Фармакоэкономический анализ эффективности применения натализумаба при рецидивирующе-ремиттирующем рассеянном склерозе

А.В. САБАНОВ[1]*, А.В. ЛУНЕВА[2], Н.В. МАТВЕЕВ[3]

[1]ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», Волгоград; [2]ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва; [3]ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, Москва

Pharmacoeconomic analysis of the efficacy of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis

A.V. SABANOV, A.V. LUNEVA, N.V. MATVEEV

Volgograd State Medical University, Volgograd; Takeda Pharmaceuticals Ltd, Moscow; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Цель исследования. Сравнительная фармакоэкономическая оценка интерферона бета-1а для внутримышечного и подкожного введения, интерферона бета-1b, глатирамера ацетата и натализумаба для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза (РРРС). **Материал и методы.** Исследование проводили с использованием моделирования и метода «затраты—эффективность», кроме того, был использован метод расчета «стоимости» болезни. Модель строилась на данных об эффективности сравниваемых лекарственных средств, обобщенных в метаанализе G. Filippini и соавт., и информации о затратах на лечение рассеянного склероза (РС) в условиях российского здравоохранения. Для сравнения эффективности препаратов был использован критерий «снижение риска возникновения 1 и более обострений в течение 2 лет терапии по сравнению с плацебо». При анализе затрат на лечение пациентов с РРРС учитывались прямые затраты на терапию в периоды ремиссий, затраты на медицинские услуги и фармакотерапию в периоды обострений с учетом риска их возникновения и затраты на препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). Анализ прямых затрат был проведен на основании стандартов лечения пациентов с РС. Период наблюдения составил 2 года. **Результаты и заключение.** Рассчитанное на основе данных метаанализа относительное снижение риска возникновения 1 и более обострений в течение 2 лет лечения для интерферона бета-1а для внутримышечного введения (авонекс) составило 3,6%, для интерферона бета-1а для подкожного введения (ребиф) — 15,2%, для интерферона бета-1b (бетаферон) — 10,5%, для глатирамера ацетата (копаксон) — 21,6%, для натализумаба (тизабри) — 42,8%. Суммарные затраты на ведение 1 пациента с РРРС в течение 2 лет составили 1 567 082,98 руб. для авонекса, 1 563 369,38 руб. для ребифа, 1 322 635,80 руб. для бетаферона, 1 459 976,15 руб. для копаксона и 2 694 699,35 руб. для тизабри. Соотношение «затраты/эффективность» (CER) для натализумаба составило 62 960,27 руб. и было наименьшим среди сравниваемых препаратов. Это делает натализумаб наиболее предпочтительным препаратом для терапии РРРС с точки зрения экономической эффективности.

Ключевые слова: *анализ «затраты—эффективность», стоимость болезни, рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз, натализумаб (тизабри).*

Objective: To perform pharmacoeconomic assessment of interferone-1a for intramuscular and subcortical infusions, interferon-beta-1b, glatiramer acetate and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). **Material and methods**: Modeling and "cost-effectiveness" analysis as well as evaluation of "disease cost" were performed. A model was based on the data on the efficacy of the drugs, summarized in the meta-analysis of G.Filippini et al, and treatment costs in the Russian health care system. To compare the efficacy, we used a criteria of "reduction of the risk of 1 and more relapses during 2 years of treatment compared to placebo". The analysis of treatment costs of patients with RRMS included direct treatment costs during the remission, medical care costs and costs of disease-modifying drugs (DMD). The analysis of direct costs was performed using standards of treatment of patients with multiple sclerosis. The duration of the study was 2 years. **Results and conclusion**: Based on the meta analysis, we calculated the relative decrease of the risk of 1 and more relapses during 2 years of treatment as 3,6 % for interferon-beta-1b for intramuscular infusions (avonex), 15,2% for interferon-beta-1b for subcortical infusions (rebif), 10,5% for interferon-beta-1b for (betaferon), 21,6% for glatiramer acetate (copaxone), 42,8% for natalizumab (tisabri). For 2 years, total management costs per patient were 1567082,98 rub for avonex, 1563369,38 rub for rebif, 1322 635,80 for betaferon, 1 459 976,15 rub. for copaxone and 2 694 699,35 rub. for tisabri. The minimal cost/effectiveness ratio (62 960,27 rub.) was calculated for natalizumab. This drug was most preferable in terms of economic effectiveness.

Key words: *«cost-effectiveness» analysis, «disease cost», relapsing-remitting multiple sclerosis, natalizumab.*

Терапия рассеянного склероза (РС) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии, поскольку данное заболевание является достаточно распространенным, поражает преимущественно лиц трудоспособного возраста (от 15 до 40 лет) и неизбежно приводит к инвалидизации [1, 2].

РС является хроническим прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием центральной нервной системы, в большинстве случаев имеющим волнообразное течение с чередованием обострений и ремиссий на ранних стадиях заболевания с последующим переходом к прогрессированию, реже — изначально неуклонно про-

© Коллектив авторов, 2014

e-mail: sabanov@yandex.ru

грессирующее течение. РС — мультифакториальное заболевание, в инициировании и развитии которого могут играть роль вирусные инфекции, наследственная предрасположенность, а также ряд внешних факторов. В то же время многие вопросы этиологии РС до настоящего времени остаются невыясненными [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитываются более 2,5 млн больных РС [4], при этом распространенность РС в большинстве стран мира постоянно увеличивается. В России проживают не менее 150 000 больных РС [5].

Среди неврологических заболеваний РС является одной из ведущих причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста. Через 10 лет от начала заболевания 30—37% больных способны передвигаться только с посторонней помощью, 50% имеют затруднения в выполнении профессиональных обязанностей, более 80% вынуждены сменить работу. Через 15 лет только 50% больных РС сохраняют способность продолжать трудовую деятельность, обслуживать себя и передвигаться без посторонней помощи [3]. В дополнение к физической инвалидизации у 43% пациентов наблюдаются разной степени выраженности когнитивные нарушения [6]. Значительны социальные последствия РС, которые включают ограничения способности к труду и ведению хозяйства, социального функционирования и рост частоты развития психопатологии. Кроме того, ожидаемая продолжительность жизни больных РС снижается в среднем на 10—12 лет [7, 8].

Основным направлением лечения является контроль над течением заболевания с использованием лекарственной терапии. С целью предупреждения обострений и увеличения продолжительности этапов ремиссии при рецидивирующе-ремиттирующем РС (РРРС) наиболее часто применяются иммуномодуляторы и иммуносупрессоры, снижающие активность воспалительного процесса. Эффективные, но, вместе с тем, достаточно дорогостоящие препараты, используемые для этого, получили общее название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС). Эти препараты различаются по механизму действия, клинической эффективности и стоимости. Применение ПИТРС позволяет снизить число обострений у пациентов с РРРС, что обусловливает социальную значимость полноценного обеспечения этой категории больных современными высокоэффективными препаратами. В России разрешены к использованию следующие ПИТРС, доказавшие свою эффективность в крупных клинических и наблюдательных исследованиях высокого уровня доказательности: интерферон бета-1b (бетаферон) и его биоаналоги (экставиа, ронбентал и др.), интерферон бета-1a (ребиф) в двух дозировках, интерферон бета-1a для внутримышечного введения (авонекс), глатирамера ацетат (копаксон), натализумаб (тизабри), финголимод (гилениа) [3].

Возможность значительного снижения частоты обострений и замедления прогрессирования РРРС появилась благодаря тому, что стали доступны новые высокоэффективные препараты для его лечения. Одним из первых таких препаратов стал натализумаб (тизабри). Так, в ходе исследования AFFIRM с участием более чем 900 пациентов было показано, что у 37% больных, получавших натализумаб, в течение 2 лет терапии отсутствовали какие-либо признаки активности заболевания (обострения, прогрессирование, изменения при МРТ), а в группе, принимавшей плацебо, доля таких больных составляла лишь 7% (p<0,0001) [9]. Кроме того, в ходе исследований SENTINEL и GLANCE была продемонстрирована более высокая эффективность натализумаба по сравнению с интерфероном бета-1a и глатирамера ацетатом в отношении влияния на частоту обострений, замедления прогрессирования инвалидизации и активности заболевания по данным МРТ [10, 11].

Цель данного исследования — сравнительная фармакоэкономическая оценка применения различных препаратов для лечения РРРС.

Для достижения поставленной цели были последовательно решены следующие задачи:

1. На основании данных клинических исследований выявить наиболее приемлемые для целей фармакоэкономического анализа критерии эффективности и безопасности фармакотерапии РРРС.

2. Оценить затраты на лечение пациентов с РРРС с учетом имеющихся стандартов оказания медицинской помощи.

3. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность» фармакотерапии ПИТРС.

Материал и методы

Клинико-экономическое исследование проводили с использованием моделирования и метода «затраты—эффективность», кроме того, был использован метод расчета «стоимости» болезни. Анализировались клиническая и экономическая целесообразность применения различных ПИТРС при лечении РРРС.

Для построения клинико-экономической модели был использован Кокрановский метаанализ G.Filippini и соавт. (2013) «Иммуномодуляторы и иммуносупрессоры в лечении РС» [12], как один из наиболее авторитетных источников данных с высоким уровнем убедительности доказательств клинической эффективности сравниваемых ПИТРС.

Модель строилась на данных об эффективности сравниваемых лекарственных средств, полученных из метаанализа, и информации о затратах на лечение рецидивирующего РС в условиях российского здравоохранения.

Период наблюдения составил 2 года, в соответствии с длительностью исследований, использовнных для метаанализа. В качестве препаратов сравнения были выбраны ПИТРС, показанные для лечения рецидивирующего РС и представленные в упомянутом метаанализе: интерферон бета-1a (авонекс), интерферон бета-1b (бетаферон), интерферон бета-1a (ребиф), глатирамера ацетат (копаксон) и натализумаб (тизабри). Финголимод не был включен в данный метаанализ. Таким образом, терапевтическая модель включала 5 альтернативных решений, в условиях которых все больные получают:

1. Интерферон бета-1a (авонекс) в дозе 30 мкг внутримышечно 1 раз в нед.

2. Интерферон бета-1b (бетаферон) в дозе 0,25 мг (8 млн МЕ) подкожно через день.

3. Глатирамера ацетат (копаксон) в дозе 20 мг в сутки ежедневно подкожно.

4. Интерферон бета-1a (ребиф) в дозе 44 мкг подкожно 3 раза в нед.

5. Натализумаб (тизабри) в дозе 300 мг внутривенно каждые 4 нед.

Анализ затрат

В ходе анализа учитывались следующие затраты: прямые затраты на лечение пациентов согласно стандартам ведения пациентов с РС[1] и непосредственно затраты на фармакотерапию ПИТРС. Затраты на купирование нежелательных явлений при применении ПИТРС в данной модели не учитывались, так как такие серьезные нежелательные явления, как гепатотоксичность или прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) очень редки. В частности, по данным британского регистра, заболеваемость ПМЛ, ассоциированная с применением натализумаба, составляет 1,44 на 1000 пациентов (95% доверительный интервал — ДИ — 1,20—1,72), что соответствует данным клинических исследований натализумаба (1,00 на 1000 человек, 95% ДИ — 0,2—2,8) [13]. До сих пор не существует стандартов или международных рекомендаций по лечению ПМЛ, и не достигнут консенсус в отношении ее эффективного лечения, что значительно затрудняет оценку затрат на терапию этой патологии. Поиск литературных данных показал, что за рубежом оценка стоимости затрат, связанных с возникновением ПМЛ, также не проводилась. По данным сетевого метаанализа [12], в отношении серьезных нежелательных явлений выявлено, что нет статистически значимой разницы между группами лечения различными ПИТРС по сравнению с плацебо-терапией.

Затраты на медицинские услуги рассчитывались, исходя из прейскуранта цен на платные медицинские услуги клиник Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Стоимость медицинских услуг для одного пациента вычислялась по формуле:

$$У=\sum(С*Ч*К), \qquad (1)$$

где У — затраты на медицинские услуги, С — стоимость предоставления конкретной медицинской услуги, Ч— частота предоставления услуги согласно стандарту, К— кратность оказания услуги согласно стандарту.

Для получения информации о ценах на лекарственные средства (кроме ПИТРС) были использованы данные информационного портала «ФАРМ-индекс» (www.pharmindex.ru) на дату 06.11.13 г. По каждому препарату использовалось среднее значение оптовых цен. Была вычислена курсовая доза каждого препарата и рассчитаны затраты на курс лечения в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Затраты на среднюю курсовую дозу были рассчитаны по следующей формуле:

$$КД=(С/N*n)*К, \qquad (2)$$

где: КД — затраты на среднюю курсовую дозу, С — стоимость упаковки препарата, N — количество таблеток (ампул) в упаковке, *n* — количество препарата в таблетке (ампуле) в мг, К — количество препарата в курсовой дозе в мг.

Средние цены на ПИТРС рассчитывались отдельно, исходя из данных об оптовых государственных закупках за 2013 г. (использовался материал ведущей маркетинговой базы в сегменте мониторинга и анализа фармацевтических тендеров, проводимых государственными и коммерческими заказчиками на территории России — «Курсор»).

Результаты клинико-экономического анализа были представлены в виде соотношения «затраты/эффективность» (CER — cost-effectiveness ratio) для каждого исследуемого препарата. Оно рассчитывалось по формуле:

$$CER=DC/EF, \qquad (3)$$

где DC — затраты на лечение одного пациента, EF— эффективность лечения (например, вероятность достижения эффекта по выбранному критерию эффективности). Наилучшей с позиций фармакоэкономического исследования будет альтернатива, имеющая наименьший коэффициент CER.

В отношении затрат проведено дисконтирование, равное 5% в год.

Выполнен односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений стоимости 1 упаковки натализумаба.

Результаты и обсуждение

Эффективность препаратов интерферон бета-1a для внутримышечного введения (авонекс), интерферон бета-1b (бетаферон), интерферон бета-1a для подкожного введения (ребиф), глатирамера ацетат (копаксон) и натализумаб (тизабри) у пациентов с РРРС оценивалась на основании Кокрановского сетевого метаанализа [12], в котором сравнивались эффективность и приемлемость применения этих препаратов, а также митоксантрона, метотрексата, циклофосфамида, азатиоприна, внутривенных иммуноглобулинов и кортикостероидов по сравнению с плацебо или другими препаратами у пациентов с РРРС. На основании полученных данных авторы метаанализа ранжировали перечисленные методы фармакотерапии РРРС в соответствии с их эффективностью и соотношением «риск/польза». Всего в обзор было включено 44 рандомизированных клинических исследования с участием 17 401 пациента. Больные РРРС были включены в 23 из них (9096 участников, 52%); 18 исследований было проведено с участием пациентов с прогрессирующим РС (7726, 44%), и 3 исследования включали пациентов как с РРРС, так и прогрессирующим РС (579, 3%). Медиана длительности исследований составила 24 мес. С использованием парного анализа были получены убедительные данные о том, что натализумаб и интерферон бета-1a для подкожного введения (ребиф) оказались наиболее эффективными препаратами, предупреждающими рецидив у пациентов с РРРС на протяжении первых 24 мес лечения по сравнению с плацебо (отношение шансов — ОШ — 0,32, 95% ДИ — 0,24—0,43; ОШ — 0,45, 95% ДИ — 0,28—0,71 соответственно), они были более эффективными, чем интерферон бета-1a для внутримышечного введения (авонекс) (ОШ — 0,28, 95% ДИ — 0,22—0,36; ОШ — 0,19, 95% ДИ — 0,06—0,60 соответственно). По результатам сетевого метаанализа наиболее эффективным препаратом оказался натализумаб (медиана ОШ по сравнению с плацебо 0,29, 95% ДИ — 0,17—0,51), затем следовали интерферон бета-1a для подкожного введения (ребиф) (0,44, 0,24—0,70), митоксантрон (0,43, 0,20—0,87), глатирамера ацетат (копаксон) (0,48, 0,38—0,75), интерферон бета-1b (бетаферон) (0,48, 0,29—0,78). При этом уровень достоверности был умеренным для прямого сравнения митоксантрона и интерферона бета-1b с плацебо и очень низким для прямого сравнения глатирамера ацетата с плацебо.

[1]«Стандарт первичной медико-санитарной помощи при РС в стадии ремиссии» от 24 декабря 2012 г. №1542н; «Стандарт медицинской помощи больным РС в стадии обострения» (проект).

Таблица 1. **Вероятность возникновения одного и более рецидивов в течение 24 мес у пациентов с РРРС**

Препарат	Предполагаемый риск в группе контроля (плацебо), %	Риск в группе лечения, % (95% ДИ)	Относительный эффект (95% ДИ)	Число участников (исследований)	Качество доказательств
Интерферон бета-1a (авонекс)	83	80 (70—88)	0,83 (0,46—1,49)	301 (1)	Низкое
Интерферон бета-1b (бетаферон)	85	76 (64—85)	0,55 (0,31—0,99)	372 (1)	Среднее
Глатирамера ацетат (копаксон)	74	58 (33—79)	0,49 (0,18—1,36)	301 (2)	Очень низкое
Интерферон бета-1a (ребиф)	85	72 (61—80)	0,45 (0,28—0,71)	560 (1)	Высокое
Натализумаб (тизабри)	63	36 (29—43)	0,32 (0,24—0,43)	942 (1)	Высокое

Таблица 2. **Снижение риска возникновения одного и более рецидивов в течение 24 мес лечения по сравнению с плацебо**

Препарат	Риск возникновения обострений		Относительное снижение риска, %
	лечение	плацебо	
Интерферон бета-1a (авонекс)	0,80	0,83	3,6
Интерферон бета-1b (бетаферон)	0,76	0,85	10,5
Глатирамера ацетат (копаксон)	0,58	0,74	21,6
Интерферон бета-1a (ребиф)	0,72	0,85	15,2
Натализумаб (тизабри)	0,36	0,63	42,8

Таблица 3. **Затраты на ведение 1 пациента с РРРС в течение 2 лет с учетом дисконтирования, руб.**

Показатель	Затраты, руб.
Этап	
амбулаторный (ремиссия)	240 200,26
стационарный (обострение)	224 054,
Лекарственная терапия	
ремиссия	62 764,04
обострение	52 094,99
Общие затраты/затраты на ПИТРС	
интерферон бета-1a (авонекс)	1 567 082,98/1 043 199,28
интерферон бета-1b (бетаферон)	1 322 635,80/809 798,07
глатирамера ацетат (копаксон)	1 459 976,15/996 845,28
интерферон бета-1b (ребиф)	1 563 369,38/1 061 577,62
натализумаб (тизабри)	2 694 699,35/2 292 321,32

Результаты метаанализа в отношении вероятности наличия одного и более рецидивов у пациентов с РРРС в течение 24 мес терапии представлены в **табл. 1**.

Для сравнения эффективности препаратов был выбран критерий «снижение риска возникновения 1 и более обострений в течение 24 мес лечения по сравнению с плацебо». Для удобства сравнения данный критерий эффективности был представлен в виде относительного снижения риска (**табл. 2**).

Анализ затрат был проведен из расчета 2 лет ведения пациентов с РРРС при терапии различными ПИТРС с учетом соответствующего риска возникновения обострений при применении данных препаратов, рассчитанного в метаанализе. Суммарные затраты на терапию РРРС в течение 2 лет включали постоянные затраты на терапию в период ремиссии, затраты на медицинские услуги и фармакотерапию в период обострения и затраты на ПИТРС. Полученная сумма затрат легла в основу оценки «стоимости» болезни. Результаты анализа «стоимости» болезни при использовании отдельных ПИТРС представлены в **табл. 3**. Согласно данным об оптовых государственных закупках (база данных «Курсор») за 2013 г., средние затраты на 1 мес лечения препаратами составляют: тизабри — 90 316,60 руб., ребиф 44 — 41 825,76 руб., копаксон — 39 275,33 руб., авонекс — 41 101,66 руб., бетаферон — 31 905,74 руб.

После оценки затрат на терапию и эффективности сравниваемых ПИТРС был проведен анализ «затраты—эффективность». Результаты представлены в **табл. 4**.

Итогом проведенного исследования стал вывод о том, что с точки зрения экономической эффективности наиболее выгодным препаратом для лечения РРРС представляется тизабри, коэффициент CER для которого является наименьшим и составляет 62 960,27 руб., что означает, что при применении этого препарата стоимость снижения вероятности обострения на 1% в течение 2 лет для 1 пациента с РРРС равна именно этой сумме. Наиболее широко применяемый в России препарат копаксон, в свою очередь, занимает 2-е место с точки зрения анализа «затраты—эффективность», однако данный результат сле-

Таблица 4. **Расчет соотношения «затраты/эффективность»**

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность	Соотношение «затраты/эффективность» (CER), руб.
Интерферон бета-1a (авонекс)	1 567 082,98	3,6	435 300,83
Интерферон бета-1b (бетаферон)	1 322 635,80	10,5	125 965,31
Глатирамера ацетат (копаксон)	1 459 976,15	21,6	67 591,49
Интерферон бета-1a (ребиф)	1 563 369,38	15,2	102 853,25
Натализумаб (тизабри)	2 694 699,35	42,8	62 960,27

дует принимать с осторожностью в связи с очень низким уровнем убедительности доказательств клинической эффективности данного препарата по результатам метаанализа.

Односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к значению цены на тизабри показал, что экономическая эффективность тизабри по сравнению с другими ПИТРС сохраняется при возрастании стоимости препарата до уровня +8% к исходной.

На основании проведенного исследования можно прийти к следующим выводам:

1. Среди исследованных препаратов, используемых для лечения РРРС, наибольшую терапевтическую эффективность продемонстрировал натализумаб, применение которого позволило снизить риск возникновения 1 и более рецидивов у пациентов с РРРС в течение 24 мес лечения на 42,8% по сравнению с плацебо.

2. Несмотря на достаточно высокие прямые затраты на терапию натализумабом, его значительно более высокая клиническая эффективность обусловливает и экономическую эффективность его применения по сравнению с интерфероном бета-1b, интерфероном бета-1a для подкожного и внутримышечного введения и глатирамера ацетатом. Это делает натализумаб наиболее предпочтительным препаратом для терапии РРРС с фармакоэкономической точки зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А., Жученко Т.Д., Переседова А.В. Патогенез и лечение рассеянного склероза. Вест Рос акад мед наук 2001; 7:18—22.
2. *Boiko A., Kesselring J., Paty D.W. et al.* Multiple sclerosis and public health. Educational and management implications. World Health Organization, Department of Mental Health, Neuroscience and Neurological Disorders 1999; 2: 1—11.
3. Рассеянный склероз. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М: Реал Тайм 2011; 528.
4. *Flachenecker P.* Epidemiology of neuroimmunological diseases. J Neurol 2006; 253: Suppl 5: 2—8.
5. Гусев Е.И., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: достижения десятилетия. Журн неврол и психиат (приложение «Рассеянный склероз») 2007; 4: 4—13.
6. *Rao S.M., Leo G.J., Bernardin L., Unverzagt F.* Cognitiv disfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns and prediction. Neurology 1991; 41: 685—691.
7. *Ebers G.C.* Natural history of multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 71: Suppl 2: 16—19.
8. *Sadovnick A.D., Ebers G.C., Wilson R.W., Paty D.W.* Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. Neurology 1992; 42: 991—994.
9. *Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009; 8: 3: 254—260.
10. *Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A. et al.* Natalizumab plus Interferon Beta-1a for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2006; 354: 911—923.
11. *Goodman A.D., Rossman H., Bar-Or A. et al.* GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2009; 72: 806—812.
12. *Filippini G., Del Giovane C., Vacchi L., D'Amico R., Di Pietrantonj C., Beecher D., Salanti G.* Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 6: CD008933.
13. *Hunt D., Giovannoni G.* Natalizumab-associated progressive multifocal leucoencephalopathy: a practical approach to risk profiling and monitoring. Pract Neurol 2012; 12: 1: 25—35.