem RS je pocit únavy. Podle G. Kobelt a Kasteng (2009) pacienti trpící roztroušenou sklerózou uvádějí únavu jako nejčastější potíží související s RS (84% pacientů). Podle Hemmett et al. (2004) je to 88% pacientů. Zatížení pacientů z důvodu nemoci je vyjádřeno pomocí utility. Utility kromě fyzických potíží zahrnují i mentální (kognitivní) postižení. Utility je měřena od 0 (smrt) do 1 (normální zdravotní stav), připouští se i záporné hodnoty, což indikuje stav horší, než smrt, i když pacient je stále naživu. Střední míra utility u pacientů s RS je 0,56. Ztráta pacientovy produktivity a invalidita způsobují předčasný odchod do důchodu. Studie Kobelt a kol. (2006) zjistila, že 33% až 45% pacientů s RS v Evropských státech pobíralo starobní důchod z důvodu předčasné ztráty zaměstnání. Stejná studie uvádí proporci zaměstnaných lidí s RS v Evropských státech v rozmezí 25 až 40%. Tato proporce ve značné míře závisí na proporcii pacientů již v důchodovém věku. Dalším výsledkem studie byl odhad proporce zaměstnaných lidí v produktivním věku (< 65 let) v závislosti na EDSS. S EDSS 0,0-1,0 pracovalo 70-80% pacientů. S EDSS 8,0-9,0 pracovalo pouze 10% pacientů. G. Kobelt a Kasteng (2009).

„Snížení produktivity z důvodů permanentní či dočasné ztráty pracovní pozice a závislosti na neformální péči jsou největší položky celkových nákladů.“

1.2.5 Látky modifikující chorobu, jejich efektivita a cenová efektivita

Zatím neexistuje 100% účinná léčba RS, avšak byly nalezeny látky pozitivně ovlivňující průběh nemoci. Jsou to látky modifikující chorobu (DMDs, disease modifying drugs). DMDs se začaly rozšiřovat v devadesátých letech minulého století. Včasné (již od prvního projevu příznaků RRMS) zahájená léčba pomocí DMDs může být účinná v prevenci předčasné disability, Kappos et al. (2007). Tuto skutečnost zmiňují G. Kobelt a Kasteng (2009):

„Je důležité začít léčbu chronických progresivních nemocí co nejdříve, aby bylo možné maximalizovat efekt léčby. . . . Tím pádem choroby modifikující léky by se měly používat již od začátku onemocnění a předcházet vývoji permanentní disability, ovlivňující každodenní život a nezřídka i ztrátu schopností pracovat.“

Cena DMDs se pohybovala na začátku 21. století kolem 8000 až 10000 USD pro pacienta ročně, viz Joy a Johnston (2001). Zavedením této nové skupiny léčivých látek do terapie RS rapidně stouply přímé medicínské náklady. Proto byl (a stále je) zvýšen zájem o ekonomické hodnocení léčby RS. Hlavní otázkou je, zda nové druhy léků budou ekonomicky výhodnými. Phillips (2004) uvádí:

„Cenová efektivita DMDs v RS je kontroverzní a diskutabilní téma již po době několika let.“

Výsledky studií efektů léčby RS pomocí DMDs vypadají většinou pozitivně. Terapie pomocí DMDs může snížit frekvenci výskytu relapsů u pacientů, oddálit ztrátu průběžnosti, zvýšit kvalitu života, zlepšit průběh onemocnění. Sharac et al. (2010) zmiňuje, že z ekonomického hlediska má úspěšná léčba RS následující výhody:

„Redukce disability umožní jedincům trpícím RS zůstat v práci a méně záviset na sociálních a zdravotních službách.“

Na druhou stranu, DMDs mají poměrně vysokou cenu, což může vést k jejich cenově neefektivnosti. Bohužel jejich účinnost není stejná pro každého

pacienta. Někdy se mohou vyskytovat i nežádoucí účinky, viz Filippini et al. (2003). V současné době jsou používány následující choroby modifikující látky: Interferon (IFN)- β -1b (Betaferon, BayerScheing Health), Interferon (IFN)- β -1a (Avonex, Biogen; Rebif, Merck Serono), Glatiramer Acetate (Copaxone, Teva), Clegg a Bryant (2001). Nejnovějším lékem z této skupiny je Natalizumab (Tysabri, Biogen Idec and Élan), G Kobelt et al. (2008). Novějšími léky jsou fingolimod (Gilenya, Novartis), dimethylfumarát (Tecfidera, Biogen), alemtuzumab (Lemtrada, Genzyme) a teriflunomide (Aubagio, Sanofi).

Tabulka 3 obsahuje přehled léků skupiny DMDs, které jsou používány v terapii RS. Na začátku se pacientům předepisuje léčba první linie. Pak může být provedena eskalace léčby. Léčba první linie je nejméně nákladná, léčba třetí linie je nejdražší, ale i neúčinnější.

Název léku	
1. linie	IFN, GA, IVIG, Aubagio
2. linie	Gilenya, Tecfidera, Daclizumab, Cladribine
3. linie	Tysabri, Lemtrada, Novantrone, Mabthera, Finategrast

IFN - Interferon (IFN)- β -1b (Betaferon), Interferon (IFN)- β -1a (Avonex; Rebif).
GA - Glatiramer Acetate (Copaxone).
IVIG - Intravenózní imunoglobulin.

Tabulka 3: Skupiny DMDs. Vlastní zpracování

1.3 Přehled farmakoekonomických studií

V současné době jsou k dispozici desítky publikací se zaměřením na farmakoekonomické hodnocení roztroušené sklerózy. Nejčastěji je v publikacích zastoupena COI analýza, která může sloužit jako podklad pro další studie. Podstatné je stanovit náklady na léčbu roztroušené sklerózy, aby bylo možné vyhodnocovat ekonomické dopady nemoci. Aktuální otázkou je posouzení

cenové efektivity léků. Cenově efektivní léčba je obvykle definována v publikacích jako léčba, která by měla mít větší přínos, než jsou výdaje na tuto léčbu. Na druhou stranu, je těžké zjistit cenu lidského života z ekonomického hlediska. Pro kvantifikaci kvality života nejčastěji používá QALY a utility. Kvalita života může být měřena například pomocí dotazníku EQ-5D. Výstupem je index kvantifikující kvalitu života pacienta. Čtenář nalezne vzorový dotazník EQ-5D a uživatelské informace v Van Reenen a Oppe (2015).

Dušánková et al. (2012) publikovali analýzu finančních nákladů spojených s roztroušenou sklerózou v České republice. Byla odhadnuta celková roční finanční nákladovost nemoci a dále odhadnuta cena nemoci podle stupně invalidity (měřeno EDSS). Pro tento účel byli pacienti stratifikováni podle EDSS do skupin mírná, středně těžká a těžká míra postižení. Celkem bylo analyzováno 909 pacientů. Data byla získána pomocí dotazníků, do kterých pacienti vyplňovali informaci o svých finančních výdajích na RS během tříměsíčního šetření. Výjimkou byly informace o hospitalizaci a větších investičních výdajích, které se zjišťovaly za delší časový úsek. Nákladovost nemoci byla přepočítána ze sociálního hlediska. Do studie byly zahrnuty přímé medicínské náklady, přímé nemedicínské náklady a nepřímé náklady, nehmotné náklady zahrnuty nebyly. Pro Českou republiku v roce 2012 byla cena nemoci odhadnuta na 9905, 14064 a 22880 EUR ročně na pacienta s mírnou, umírněnou a těžkou mírou postižení. Studie prokázala, že se cena signifikantně zvyšuje se zhoršením průběhu onemocnění.

G. Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson et al. (2006) provedli rozsáhlou studii. V této studii bylo analyzováno 13186 pacientů z 9 evropských zemí. Cílem studie bylo stanovit nákladovost roztroušené sklerózy a kvalitu života pacientů a porovnat z hlediska těchto parametrů jednotlivé země. Zavedením DMDs stouply přímé medicínské náklady. Proto bylo třeba vyhodnotit ekonomický dopad zavedení těchto léčivých látek do terapie RS. Dlouhodobým účinkem DMDs by mohlo být oddálení okamžiku ztráty pacientovy průceschopnosti. Jelikož nebyla k dispozici dlouhodobá data pacientů léčených DMDs, primárně se výzkumníci pokoušeli odhadnout cenu RS pomocí COI studie. Výsledkem této analýzy byl odhad finanční nákladovosti RS na různých úrovních postižení: mild, moderate a severe (mírná, středně těžká a těžká úroveň) podle EDSS. Pro mírnou úroveň onemocnění (EDSS < 4,0) průměrná roční cena byla odhadnuta na úrovni 18000 EUR. Umírněná úroveň (EDSS 4,0-6,5) stála v průměru 36000 EUR ročně a těžká (EDSS > 7,0) 62000 EUR. Data pro analýzu byla získána pomocí dotazníků. Byly stanoveny přímé medicínské a nemedicínské náklady, nepřímé náklady a byl proveden odhad nehmotných nákladů. Dále byla oceněna ztráta pacientovi produktivity. Bylo zjištěno, že

rozložení nákladů ve značné míře závisí na zdravotní politice státu. Ve Švédsku jsou pacientům se závažným stadiem onemocnění poskytovány speciální služby personálních asistentů, což zvyšuje náklady na služby a snižuje náklady na neformální péči (poskytována rodinou a příbuznými nemocného). Naopak Itálie a Velká Británie takové služby neposkytují a proto neformální péče se značně podílí na celkových nákladech. Z důvodu předčasné ztráty průvážnosti 33% až 45% pacientů pobíralo starobní důchod. S růstem závažnosti onemocnění klesá proporce pracujících pacientů, klesá proporce pacientů užívajících DMDs a také klesá produktivita pacientů. Sse stupněm EDSS 2,0 byla utility v průměru 0,7, zatímco s EDSS 6,5 produktivita byla 0,45. Náklady spojené s rostoucím postižením ($EDSS > 7,0$) jsou tři až čtyřnásobkem nákladů spojených s nižší mírou postižení ($EDSS < 4,0$). Proto léčivé látky zpomalující progresi onemocnění a oddalující nastoupení ztráty průvážnosti mohou poskytnout značný užitek pro společnost .

G. Kobelt, Berg, Lindgren, Fredrikson et al. (2006) publikovali další studie pro Evropské státy zvláště, a to pro Rakousko, Německo, Itálii, Nizozemsko, Švédsko, Španělsko, Belgii, Švýcarsko a Velkou Británii. Stejná studie byla provedena v USA G. Kobelt, Berg, Atherly et al. (2006). V Austrálii podobnou studii provedl Taylor et al. (2007). Orlewska et al. (2005) publikovali výsledky první cost-of-illness analýzy v Polsku. Kobelt a kol. sledovali nákladovost nemoci. Cílem bylo odhadnout cenu a kvalitu života na různých úrovních postižení podle EDSS. Kvalita života (QoL) se zjišťovala pomocí dotazníku EQ-5D.

Studie G. Kobelt, Berg, Lindgren, Baumhackl et al. (2006) pro Rakousko se zúčastnilo 1019 pacientů. Procento žen ve studii bylo 70,4%. Střední nákladovost nemoci ze sociální perspektivy byla odhadnuta na 40300 EUR pro pacienta, cena z perspektivy plátce byla dvakrát menší. Z pohledu plátce se čtvrtina nákladů investuje na DMDs, ze sociální perspektivy je to ovšem pouhých 12%. Na začátku nemoci pracovalo 75% lidí a pouze 10% pacientů si mohlo dovolit pracovat v horším stavu ($EDSS > 8,0$). Se zhoršením nemoci se rovněž rapidně zhoršuje kvalita života pacienta a jeho míra utility.

Německé studie G. Kobelt, Berg, Lindgren, Berger et al. (2006) se zúčastnilo 2793 pacientů, z toho 72,2% pacientů bylo ženského pohlaví. Střední věk účastníků výzkumu byl 45 let. V počátečním stavu onemocnění pracovalo 73% pacientů. Se zhoršeným stavem si mohlo dovolit pracovat méně než 10%. Nákladovost roztroušené sklerózy se pochybovala v rozpětí 18500 EUR až 70500 EUR pro pacienta v různých stádiích nemoci.

Italské studie G. Kobelt, Berg, Lindgren, Battaglia et al. (2006) se zúčastnilo 921 pacientů, z nich bylo 65,8% žen, střední věk 46,1. Nákladovost roztroušené sklerózy se pochybovala v rozpětí 12000 EUR až 71000 EUR pro pacienta ročně pro různá stadia nemoci. Přímé medicínské náklady v průměru reprezentují více než dvě třetiny nákladů celkových, a to z důvodu užívání DMDs a vysoké ceny na neformální péči v Itálii.

Studie v Nizozemsku G. Kobelt, Berg, Lindgren, Anten et al. (2006) se zúčastnilo 1549 pacientů (z nich 69,1% žen), jejich průměrný věk byl 46,7 let a průměrná míra postižení podle EDSS 3,9. Nákladovost roztroušené sklerózy se pochybovala v rozpětí 9300 EUR až 78000 EUR ročně v závislosti na míře postižení.

Studie ve Švédsku Berg et al. (2006) se zúčastnilo 1339 pacientů. Poměr žen byl 73% a střední věk 53,4 let, oproti jiným státům se studie zúčastnil větší počet pacientů s vysokou mírou postižení a proto střední EDSS byl 5,1. Odhad nákladů na roztroušenou sklerózu se pohyboval mezi 16000 EUR a 116000 EUR pro pacienta ročně v závislosti na EDSS. Pro Švédsko jsou specifické poměrně vysoké náklady na služby, které jsou poskytovány zdravotnickým systémem pacientům s vysokou mírou postižení.

Španělská studie G. Kobelt, Berg, Lindgren, Izquierdo et al. (2006) prozkoumala data 1848 pacientů, z nich 64,2% byly ženy. Střední věk byl 44,7 let a střední míra postižení 4,5 podle EDSS. Odhad nákladovosti roztroušené sklerózy ve Španělsku se pohyboval v mezích 10425 EUR a 65693 EUR podle míry postižení. Ve Španělsku mají velký význam rodinné vztahy, a proto cena neformální péče reprezentuje až 30% celkových nákladů.

Belgické studie G. Kobelt (2006) se zúčastnilo 799 pacientů, z nich 68,0% žen. Střední věk byl 48,1 let. Střední míra postižení 4,2 podle EDSS a střední utility pacientů 0,51. Odhad nákladovosti roztroušené sklerózy se pohyboval mezi 12000 EUR a 5100 EUR podle míry postižení.

Švýcarská studie G. Kobelt, Berg, Lindgren, Gerfin et al. (2006) prozkoumala data 1101 pacientů, z nich bylo 63,8% žen. Střední věk byl 52,5 let. Střední míra postižení 4,5 podle EDSS. Střední utility pacientů 0,53. Odhad nákladovosti roztroušené sklerózy ve Švýcarsku byl 42000 EUR.

Britské studie G. Kobelt, Berg, Lindgren, Kerrigan et al. (2006) se zúčastnilo 2048 pacientů, z toho bylo 74,5% žen. Střední věk pacienta byl 51 let. Odhad nákladovosti roztroušené sklerózy ve Velké Británii se pohyboval mezi 12000

GBP a 60000 GBP pro pacienta ročně podle míry postižení.

	n	% žen	Střední věk	Střední EDSS	Cenové rozpětí
Italie	921	65,8	46,1	4,6	12000-71000
Španělsko	1848	64,2	44,7	4,5	10425-65693
Švedsko	1339	73,0	53,4	5,1	16000-116000
Rakousko	1019	70,4	50,0	4,4	16000-63800
Nemecko	2793	72,2	45,0	3,8	18500-70500
Nizozemsko	1549	69,1	46,7	3,9	9000-78000
Belgie	799	68,0	48,1	4,2	12000-51000
Švýcarsko	1101	63,8	52,5	4,5	42000
UK	2048	74,5	51,0	5,1	12000-60000
USA	1909	76,4	49,2	—	32297-64492

Náklady jsou v EUR.

Náklady pro UK jsou výpočteny v GBP.

Náklady pro USA jsou výpočteny v USD.

Tabulka 4: Shrnutí výsledků COI studií RS provedených G. Kobelt a kol. v letech 2005-2006. Vlastní zpracovávání.

Závěrem každé z těchto evropských studií bylo potvrzení vysoké korelace ceny nemoci a utility pacientů se zvyšující se mírou postižení. Také byl měřen pocit únavy pacientů pomocí dotazníku se stupnicí 0 = není unaven až 10 = extrémně unaven. Bylo zjištěno, že pocit únavy koreluje s progresí nemoci a je zvýšen u žen a u pacientů zažívajících relaps. Zásadním negativním ekonomickým dopadem roztroušené sklerózy pro pacienty je ztráta průběžnosti a nutnost předčasně opouštět zaměstnání (a začít pobírat starobní důchod). Navíc tyto studie ilustrují rozdílné přístupy k financování léčby nemoci v různých státech, závislost rozložení nákladů na tradicích a zvycích, odlišných zdravotnických systémech a působení neformálních organizací.

Americké studie G. Kobelt, Berg, Atherly et al. (2006) se zúčastnilo 1909 pacientů, z nich bylo 75% žen. Střední věk byl 49 let. Průměrné náklady na nemoc byly 47215 USD, z toho největší podíl měly nepřímé medicínské náklady a náklady na léčiva. Pro mírnou úroveň průměrná nákladovost byla 32297 USD a utility 0,824. Umírněná úroveň stála v průměru 50293 USD a

utility této skupiny pacientů byla 0,679. Těžká úroveň stala v průměru 64492 USD a utility této skupiny pacientů byla 0,533.

Přehledový článek od Naci et al. (2010) porovnává výsledky studií, které se zabývaly utility pacientů s RRSM a SPMS. Po shrnutí výsledků analýz byla odvozena utility 0,80 až 0,92 pro pacienty s EDSS 1,0, od 0,49 do 0,71 pro pacienty s EDSS 3,0, 0,39 až 0,54 pro míru postižení 6,5 a -0,19 až 0,1 pro EDSS se rovnající 9,0.

Noyes et al. (2011) odhadli cenovou efektivitu DMDs v USA a porovnávali léčbu DMDs se základní podporující terapií RS. Pro účely studie byl generován 10-letý vývoj progresu RS pro kohortu 1121 pacientů. Efektivita byla měřena QALYs a roky bez relapsů (relapse-free years). Závěrem této studie bylo, že DMDs jsou efektivní v léčbě RS (zvyšují QALYs), ale nejsou cenově efektivní. Jeden QALY podle autorů bude stát víc, než 800000 USD. Aby se DMDs staly cenově efektivní, je třeba snížit jejich cenu. Na druhou stranu, ceny léků skupiny DMDs v USA jsou poměrně vysoké (například v porovnání s UK).

Palace, Duddy et al. (2015) se zabývali studiem efektivity DMDs ve Velké Británii. Cílem dvouleté Boggild et al. (2009) a následně šestileté studie Palace, Duddy et al. (2015) bylo prokázat klinickou a finanční efektivnost látek interferon beta a glatiramer acetate u pacientů s RRMS a kvantifikovat dlouhodobou efektivitu těchto terapií. K analýze byla použita data 4137 pacientů z UK, kteří začali léčbu vybranými látkami v letech 2002 až 2005. Jako kontrolní skupina u šestileté studie byla použita kohorta 898 pacientů z Britské Columbie, Kanada. Tato data byla sbírána od roku 1980 a cenzorována v roce 1995, kdy se začaly rozšiřovat léky ze skupiny DMDs. Jelikož pacienti v této skupině nebyli léčeni žádným specializovaným lékem určeným pro léčbu RS, lze u této skupiny sledovat přirozený vývoj RS bez efektu léků. Skupinu popisuje Shirani et al. (2012). Porovnání progresu disability u obou skupin (léčená a neléčená) byla provedena pomocí Markovova modelu a multilevel modelu (lineárního smíšeného modelu). Efekt léčby byl měřen pomocí 2 výstupů (proměnných). Primárním výstupem bylo ratio progresu (léčené vs. neléčené), které bylo měřeno v hodnotách EDSS a utility. Ratio progresu EDSS porovnává pozorovanou změnu střední EDSS a změnu odhadnutou modelem přirozeného vývoje RS. Obdobně ratio progresu utility porovnává pozorovanou změnu střední míry utility pacienta a změnu míry utility odhadnutou modelem přirozeného vývoje RS. Ratio progresu EDSS menší než 100% znamená, že progresu nemoci u léčené skupiny je pomalejší, než u skupiny s přirozeným vývojem nemoci. Ratio progresu míry utility

menší, než 62% bylo předdefinováno jako výsledek potvrzující cenovou efektivitu zkoumaných léčiv. Závěrem této studie bylo, že zkoumané DMDs nejsou efektivní, ani nejsou cenově efektivní v terapii RS. Avšak výsledky studie byly příliš citlivé na chybějící pozorování a bylo potřeba prozkoumat efekty léčby v dlouhém období.

V roce 2010 byl publikován článek kritizující výsledky první studie Boggild et al. (2009), Raftery (2010). Autor upozorňuje, že jelikož studie neprokázala cenovou efektivitu zkoumaných léčiv v krátkém horizontu, ceny vybraných DMDs by měly být sníženy. Přesto ceny léčiv sníženy nebyly.

Poslední šestiletá studie Palace, Duddy et al. (2015) prokázala efektivitu DMDs a potvrzuje, že mohou být efektivními i z dlouhodobého hlediska a také splňovat podmínku cenové efektivity. Planovaná desetiletá studie by měla tyto výsledky potvrdit. Ve Velké Británii práh pro cenově efektivní léčbu byl stanoven na 36000 GBP per QALY.

Doporučení publikovaná National Institute for Clinical Excellence zmiňuje, že cena QALY se významně liší v závěrech různých studií. Různé studie modelovaly cenu QALY a jejich odhady se pohybovaly v rozmezí 10000 USD až 3000000 GBP za 1 QALY (NICE (2002)).

Nejnovější studie nákladů RS a ekonomického zatížení vyplývajícího z RS pro evropskou společnost publikovali Gisela Kobelt et al. (2017). Analýzy se zúčastnilo 16 států. V průběhu roku 2017 budou publikovány výsledky analýz pro každou zemi zvlášť. Studie se zúčastnilo 16808 pacientů. Střední věk se pochyboval mezi 38,5 a 56,7 let. Celkem 57% pacientů dostávalo léčbu DMDs. Roční nákladovost RS byla odhadnuta na 22,800 EUR pro mírnou úroveň postižení, 37100 EUR pro středně těžkou úroveň a 57,500 EUR pro těžkou úroveň. Dotazováním účastníků studie byly zjištěny informace o jejich zdravotním stavu, kvalitě života (health-related quality of life (HRQoL)) a spotřebě finančních zdrojů. Mimo jiného byla posbírána data týkající se únavy a kognitivních potíží. Studie potvrdila vysokou korelaci mezi finančními náklady i užitou pacientů a mírou disability. Avšak spotřeba finančních zdrojů je silně ovlivněna typem zdravotního systému a dostupností služeb pro pacienty.

1.4 Formulace hypotéz

S ohledem na závěry většiny studií věnovaných tématu RS a cenové efektivity její terapie, lze předpokládat, že správná volba léčby může způsobit snížení celkových nákladů spojených s morbiditou RS. Výzkumníci se jednoznačně shodují na tom, že včasné zahájení léčby látkami modifikujícími průběh nemoci může zpomalit vývoj disability u pacientů. Lze předpokládat, že skupiny pacientů s odlišným přístupem k léčbě budou mít odlišný vývoj nemoci. Dále lze předpokládat, že pacienti, kteří brali DMDs již na začátku onemocnění budou mít pomalejší vývoj disability v porovnání s pacienty, u kterých léčba DMDs byla zahájena později. Včasné zahájení léčby by mohlo způsobit snížení celkového ekonomického břemene na společnost, jelikož takový pacienti zůstanou déle produktivní, získají kvalitnější život. Navíc začnou později pobírat různé sociální a invalidní důchody. Pomalejší pokles produktivity umožní pacientům déle zůstat v práci, živit sebe a více se věnovat jiným aktivitám. Toto lze vnímat, jako kladný ekonomický dopad na společnost.

2 Data a metodologie

2.1 Data a jejich sběr

V České Republice jsou data pacientů trpících roztroušenou sklerózou sbírána v 15 RS centrech. Data jsou shromažďována v celostátním registru ReMuS, který provozuje nadační fond Impuls. V současné době počet pacientů v databázi přesahuje 8000. Data jsou sbírána od roku 2011. Největší RS centrum v republice funguje při neurologické klinice 1. LF UK a VFN. Přispívá do ReMuSu informacemi o stavu víc, než 4000 pacientů s různými formami RS.

Databáze pacientů RS centra při neurologické klinice 1. LF UK a VFN obsahuje komplexní informací o pacientech. Jsou to základní informace jako unikátní číslo, pohlaví, datum narození, datum počátku onemocnění. Další záznamy obsahují informace o návštěvách RS centra, o průběhu nemoci, její typu, historii hodnot EDSS, léčeb, relapsů. Lze také vyčíst informace nezbytné pro ekonomické vyhodnocení včetně informací o zaměstnanosti, sociálních dávkách.

Pro tuto analýzu poskytlo RS centrum při neurologické klinice 1. LF UK a VFN anonymizovaná data pacientů. Databáze obsahuje informace o 4112 pacientech. Před zahájením analýzy byla data nejprve očištěna od chybějících a chybných záznamů. V následujícím kroku byly sloučeny jednotlivé tabulky, obsahující obecné informací o pacientovi, informací o návštěvách RS centra a průběhu léčby.

V rámci analýzy byl zkoumán vliv typu léčby na progresi onemocnění (měřeno EDSS). Různé přístupy k léčbě mohou být definovány jako podávání různým pacientům jiných léčivých látek, ale taky i rozdílné doby od propuknutí nemoci do začátku první léčby. Ve druhém případě se nabízí prozkoumat a porovnat mezi sebou skupiny pacientů ze studií ASA (Avonex-Steroids-Azathioprine) a SET (Study of Early INF- β 1a Treatment). Skupina SET je specifická tím, že u pacientů byla léčba DMD zahájena již po první atace a diagnostikování RS. V ASA studii léčba DMD látkami nebyla u pacientů první léčbou. Jelikož tyto skupiny jsou dobře popsány, byly zvoleny pro danou analýzu. Dalším krokem je možnost důkladně prozkoumat celou databázi pacientů s možností aplikace i na ReMuS a vyhledat homogenní skupiny pacientů podle typu léčby (stejných léčivých látek nebo stejných kategorií léčivých látek). Na tyto skupiny může být aplikována stejná metoda.



Obrázek 3: Vývoj nemoci v čase u skupin ASA a SET. Vlastní zpracovávání.

2.2 Popisné statistiky

Pro analýzu byly zvoleny dvě odlišné skupiny pacientů, což by mohlo umožnit porovnat vývoj disability pacientů léčených již od prvních příznaků nemoci chorobu modifikujícími látkami (skupina SET) a pacientů u kterých léčba těmito látkami byla zahájena po nějakou dobu trvání nemoci (skupina ASA) a prozkoumat hypotézu, jestli včasné zahájení léčby látkami DMD značně ovlivňují průběh nemoci a jsou schopny zpomalit vývoj disability.

Základní rozdíly mezi zkoumanými skupinami pacientů jsou zmíněny v oddílu 2.1. Graf 3 znázorňuje vývoj v čase disability pacientů v obou skupinách. Poskytuje také informaci o tom na jaké kategorii léčby DMD byl pacient, viz tabulka 3.

Skupinu ze studie ASA tvoří 180 pacientů, ze kterých 140 jsou ženy. Při vstupu do studie většina pacientů už měla diagnostovanou relaps-remitentní RS (RRRS). Naopak do studie SET se většina pacientů vstupovala s klinicky izolovaným symptomem CIS. V této skupině je poměrně malé zastoupení žen (jen 141 z celkového počtu 210 lidí).

Všichni pacienti z ASA a SET studií byli na začátku léčení 30mg IFN β -1a (Avonex, Biogen Idec) jednou týdně, Uher et al. (2017).

Základní demografické charakteristiky obou skupin jsou uvedeny v tabulce 5.

	Studie	
	ASA	SET
Celkový počet	180	210
Počet žen	141	140
Procento žen	78,3	66,7
Střední věk ($\pm$ SD)	46,7 $\pm$ 8,1	38,9 $\pm$ 7,9
Median věku	45,8	38,0
Věk onset ($\pm$ SD)	25,7 $\pm$ 7,2	29,0 $\pm$ 7,8
Median věku onset	45,8	38,0
Věk BL ($\pm$ SD)	31,0 $\pm$ 7,8	29,0 $\pm$ 7,8
Median věku BL	30,7	28,0
Délka studie ($\pm$ SD)	15,2 $\pm$ 2,1	9,0 $\pm$ 1,2
Median (IQR)	15,2 (13,7 - 16,7)	8,8 (8,1 - 10,0)
EDSS začatek studie ($\pm$ SD)	1,9 $\pm$ 0,9	2,4 $\pm$ 0,8
EDSS konec studie ($\pm$ SD)	3,6 $\pm$ 1,9	2,1 $\pm$ 1,2
Absolutní změna EDSS	1,7	-0,3
Délka nemoci k Start date (month) ($\pm$ SD)	62,5 $\pm$ 60,0	1,0 $\pm$ 0,8
Median (IQR)	43,0 (21,2 - 83,5)	0,7 (0,3 - 1,5)
CIS (začatek studie)	8	205
RR MS (začatek studie)	169	3
PP MS (začatek studie)	1	—
SP MS (začatek studie)	1	—

SD - směrodatná odchylka.

IQR - interkvartilové rozpětí.

BL - baseline.

Tabulka 5: Popisné statistiky. Vlastní zpracovávání

2.3 Použité statistické metody

2.3.1 Markovské modely

Modelování zdravotního stavu pacientů je předmětem zájmu mnoha výzkumníků. Pro tyto účely mohou být použité Markovské modely. Aplikace Markovských modelů ve zdravotnictví je spojena s některými úskalími. Jedním z předpokladů je, že se pacient vždy nachází v jednom z diskrétních stavů, kterých je konečný počet. Je důležité mít na zřeteli, že ačkoliv měření jsou prováděny v čase diskrétním, vývoj nemoci je v čase spojitý. Navíc přesný čas přechodu mezi stavy není většinou známý.

Využití markovských modelů v oblasti medicínského výzkumu (Liu et al. (2015)):

- Analýza efektivity léčby
- Analýza vývoje nemoci
- Predikce budoucího vývoje nemoci

Vhodným modelem pro modelování vývoje zdravotního stavu pacientů bude markovský model se spojitým časem a diskrétními stavy (anglicky CT-MM, continuous-time markov model), Palace, Bregenzer et al. (2014).

2.3.2 Modely s diskrétním časem

Markovský řetězec je náhodný proces s diskrétními stavy a diskrétním časem, který má markovskou vlastnost.

Proces $X = \{X_t : t \in T\}$ má markovskou vlastnost, pokud pro libovolnou posloupnost stavů $s_0, \dots, s_{n-1}$ z množiny stavů S a časů $t_0 \leq \dots \leq t_{n-1}$ z množiny časů T platí

$$\begin{aligned} Pr\{X_{t_{n+1}} = s_{t_{n+1}} \mid X_{t_n} = s_n, \dots, X_{t_0} = s_0\} \\ = Pr\{X_{t_{n+1}} = s_{t_{n+1}} \mid X_{t_n} = s_n\}. \end{aligned}$$

Matice přechodových pravděpodobností je čtvercová matice rozměrů $S \times S$ $\mathbf{P} = [p_{rs}]_{r,s \in S}$, kde na pozici (r, s) se nachází pravděpodobnost přechodu ze stavu r do stavu s v jednom kroku. Matici $\mathbf{P}$ lze získat metodou maximální věrohodnosti, pokud je známa posloupnost uskutečněných přechodů mezi stavy r a s po jednom kroku.

Zatímco pozorování stavů pacientů jsou pořízena v diskrétních časových okamžicích, model s diskrétním časem nebude dobře popisovat skutečný spojitý v čase průběh nemoci. Takový model bude citlivý na diskretizaci času a spojenou s tím ztrátou pozorování (Boggild et al. (2009), Palace, Bregenzer et al. (2014)).

2.3.3 Modely se spojitým časem

Pro Markovský proces se spojitým časem je definována matice intenzit $\mathbf{Q}$. Intenzity představují okamžité riziko přechodu ze stavu r do stavu s ($r \neq s$), C. H. Jackson et al. (2011):

$$q_{rs}(t) = \lim_{\delta t \rightarrow 0} Pr\{S(t + \delta t) = s \mid S(t) = r\} / \delta t.$$

Platí, že matice intenzit $\mathbf{Q}$ je čtvercová a má stejné rozměry jako matice $\mathbf{P}$, kde počet řádků, resp. sloupců je roven počtu zvažovaných stavů S . Řádky matice $\mathbf{Q}$ se sčítají na nulu a diagonální prvky jsou dopočítány podle vztahu:

$$q_{rr} = - \sum_{r \neq s} q_{rs}.$$

V homogenních markovských modelech se předpokládá nezávislost q_{rs} na čase t . Matici $\mathbf{Q}$ pro homogenní markovský model lze získat řešením vztahu

$$\mathbf{P}(t) = \text{Exp}^t \mathbf{Q},$$

kde Exp je maticová exponenciála vypočtena podle vztahu

$$\text{Exp}(\mathbf{X}) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{\mathbf{X}^k}{k!}$$

pro libovolnou matici $\mathbf{X}$.

Jelikož vzorec je součtem nekonečné řady maticových mocnin, výpočet maticové exponenciály je numerický náročný. Analyticky lze matici intenzit získat metodou maximální věrohodnosti, C. Jackson (2016).

$$L(\mathbf{Q}) = \prod_{i,j} L_{i,j} = \prod_{i,j} p_{S(t_{i,j})S(t_{i,j+1})}(t_{i,j+1} - t_{i,j}),$$

pro každý subjekt i a pozorování j .

V balíku `'msm'` jsou implementovány optimalizační algoritmy `'optim'`, `'nlm'` a `'bobyqa'`. V této práci byl použit optimalizační algoritmus `'bobyqa'` z balíku `'minqa'` (Bates et al. (2014)).

V panelových datech pacientů je stav i -tého $S_i(t)$ známý jen pro omezený počet časových okamžiků. To implikuje, že není znám přesný čas, ve kterém se uskutečnil přechod ze stavu r do stavu s a není znám přesný počet těchto přechodů. Ačkoli v datovém souboru může být zaznamenán přechod ze stavu r do stavu s v časovém intervalu $t_{j,j+1}$, neznamená to, že tento přechod je povolen. V tomto případě existuje nějaký mezikrok z (nebo množina mezikroků) pro který platí, že:

$$p_{rz} \neq 0, p_{zs} \neq 0 \text{ a } p_{rs} = p_{rz}p_{zs}$$

v časovém intervalu $t_{j,j+1}$.

3 Analýza

Ve studiích Mandel (2010), Gauthier et al. (2007) jsou sloučeny hodnoty EDSS do skupin. První skupina v sobě zahrnuje hodnoty $EDSS \leq 1,5$. Druhá skupina slučuje hodnoty 2 a 2,5. Třetí skupina je definována pro hodnoty $EDSS \geq 3$. Naopak, studie Palace, Bregenzer et al. (2014) zkoumá všechny hodnoty EDSS sloučené do skupin po dvou.

Jelikož DMD jsou předepisovány pacientům s nižším EDSS a z důvodu relativně malého zastoupení v databázi pacientů s vysokou mírou disability, byla analýza zaměřena pouze na pacienty s hodnotami EDSS v rozmezí 0,0 až 6,5.

Vzhledem k poměrně malému počtu pacientů v obou skupinách byly hodnoty EDSS zaokrouhleny dolů o jedno místo, tj. sloučeny po dvou. Stejný postup byl použit i v Palace, Bregenzer et al. (2014). Navíc v balíku 'msm' markovské stavy se číslují od 1. Proto k zaokrouhleným hodnotám EDSS byla přičtena 1. Tím pádem hodnota EDSS 1 označuje skutečnou hodnotu EDSS 0, EDSS 2 označuje skutečnou hodnotu EDSS 1,0 a 1,5. Ostatní hodnoty jsou dopočítány stejným způsobem. Pro tento účel byla vytvořena další proměnná `EDSSround`.

Pro každého pacienta byla také vytvořena proměnná `Years`, která je počtem let uplynulých od vstupu do studie daného pacienta.

Pro názornost mohou být přechody mezi stavy představeny v tabulce absolutních četností.

```
statesAsa <- statetable.msm(EDSSround, Patient.ID,  
                           data = dataAsa.msm)
```

```
statesSet <- statetable.msm(EDSSround, Patient.ID,  
                           data = dataSet.msm)
```

Absolutní četnosti přechodů ve skupině ASA a ve skupině SET jsou znázorněny v tabulkách 6, resp. 7.

Návštěvy pacientů nejsou v čase rovnoměrné. Z tohoto důvodu se v tabulce četností může objevit přechod z nízkých hodnot EDSS do hodnot velkých a naopak. Neznamená to, že takový přechod může být uskutečněn přímo

Do		1	2	3	4	5	6	7
Z	1	290	37	14	4	1	0	0
	2	32	2685	203	23	4	0	0
	3	9	108	2524	194	20	4	1
	4	2	14	142	1448	137	2	2
	5	0	3	7	79	1343	73	9
	6	0	0	1	0	45	387	36
	7	0	0	1	0	2	16	499

Tabulka 6: Absolutní četnosti přechodů ve skupině ASA. Zdroj: vlastní zpracování

Do		1	2	3	4	5	6	7
Z	1	229	49	7	0	0	0	0
	2	53	3169	214	12	3	0	0
	3	8	261	1752	82	9	2	0
	4	1	25	94	500	36	2	2
	5	0	2	12	36	206	9	2
	6	0	0	2	0	5	78	5
	7	0	0	1	0	0	5	23

Tabulka 7: Absolutní četnosti přechodů ve skupině SET. Zdroj: vlastní zpracování

(oddíl 2.3.3). V tomto případě se manuálně zakazují přímé přechody mezi hodně odlišnými stavy (Palace, Bregenzer et al. (2014)). Další výhodou je, že se zvyšuje výpočetní schopnost optimalizačního algoritmu.

V této práci byly okamžikové přímé přechody definovány jako přechody nepřesahující 3 jednotky EDSS. Navíc byly zakázány přechody s poměrně malým (v rámci jednotek) zastoupením v tabulce absolutních četností.

S ohledem na tyto úpravy pro obě skupiny byla předdefinována matice intenzit $\mathbf{Q}$ pomocí funkce `crudeinits.msm`, která vstupovala do modelu.

Model se odhaduje pomocí funkce `msm`.

```
msm.Asa.bobyqa <- msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,  
                      data = dataAsa.msm,  
                      qmatrix = Q.crudeAsa,  
                      opt.method = "bobyqa")  
  
msm.Set.bobyqa <- msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,  
                     data = dataSet.msm,  
                     qmatrix = Q.crudeSet,  
                     opt.method = "bobyqa")
```

4 Výsledky

Primárním výstupem modelu je metodou maximální věrohodnosti odhadnutá matice intenzit Q . Ostatní výsledky se dopočítají z odhadnutého modelu pomocí různých funkcí z balíku 'msm'.

Přechodové pravděpodobnosti za určitý časový interval se vypočítají pomocí funkce `pmatrix.msm`. Většinou pro znázornění pravděpodobnosti přechodu mezi stavy pro medicínské účely se uvádějí roční přechodové pravděpodobnosti, viz např. Palace, Bregenzer et al. (2014).

```
pmatrix.msm(msm.Asa.bobyqa, t=1)
pmatrix.msm(msm.Set.bobyqa, t=1)
```

V tabulce 8 jsou uvedeny roční přechodové pravděpodobnosti pro skupinu pacientů ze studie ASA. Například hodnota 0,0535 v políčku p_{14} znamená, že pacient, který se momentálně nachází ve stavu 1 a má obdobnou progresi nemoci jako u pacientů ze studie ASA, po jednom roce s pravděpodobností 5,35% přejde do stavu 4. V tabulce 9 jsou uvedeny roční přechodové pravděpodobnosti pro skupinu pacientů ze studie SET.

Do		1	2	3	4	5	6	7
Z	1	0.4545	0.3254	0.1544	0.0535	0.0113	0.0008	0.0001
	2	0.0297	0.7126	0.2016	0.0437	0.0112	0.0008	0.0002
	3	0.0112	0.1807	0.5863	0.1688	0.0479	0.0040	0.0009
	4	0.0041	0.0479	0.2074	0.5053	0.2072	0.0224	0.0056
	5	0.0006	0.0107	0.0359	0.1324	0.6514	0.1269	0.0420
	6	0.0001	0.0016	0.0055	0.0270	0.2396	0.5039	0.2222
	7	0.0000	0.0001	0.0005	0.0025	0.0294	0.0812	0.8854

Tabulka 8: Roční přechodové pravděpodobnosti ve skupině ASA. Vlastní zpracovávání

Pro porovnání různých modelů vývoje nemoci lze vypočítat celkový čas strávený v jednotlivých stavech pro průměrného pacienta. K tomuto účelu je v balíku `msm` implementována funkce `totlos.msm`.

Do		1	2	3	4	5	6	7
Z	1	0.4976	0.4127	0.0812	0.0069	0.0015	0.0001	0.0000
	2	0.0397	0.7748	0.1635	0.0173	0.0041	0.0004	0.0001
	3	0.0170	0.3452	0.5357	0.0811	0.0181	0.0020	0.0007
	4	0.0095	0.1913	0.3335	0.3416	0.1005	0.0173	0.0062
	5	0.0041	0.0942	0.2082	0.2573	0.2822	0.1097	0.0443
	6	0.0013	0.0319	0.0995	0.0485	0.1029	0.5497	0.1660
	7	0.0002	0.0064	0.0293	0.0116	0.0369	0.3439	0.5716

Tabulka 9: Roční přechodové pravděpodobnosti ve skupině SET. Vlastní zpracovávání

```
totlos.msm(msm.Asa.bobyqa, tot = 10)
totlos.msm(msm.Set.bobyqa, tot = 10)
```

V tabulce 10 je uveden čas strávený v jednotlivých stavech za dobu 10 let pro skupiny pacientů ze studií ASA a SET. Například hodnota 1,4632 v řádku ASA pro první stav znamená, že pacient s obdobným vývojem nemoci jako u pacientů ze studie ASA za 10 let nemoci v prvním stavu dohromady stráví v průměru 1,4632 let.

Stav	1	2	3	4	5	6	7
ASA	1.4632	3.2689	2.4851	1.3002	0.9789	0.2581	0.2454
SET	1.8248	5.4666	2.1059	0.3927	0.1257	0.0554	0.0289

Tabulka 10: Celkový čas strávený v jednotlivých stavech za 10 let. Vlastní zpracovávání

Dopočet časů stráveného v určitém stavu před jeho opouštěním a přechodem do jiného stavu je implementován ve funkci `sojourn.msm`.

```
sojourn.msm(msm.Asa.bobyqa)
sojourn.msm(msm.Set.bobyqa)
```

V tabulkách 11 a 12 je uveden výstup z funkce `sojourn.msm` pro skupiny pacientů ze studií ASA a SET. Pokud se pacient s progresí nemoci podobné

progresi nemoci ve skupině ASA dostane do prvního stavu, v prvním stavu stráví průměrně 1,2388 let, než přejde do jiného stavu. S 95 % pravděpodobnosti interval 0,9530 let až 1,6104 let pokryje tuto hodnotu. Obdobně se interpretují hodnoty výstupu pro studii SET. Pokud se pacient s vývojem nemoci obdobným skupině SET se dostane do stavu 2, tak v průměru před jeho prvním opouštěním stráví v tomto stavu 2,9622 let. 95 % konfidenční interval v tomto případě je 2,6327 až 3,3329 let.

Stav	estimates	SE	L	U
1	1.2388	0.1658	0.9530	1.6104
2	2.5416	0.1579	2.2502	2.8790
3	1.5539	0.0778	1.4087	1.7140
4	1.2541	0.0729	1.1190	1.4055
5	1.9436	0.1450	1.6792	2.2497
6	1.3103	0.1458	1.0536	1.6296
7	7.2054	1.6595	4.5879	11.3164

Tabulka 11: Čas strávený v stavu před jeho opouštěním, studie ASA. Vlastní zpracovávání

Stav	estimates	SE	L	U
1	1.3828	0.1853	1.0633	1.7983
2	2.9622	0.1782	2.6327	3.3329
3	1.2894	0.0689	1.1610	1.4319
4	0.7612	0.0612	0.6502	0.8912
5	0.6736	0.0835	0.5283	0.8588
6	1.3726	0.3835	0.7939	2.3733
7	1.5197	0.6358	0.6693	3.4505

Tabulka 12: Čas strávený v stavu před jeho opouštěním, studie SET. Vlastní zpracovávání

5 Diskuze

Analýza demonstruje obecně užití markovských modelu se spojitým časem v modelování progresu onemocnění na longitudinálních datech pacientů trpících roztroušenou sklerózou.

Veškeré výpočty byly provedeny pomocí funkcí implementovaných v balíčku `'msm'`.

Výsledky této analýzy by mohly potvrdit, že včasné (již po první atace) zahájení léčby látkami modifikujícími průběh nemoci v terapii roztroušené sklerózy může zpomalit vývoj disability. Výhodou modelu je zohlednění vývoje nemoci v čase spojitého.

Při porovnávání matic ročních přechodových pravděpodobností (tabulky 8 a 9) je vidět, že skupina pacientů ze studie SET se více zdržuje ve stavech mírné disability (stavy 1 a 2) v porovnání se skupinou pacientů ze studie ASA. Mimo jiné má i větší pravděpodobnost zlepšení, tj. přechodů ze stavů větší disability do stavů s nižší disability. Například pokud se pacient s vývojem invalidity obdobným skupině SET momentálně nachází ve stavu 3, za rok se může zlepšit (přejít) do stavu 2 s pravděpodobností 34,52 %. Zatímco u pacientů s vývojem nemoci jako u skupiny ASA pravděpodobnost vrátit se za rok ze stavu 3 do stavu 2 je menší a rovná se 18,07 %. Navíc se ve skupině SET je větší pravděpodobnost zlepšení i v těžších stavech (stavy 5 až 7).

Obecně lze usoudit, že vývoj disability je u skupiny SET pomalejší než u skupiny pacientů ASA. Pacienty ze studie SET mají také větší pravděpodobnosti zlepšení v porovnání s pravděpodobnostmi zlepšení u pacientů ze studie ASA.

Ztráta produktivity je jedním z ekonomických dopadů RS. V České republice se používá následující škála pro kvantifikaci ztráty produktivity a přiřazení pacientovi invalidního důchodu, viz tabulka 13.

Podle tabulky 10 za prvních 10 let nemoci pacient ze skupiny ASA stráví bez invalidního důchodu (stavy 1 až 4) v průměru 8,51 let. Pacient ze skupiny SET za prvních 10 let nemoci stráví 9,78 let, aniž by pobíral invalidní důchod. V tabulce 14 jsou uvedeny roky pro studii ASA a SET přiřazené jednotlivým kategoriím ztráty produktivity a vážené roky, kde váhami je produktivita na

EDSS	Ztráta produktivity	Pobíraný důchod	Markovský stav
< 2	0%	—	1 - 2
2 - 3	10%	—	3 - 4
4	25% - 35%	Invalidní důchod prvního stupně	5
5 - 6	50%	Invalidní důchod druhého stupně	6 - 7
≥ 7	60% - 80%	Invalidní důchod třetího stupně	—

Tabulka 13: Ztráta produktivity. Vlastní zpracovávání

daném stupně disability.

Je vidět, že pacienti ze studie ASA začnou pobírat invalidní důchod dříve než pacienti ze studie SET. Za prvních 10 let nemoci pacient ze skupiny ASA bude přibližně 0,98 roku pobírat invalidní důchod prvního stupně, pak 0,5 roku pobírat invalidní důchod druhého stupně. Pro studie SET jsou to 0,13 roku, resp. 0,08 roku. Pokud pacient ze studie ASA stráví 3,4 roku ve stavech 2-3, klesne mu produktivita o 10%. Jeho skutečnou produktivitu v této době lze dopočítat vynásobením času stráveného v tomto stavu a příslušného podílu produktivity (pro stav 2-3 to bude 0,9). Tuto informaci udává druhý sloupeček pro každou studii v tabulce 14.

Markovské stavy		1-2	3-4	5	6-7	Σ
ASA	roky	4,73	3,79	0,98	0,5	10,00
	vážené roky	4,73	3,4	0,68	0,25	9,06
SET	roky	7,29	2,5	0,13	0,08	10,00
	vážené roky	7,29	2,25	0,09	0,04	9,67

Tabulka 14: Ztráta produktivity v čase. Vlastní zpracovávání

Pacient ze studie ASA v průměru za prvních 10 let nemoci ztratí téměř celý rok se 100% produktivitou. Pacient ze studie SET v průměru za prvních 10 let nemoci ztratí přibližně jen třetinu roku se 100% produktivitou. Může to indikovat větší náklady pro stát z pohledu transferčních plateb (invalidních důchodů) pro pacienty s pozdějším začátkem léčby. Za druhé, čím déle zů-

stane pacient schopný práce, tím více vyprodukuje pro ekonomiku a nebude muset pobírat různé sociální a invalidní důchody a být finančně závislý na svých příbuzných. V neposledně řadě prodloužení kvalitního života samo o sobě má velkou a ekonomický téměř nevyjádřitelnou hodnotu.

Na druhou stranu zdravotní systém by měl zvýšit výdaje na předčasné zahájení léčby. Je třeba odhadnout a porovnat náklady a výnosy související s předčasným zahájením léčby pro vyhodnocení její ekonomického přínosu.

Nicméně je třeba mít na zřeteli i možné omezení této studie, které by mohly ovlivnit výsledky.

Balík 'msm' umožňuje do modely zahrnovat kovariáty a také odhadnout nehomogenní markovský model. Pro tento účel se do modelu zahrnují další argumenty jako `covariates`, resp. `pci`. V dané studii byl odhadnout homogenní model bez kovariátů. Může to vést ke zkreslení výsledků. Palace, Bregenzer et al. (2014) uvádějí, že model s kovariáty lépe popisoval skutečný vývoj nemoci, když model bez kovariátů lehce nadhodnocoval výsledky. Avšak v této studii byl k dispozici větší počet pacientů (v rámci tisíc). Zde je pro implementaci nehomogenního modelu a modelu s kovariáty nedostatek dat o přechodech a malý počet pacientů v obou skupinách. Možné řešení je sloučit data do skupin podle hodnot EDSS. Například do třech skupin podle hodnot $EDSS \leq 1,5$, $EDSS 2$ a $2,5$ a $EDSS \geq 3$. V tomto případě se sníží počet skupin a pro každou skupinu již bude dostačující počet absolutních četností přechodů. Na druhou stranu, model bude mít nižší vypovídající hodnotu kvůli sloučení několika stavů do jediného.

U longitudinálních dat nejsou většinou známe přesné okamžiky přechodů mezi stavy. Proto někdy může být použita v Markovských modelech se spojitým časem představa o exponenciálním rozdělení doby pobytu ve stavech nerealistická. V tomto případě by bylo rozumnější použít latentní Markovský model se spojitým časem. V latentním modelu se navíc uvažuje množina takzvaných latentních stavů definovaných pro každý markovský stav, Lange a Minin (2013).

Další možností je použít skrytý Markovský model se spojitým časem. Skrytý Markovský model je dvojitý stochastický proces, ve kterém jeden z procesů je pozorovatelný, zatímco druhý proces je skrytý. Skrytý proces může být pozorován pouze skrze hodnoty pozorovatelného procesu, Rabiner a Juang (1986). Skrytý Markovský model je schopen dobře popsat neregulární v čase

pozorování. Na druhou stranu má složitější statistickou indukci. Ve skrytých Markovských modelech nejsou pozorovatelné ani přesné stavy, ani přesné okamžiky přechodů mezi těmito stavy, Liu et al. (2015).

U longitudinálních medicínských dat může být také porušen předpoklad markovské vlastnosti. V takovém případě lze použít semi-Markovský model. Jeho předpokladem je závislost současného stavu nejen na stavu předchozím (markovská vlastnost), ale i na ostatních stavech předcházejících stavu aktuálnímu, Cao et al. (2016).

Závěr

V této bakalářské práci byl popsán Markovský model se spojitým časem a jeho aplikace na reálná klinická data pacientů trpících roztroušenou sklerózou. Cílem bylo prozkoumat hypotézy, jestli pacienti s odlišnými typy léčby budou mít i odlišné vývoje nemoci. Pro analýzu byly zvoleny dvě skupiny pacientů. Pacienti z první skupiny (studie SET) dostali léčbu DMDs již po prvních příznacích nemoci. U druhé skupiny ASA byla zahájena léčba DMDs později (po několika měsících od prvních klinických příznaků nemoci).

Jak bylo potvrzeno v jiných studiích G. Kobelt a Kasteng (2009), včasné zahájení léčby DMDs může zpomalit vývoj disability u pacientů. Výsledky analýzy provedené v rámci této práce jsou v souladu s těmito studiemi. Matice intenzit Q , získané metodou maximální věrohodnosti, byly použity k odhadu ročních přechodových pravděpodobností a dalších výstupů pro obě skupiny pacientů. Následně byly výstupy porovnány a byl diskutován možný ekonomický dopad včasného zahájení léčby látkami DMDs v České republice.

Tato práce má svá omezení a výhody. Nicméně ji lze považovat za pilotní studii v dané oblasti pro Českou republiku, která může sloužit jako podklad pro další analýzy. V budoucích analýzách bude potřeba zohlednit více předpokladů, aplikovat a porovnat mezi sebou sofistikovanější metody. Pro vyhodnocení nákladů spjatých s vývojem disability a léčbou akutních atak je potřeba zahrnout minimálně ještě jednu klinickou charakteristiku míry disability ARR. V České republice nebyly posbírány data o kvalitě života pacientů, což může být další překážkou. Chybějící data o kvalitě života a QALY omezují i vyhodnocení ekonomických dopadů léčby. Pro ekonomické hodnocení lze použít rovněž informace o ztrátě produktivity.

Získaných výsledků není dostatek pro kompletní hodnocení ekonomické situace spojené s nemocí RS. V budoucnu je potřeba posbírat a vyhodnotit data týkající se kvality života pacientů a jejich finančních výdajů spojených s nemocí.

Dalším přínosem této práce je rozsáhlá rešerše odborných článků a literatury, které se věnují problematice roztroušené sklerózy a její farmakoekonomiky.

Seznam obrázků

1	Ekonomické vyhodnocení medicínského zákroku	8
2	Prevalence RS v Evropě	13
3	Vývoj nemoci v čase (ASA, SET)	26

Seznam tabulek

1	Druhy farmakoeconomických analýz	6
2	Perspektivy farmakoeconomických analýz	10
3	Skupiny DMDs	17
4	Kobelt, G., COI analýzy, shrnutí	21
5	Popisné statistiky	27
6	ASA. Absolutní četnosti	32
7	SET. Absolutní četnosti	32
8	ASA. Roční přechodové pravděpodobnosti	34
9	SET. Roční přechodové pravděpodobnosti	35
10	Celkový čas strávený v jednotlivých stavech za 10 let	35
11	Čas strávený v stavu před jeho opouštěním, ASA	36
12	Čas strávený v stavu před jeho opouštěním, SET	36
13	Ztráta produktivity	38
14	Ztráta produktivity v čase	38

Přílohy práce

Použitý Rkový kód:

```
rm(list = ls())
cat(rep("\n",128))
options(scipen=13)
getwd()

library(data.table) #merging large data.frames
library(gdata) # rename.vars
library(Hmisc) # Lag
library(zoo) # to ensure as.Date function properly working
library(msm) # multi state models
library(minqa) # optimization algorithm,
                a fast derivative-free method bobyqa
library(ggplot2)
library(gridExtra)

### Identification ###
IdenAsaSet <- read.csv2("ASA a SET seznam.csv", header=T,
                      na.strings=c("NA","", "NULL"))
str(IdenAsaSet)
data <- read.csv2("Data.csv", header=T,
                 na.strings=c("NA","", "NULL"))
Asa <- setDT(IdenAsaSet)[Studie == "ASA"]
Set <- setDT(IdenAsaSet)[Studie == "SET"]

dataAsa <- merge(Asa, data)
dataSet <- merge(Set, data)

dataAsaSet <- rbind(dataAsa, dataSet)

### One plot for all (facet_wrap())
plot <- ggplot(dataAsaSet, aes(x = Visit.Date, y = EDSS,
                              color = act.Treatment_category,
                              group = Patient.ID)) +
```

```

geom_line() +
ggtitle("Studie ASA (n = 210) a SET (n = 180)") +
scale_size_area(max_size = 11) +
scale_color_manual(values=c("#CC66CC", "#99CCCC",
                             "#CCFF00", "#339900")) +
facet_wrap( ~ Studie, nrow = 2, scales = "free_x") +
labs(colour = "Treatment category", x = "Datum navstevy")
###
jpeg("Skupiny_pacientu_ASA_a_SET.jpeg", width=1260,
     height=800, quality=100, res=90)
plot
dev.off()
#

### Msm fitting
# SET
# pocetPacientu
nrow(dataSet[, sum(Patient.ID), by = Patient.ID])
# dataSet
dataSet.msm <- subset(dataSet, select = c("Patient.ID", "EDSS",
                                         "Visit.Date",
                                         "Start.Date"))

# (EDSS <= 6.5)
dataSet.msm <- setDT(dataSet.msm)[EDSS <= 6.5,]
# Smazat subjects s jediny m pozorovanim
dataSet.msm <- setDT(dataSet.msm)[,if (.N>1) .SD, by=Patient.ID]
str(dataSet.msm)
dataSet.msm$EDSSround <- as.integer(floor(dataSet.msm$EDSS))
dataSet.msm$Days <- as.numeric(difftime(dataSet.msm$Visit.Date,
                                         dataSet.msm$Start.Date, units="days"))
dataSet.msm$Years <- as.numeric(dataSet.msm$Days)/365
str(dataSet.msm)
summary(dataSet.msm$EDSSround)
# Stav 1 znamena EDSS 0, ..., stav 7 znamena EDSS 6
dataSet.msm$EDSSround <- as.integer(floor(dataSet.msm$EDSS)) + 1

statesSet <- statetable.msm(EDSSround, Patient.ID,
                           data = dataSet.msm)

PSet <- matrix(0, 7, 7)
for (i in 1:7) {

```

```

    PSet[i,] <- statesSet[i,]/sum(statesSet[i,])
  }
  PSet
  PSet[1,5:7] <- 0
  PSet[2,6:7] <- 0
  PSet[3,6:7] <- 0
  PSet[4,6:7] <- 0
  PSet[7,1:3] <- 0
  PSet

  Q.crudeSet <- crudeinits.msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,
                              data = dataSet.msm, qmatrix = PSet)

  # fixed parameters
  msm.Set.fix <- msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,
                    data = dataSet.msm,
                    qmatrix = Q.crudeSet, fixedpars = T,
                    opt.method = "bobyqa")

  msm.Set.bobyqa <- msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,
                      data = dataSet.msm,
                      qmatrix = Q.crudeSet,
                      opt.method = "bobyqa")

  qmatrix.msm(msm.Set.bobyqa)
  sojourn.msm(msm.Set.bobyqa)
  totlos.msm(msm.Set.bobyqa, tot = 10)
  pmatrix.msm(msm.Set.bobyqa, t=1)
  pnext.msm(msm.Set.bobyqa)

#####
#ASA
# pocetPacientu
nrow(dataAsa[, sum(Patient.ID), by = Patient.ID])
# dataAsa
dataAsa.msm <- subset(dataAsa, select = c("Patient.ID", "EDSS",
                                           "Visit.Date", "Start.Date"))

# (EDSS <= 6.5)
dataAsa.msm <- setDT(dataAsa.msm)[EDSS <= 6.5,]
nrow(dataAsa.msm[, sum(Patient.ID), by = Patient.ID])
# Smazat subjects s jedinym pozorovanim

```

```

dataAsa.msm <- setDT(dataAsa.msm)[,if (.N>1) .SD, by=Patient.ID]
str(dataAsa.msm)
dataAsa.msm$EDSSround <- as.integer(floor(dataAsa.msm$EDSS))
dataAsa.msm$Days <- as.numeric(difftime(dataAsa.msm$Visit.Date,
                                         dataAsa.msm$Start.Date, units="days"))
dataAsa.msm$Years <- as.numeric(dataAsa.msm$Days)/365
str(dataAsa.msm)
summary(dataAsa.msm$EDSSround)
# Stav 1 znamena EDSS 0, ..., stav 7 znamena EDSS 6
dataAsa.msm$EDSSround <- as.integer(floor(dataAsa.msm$EDSS)) + 1

statesAsa <- statetable.msm(EDSSround, Patient.ID,
                           data = dataAsa.msm)

PAsa <- matrix(0, 7, 7)
for (i in 1:7) {
  PAsa[i,] <- statesAsa[i,]/sum(statesAsa[i,])
}
PAsa
PAsa[1,5:7] <- 0
PAsa[2,6:7] <- 0
PAsa[3,6:7] <- 0
PAsa[4,6:7] <- 0
PAsa[6,1:3] <- 0
PAsa[7,1:3] <- 0
PAsa

Q.crudeAsa <- crudeinits.msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,
                             data = dataAsa.msm,
                             qmatrix = PAsa)

msm.Asa.fix <- msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,
                  data = dataAsa.msm,
                  qmatrix = Q.crudeAsa, fixedpars = T,
                  opt.method = "bobyqa")

msm.Asa.bobyqa <- msm(EDSSround ~ Years, Patient.ID,
                    data = dataAsa.msm,
                    qmatrix = Q.crudeAsa,
                    opt.method = "bobyqa")

```

```
qmatrix.msm(msm.Asa.bobyqa)
sojourn.msm(msm.Asa.bobyqa)
totlos.msm(msm.Asa.bobyqa, tot = 10)
pmatrix.msm(msm.Asa.bobyqa, t=1)
pnext.msm(msm.Asa.bobyqa)
```

Literatura

- Bates, D et al. (2014). “minqa: Derivative-free optimization algorithms by quadratic approximation”. In: *R package version 1.4*.
- Bencko, V et al. (2003). *Biomedicínská statistika III: Statistické metody v epidemiologii*. 269 s. Praha: Karolinum. ISBN: 80-246-0765-4.
- Berg, J. et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden”. In: *Eur J Health Econ* 7, pp. 75–85. DOI: 10.1007/s10198-006-0379-5.
- Bodrogi, József and Zoltán Kaló (2010). “Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development”. In: *British journal of pharmacology* 159.7, pp. 1367–1373.
- Boggild, M. et al. (2009). “Multiple sclerosis risk sharing scheme: two year results of clinical cohort study with historical comparator”. In: *BMJ* 339, b4677.
- Cao, Qi et al. (2016). “Continuous-time semi-Markov models in health economic decision making: an illustrative example in heart failure disease management”. In: *Medical Decision Making* 36.1, pp. 59–71.
- Chilcott, Jim et al. (2003). “Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis Commentary: Evaluating disease modifying treatments in multiple sclerosis”. In: *BMJ* 326.7388, p. 522.
- Clegg, A. and J. Bryant (2001). “Immunomodulatory drugs for multiple sclerosis: a systematic review of clinical and cost effectiveness”. In: *Expert opinion on pharmacotherapy* 2.4, pp. 623–639.
- Doležal, Tomáš (2010). *Základní farmakoekonomické metody a pojmy*.
- Dufek, MUDr Michal (2011). “Roztroušená skleróza–EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála”. In: *Neurologie pro praxi*, pp. 6–9.
- Dušánková, J Blahová et al. (2012). “Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: the COMS study”. In: *Multiple Sclerosis Journal* 18.5, pp. 662–668.
- Filippini, G. et al. (2003). “Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review”. In: *The Lancet* 361.9357, pp. 545–552.
- Gauthier, SA et al. (2007). “Predicting short-term disability in multiple sclerosis”. In: *Neurology* 68.24, pp. 2059–2065.
- Havrdová, E. (2013). *Roztroušená skleróza*. 485 s. Praha: Mladá fronta. ISBN: 978-80-204-3154-7.
- Hemmett, L et al. (2004). “What drives quality of life in multiple sclerosis?” In: *Qjm* 97.10, pp. 671–676.

- Jackson, Christopher (2016). “Multi-state modelling with R: the msm package”. In: *J Statistical Software*, pp. 1–57.
- Jackson, Christopher H et al. (2011). “Multi-state models for panel data: the msm package for R”. In: *Journal of Statistical Software* 38.8, pp. 1–29.
- Joy, Janet E and Richard B Johnston (2001). “Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future”. In: 456.9, pp. –309. URL: <http://www.nap.edu/catalog/10031.html>.
- Kappos, L. et al. (2007). “Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study”. In: *Lancet*. ISSN: 01406736. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61194-5.
- Kobelt, G. (2006). “Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium”. In: *The European Journal of Health Economics* 7.2, pp. 24–33.
- Kobelt, G., J. Berg, D. Atherly, et al. (2006). “Costs and quality of life in multiple sclerosis a cross-sectional study in the United States”. In: *Neurology* 66.11, pp. 1696–1702.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, B. Anten, et al. (2006). “Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands”. In: *Eur J Health Econ* 7, pp. 55–64. DOI: 10.1007/s10198-006-0378-6.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, M. Battaglia, et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy”. In: *European Journal of Health Economics*. ISSN: 16187598. DOI: 10.1007/s10198-006-0385-7.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, U. Baumhackl, et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria Original Papers”. In: *Eur J Health Econ* 7, pp. 14–23. DOI: 10.1007/s10198-006-0382-x.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, K. Berger, et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany”. In: *European Journal of Health Economics*. ISSN: 16187598. DOI: 10.1007/s10198-006-0384-8.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, S. Fredrikson, et al. (2006). “Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe”. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77.8, pp. 918–926.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, A. Gerfin, et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland”. In: *The European Journal of health economics* 7.2, pp. 86–95.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, G. Izquierdo, et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain”. In: *The European Journal of Health Economics* 7.2, pp. 65–74.
- Kobelt, G., J. Berg, P. Lindgren, J. Kerrigan, et al. (2006). “Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom”. In: *Eur J Health Econ* 7, pp. 96–104. DOI: 10.1007/s10198-006-0380-z.

- Kobelt, G. and F. Kasteng (2009). “Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe”. In: *A report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*.
- Kobelt, Gisela et al. (2017). “New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe”. In: *Multiple Sclerosis Journal*, p. 1352458517694432.
- Kobelt, G et al. (2008). “Modeling the cost-effectiveness of a new treatment for MS (natalizumab) compared with current standard practice in Sweden”. In: *Multiple Sclerosis* 14, pp. 679–690. DOI: 10.1177/1352458507086667. URL: <http://msj.sagepub.com>.
- Kurtzke, J. F. (1955). “A new scale for evaluating disability in multiple sclerosis”. In: *Neurology* 5.8, pp. 580–580.
- Kurtzke, J. F. (1983). “Rating neurologic impairment in multiple sclerosis an expanded disability status scale (EDSS)”. In: *Neurology* 33.11, pp. 1444–1444.
- Lange, Jane M and Vladimir N Minin (2013). “Fitting and interpreting continuous-time latent Markov models for panel data”. In: *Statistics in medicine* 32.26, pp. 4581–4595.
- Liu, Yu-Ying et al. (2015). “Efficient learning of continuous-time hidden markov models for disease progression”. In: *Advances in neural information processing systems*, pp. 3600–3608.
- Mandel, Micha (2010). “Estimating disease progression using panel data”. In: *Biostatistics*, kxp057.
- Naci, H. et al. (2010). “The impact of increasing neurological disability of multiple sclerosis on health utilities: a systematic review of the literature”. In: *Journal of Medical Economics* 13.1, pp. 78–89. DOI: 10.3111/13696990903543085.
- NICE (2002). *Beta interferon and glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis*. National Institute for Clinical Excellence. URL: <http://nice.org.uk/guidance/ta32>.
- Noyes, K. et al. (2011). “Cost-effectiveness of disease-modifying therapy for multiple sclerosis: A population-based study”. In: *Neurology*. ISSN: 00283878. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182270402.
- Orlewska, E. et al. (2005). “A prospective study of the financial costs of multiple sclerosis at different stages of the disease”. In: *European Journal of Neurology*. ISSN: 13515101. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2004.00950.x.
- Palace, J., T. Bregenzer, et al. (2014). “UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model”. In: *BMJ open* 4.1, e004073.
- Palace, J., M. Duddy, et al. (2015). “Effectiveness and cost-effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the UK Multiple Sclerosis Risk

- Sharing Scheme at 6 years: A clinical cohort study with natural history comparator”. In: *The Lancet Neurology*. ISSN: 14744465. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00018-6.
- Phillips, Ceri J (2004). “The cost of multiple sclerosis and the cost effectiveness of disease-modifying agents in its treatment”. In: *Cns Drugs* 18.9, pp. 561–574.
- Rabiner, Lawrence and B Juang (1986). “An introduction to hidden Markov models”. In: *ieee assp magazine* 3.1, pp. 4–16.
- Raftery, James (2010). “Multiple sclerosis risk sharing scheme: a costly failure”. In: *BMJ: British Medical Journal* 340.
- Segel, Joel E (2006). “Cost-of-illness studies—a primer”. In: *RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics*, pp. 1–39.
- Sharac, Jessica, Paul McCrone, and Ramon Sabes-Figuera (2010). “Pharmacoeconomic considerations in the treatment of multiple sclerosis”. In: *Drugs* 70.13, pp. 1677–1691. ISSN: 00126667. DOI: 10.2165/11538000-000000000-00000.
- Shirani, Afsaneh et al. (2012). “Temporal trends of disability progression in multiple sclerosis: findings from British Columbia, Canada (1975–2009)”. In: *Multiple Sclerosis Journal* 18.4, pp. 442–450.
- Taylor, Bruce et al. (2007). “The cost of multiple sclerosis in Australia”. In: *Journal of Clinical Neuroscience*. ISSN: 09675868. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.08.007.
- Team, R Core (2000). “R language definition”. In: *Vienna, Austria: R foundation for statistical computing*.
- Torrance, George W (1986). “Measurement of health state utilities for economic appraisal: a review”. In: *Journal of health economics* 5.1, pp. 1–30.
- Uher, Tomas et al. (2017). “A Novel Semiautomated Pipeline to Measure Brain Atrophy and Lesion Burden in Multiple Sclerosis: A Long-Term Comparative Study”. In: *Journal of Neuroimaging*.
- Van Reenen, Mandy and Mark Oppe (2015). “EQ-5D-3L User Guide Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument”. In: *EuroQol Research Foundation*.