

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-61-70

УДК 616-03:616-08-035:616-039.78

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА НАТАЛИЗУМАБ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩЕ-РЕМИТТИРУЮЩИМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

А.К. АЛЬМАДИЕВА¹, А.С. ЖУСУПОВА², Ю.М. СЕМЕНОВА³,
К.С. АБСАТТАРОВА¹, М.Ж. СУЛТАНОВ⁴

¹Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, г. Астана, Республика Казахстан,

²АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан,

³Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Республика Казахстан,

⁴АО «Назарбаев университет», г. Астана, Республика Казахстан



Альмадиева А.К.

Среди неврологических заболеваний рассеянный склероз (РС) является одной из ведущих причин стойкой инвалидизации лиц молодого возраста. По данным ВОЗ распространенность РС в большинстве стран мира постоянно увеличивается, и сейчас насчитывают более 2,5 млн. больных. В Казахстане, по экспертным оценкам, проживают около 2 тыс. больных РС.

Цель исследования. Оценить клиническую и экономическую эффективность натализумаба в сравнении с препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), – интерфероном-бета, глатирамером ацетатом – у пациентов с РС.

Материал и методы. Первоначальный поиск в базе PubMed позволил выявить более 2000 публикаций, из которых лишь 5 имели точное соответствие критериям PICOS. Результаты клинических исследований были использованы в метаанализе и при проведении фармакоэкономического анализа. Стандартные расчеты производились в программах STATA и Microsoft Excel 10.0

Результаты и обсуждение. Анализ результатов исследований AFFIRM, SENTINEL, GLANCE показал, что натализумаб является предпочтительным препаратом при отсутствии эффективности лечения с помощью интерферона-бета и глатирамера ацетат. Обнаруженные результаты отличались высокой гетерогенностью, в связи с чем были описаны ограничения при проведении данного исследования.

Вывод. Применение натализумаба является эффективным вариантом лечения при РППС, в частности при клинической неэффективности препаратов, изменяющих течение РС первой линии терапии.

Ключевые слова: РППС, ПИТРС, натализумаб, эффективность.

Для цитирования: Альмадиева А.К., Жусупова А.С., Семенова Ю.М., Абсаттарова К.С., Султанов М.Ж. Клинико-экономическая эффективность препарата натализумаб у пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом // Медицина (Алматы). – 2018. – №11 (197). – С. 61-70

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ҚАЙТАЛАНАТЫН-РЕМИТТІК ШАШЫРАҢҚЫ СКЛЕРОЗ (ҚРШС) АУРУЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРҒА НАТАЛИЗУМАБ ПРЕПАРАТЫНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

А.К. ӘЛМАДИЕВА¹, А.С. ЖҮСІПОВА², Ю.М. СЕМЕНОВА³,
Қ.С. ӘБСАТТАРОВА¹, М.Ж. СҰЛТАНОВ⁴

¹Денсаулық сақтау технологиясын бағалау жөніндегі қазақстандық агенттік,
Астана қ., Қазақстан Республикасы,

²«Астана медициналық университеті» АҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы,

³Семей мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы,

⁴«Назарбаев Университеті» АБҰ, Астана қ., Қазақстан Республикасы

Неврологиялық аурулардың арасында ҚРШС жас жастағы адамдардың тұрақты мүгедектігінің басты себептерінің бірі болып табылады. ДДҰ мәліметтері бойынша әлемнің көптеген елдерінде ҚРШС таралуы үнемі артып келеді, қазір олардың саны 2,5 млн-нан асады. Қазақстанда сараптамалық бағалаулар бойынша 2 мыңға жуық ҚРШС ауыратын науқастар тұрады.

Зерттеудің мақсаты. ҚРШС ағымын өзгертетін интерферон-β, глатирамер ацетат препараттарымен салыстырғанда натализумабтың клиникалық және экономикалық тиімділігін бағалау.

Материал және әдістері. Электрондық медициналық базаларда бастапқы іздеу 2125 жарияланымды анықтады, олардың саны сүзгілерді пайдалану кезінде 50-ге дейін қысқарды, оның 5 мақаласы PICOS әдістемесінің критерийлеріне дәл сәйкестікке ие болды.

Нәтижелері және талқылауы. AFFIRM, SENTINEL, GLANCE сияқты жоғары сапалы әдіснамалық зерттеулер интерферон-бета және глатирамер ацетат арқылы емдеу тиімділігі болмаған кезде натализумаб қалаулы препарат екенін көрсетті.

Контакты: Альмадиева Алина Казбековна, генеральный директор ЧУ «Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения», г. Астана, ул. Кумисбекова, д. 8, индекс 010000.
E-mail: info@kazahta.kz

Contacts: Alima K Almagdiyeva MD, MPH and CEO of the Kazakh Agency for Health Technology Assessment, Astana c., Kumisbekova str. 8, index 010000 E-mail: info@kazahta.kz

Принято 08.10.2018

Қорытынды. Натализумаб ҚРШС ауруын емдеуге немесе ҚРШС ағымын өзгертетін бірінші желідегі препараттардың клиникалық тиімсіздігі кезінде емдеудің тиімді нұсқасы болып табылады.

Негізгі сөздер: ҚРШС, натализумаб, тиімділігі.

SUMMARY

CLINICAL AND ECONOMIC EFFICACY OF THE NATALIZUMAB IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS (RRMS)

AK ALMADIYEVA¹, AS ZHUSUPOVA², YuM SEMENOVA³, KS ABSATTAROVA¹, MJ SULTANOV⁴

¹Kazakhstani Agency on Healthcare Technologies Assessment, Astana c., Republic of Kazakhstan,

²Astana Medical University, Astana c., Republic of Kazakhstan,

³State Medical University of Semey, Semey c., Republic of Kazakhstan,

⁴Nazarbayev University, Astana c., Republic of Kazakhstan

Among neurological diseases, RRMS is one of the leading causes of persistent disability of young people. According to WHO, the prevalence of RRMS in most countries of the world is constantly increasing, and now there are more than 2.5 million patients. In Kazakhstan, according to expert estimates, there are about 2 000 patients with RRMS.

Study purpose to evaluate the clinical and economic efficiency of natalizumab in comparison with disease modifying drugs like interferon-beta, glatiramer acetate – in patients with RRMS.

Material and methods. The initial search in database revealed 2125 publications, the number of which decreased with the use of filters to 50 of which 5 articles had exact compliance with the criteria of PICOS methodology.

Results and discussion. Analysis of studies of high methodological quality such as, AFFIRM, SENTINEL, GLANCE showed that natalizumab is the preferred drug in the absence of effective treatment with interferon-beta and glatiramer acetate.

Conclusion. The use of natalizumab is an effective treatment option for RRMS or in clinical inefficiency of disease modifying drugs of first-line therapy.

Keywords: RRMS, natalizumab, disease modifying drugs, efficacy.

For reference: Almadiyeva AK, Zhusupova AS, Semenova YuM, Absattarova KS, Sultanov MJ. Clinical and economic efficacy of the natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;11(197):61-70 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-197-11-61-70

Рассеянный склероз (РС) занимает одно из первых мест среди всех заболеваний нервной системы, поражающих лица трудоспособного возраста и приводящих их к стойкой инвалидизации [1, 2]. РС является хроническим дизиммуно-нейродегенеративным заболеванием центральной нервной системы, протекающим с периодами обострения и ремиссии, неуклонно прогрессирующим и приводящим к временной, а позже и к стойкой утрате трудоспособности. За последние десятки лет стандартизованный коэффициент смертности увеличился в три раза, а ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с РС снижена на 7-10 лет в сравнении с общей популяцией [3].

С целью предупреждения обострений и увеличения продолжительности этапов ремиссии при РС применяются иммуномодуляторы и иммуносупрессоры, получившие общее название «препараты, изменяющие течение РС» (ПИТРС) [4, 5, 6] и различающиеся по механизму действия, клинической эффективности и стоимости. В Казахстане широко используются инъекционные ПИТРС 1 линии - интерфероны $\beta 1b$ (ИФН $\beta 1b$) и $\beta 1a$ (ИФН $\beta 1a$) для внутримышечного введения и глатирамера ацетат (ГА). Однако, в мире все чаще используются препараты 2 линии, которые клинически эффективнее, чем препараты 1 линии (ИФН β /ГА). Одним из таких препаратов является натализумаб (НТЛ) на основе гуманизированного монокло-

нального антитела против $\alpha 4$ -интегрина, ингибирующий проникновение лейкоцитов в мозг через гематоэнцефалический барьер. Тем не менее, терапия РС НТЛ в Казахстане затрагивает собой очень дискуссионную тему, повышающую значимость рассматриваемой проблемы не только для пациентов, ежедневно испытывающих дискомфорт вследствие своего состояния, но и для общества в целом.

Поэтому целью исследования явилось проведение оценки клинической эффективности и безопасности НТЛ, а также фармакоэкономическое сравнение применения ПИТРС 1 и 2 линии у пациентов с рецидивирующе-ремитирующим рассеянным склерозом (ППРС).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В базах PubMed/Medline, DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials и «серой» литературе были обнаружены 2125 публикаций. При проведении поиска использовались ограничительные фильтры: публикации с 2013 по 2018 гг., на английском языке, проведенные на человеке, имеющие дизайн систематических обзоров, рандомизированных контролируемых исследований, метаанализов (МА). Критерии включения для исследовательских вопросов были разработаны в соответствии с методикой PICOS. В итоговый анализ вошли 5 полнотекстовых исследований.

Метаанализ проводился с использованием пакета Stata metan с моделью случайных эффектов по Borenstein и соав. [7]. Модель случайных эффектов (random effects) в сравнении с моделями фиксированных эффектов (fixed effects) предпочтительна при условиях, когда данные аккумулируются из различных исследований, проводимых независимо друг от друга, и используется только в случаях, когда все включенные в анализ исследования являются функционально идентичными (общий пул участников, одни и те же исследователи и т.д.). Статистически в размер эффекта (effect size) модели фиксированных эффектов учитывается только интраиндивидуальная вариативность в исследованиях, в то время как в модели случайных эффектов компонент вариативности выражен в виде различий между анализируемыми исследованиями. Таким образом, предпочтительность использования модели случайных эффектов обосновывается наличием вариативности в реальности вариативностью популяционных параметров, нежели их константностью.

Фармакоэкономический анализ эффективности НТЛ в сравнении с ИФНβ1b, ИФНβ1a и ГА проводился по методике анализа «затраты-эффективность» в соответствии с рекомендациями ISPOR [8]. Также выполнен анализ «влияния на бюджет» [9]. Оценка затрат на оказание медицинской помощи проводилась на основе приказа МЗСР РК [10] и клинического протокола диагностики и лечения [11].

Моделирование событий производилось при помощи модели Маркова, с временным горизонтом модели - 15 лет, что представляет собой приблизительное время с момента постановки диагноза РС до момента перехода PPPC в ВППС, основываясь на данных [12, 13]. За конечное состояние Марковской модели было принято прогрессирование по шкале инвалидизации EDSS с циклом продолжительностью 1 год. Каждый год пациенты могут перейти к лучшим или худшим показателям EDSS, иметь рецидив, переход от PPPC к ВППС и/или умереть. Предполагалось, что тера-

пия ПИТРС снижает скорость прогрессирования EDSS и годовой показатель рецидивов, но не скорость перехода от PPPC в ВППС (рис. 1).

Показатели полезности (utilities) для оценок EDSS 0,0-9,5 были выбраны из результатов смешанного сравнения, проведенного Hamidi et al. [15]. Модель разработана для оценки дисконтированных (на 5%) стоимости и отредактированных по качеству жизненных лет (QALY), связанных с лечением НТЛ по сравнению с ПИТРС 1 линии терапии при PPPC [16,17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Критический анализ исследований высокого методологического качества [18-26], основанный на результатах AFFIRM, SENTINEL, GLANCE, подтвердил эффективность и безопасность НТЛ по сравнению с плацебо и ПИТРС 1 линии. Серьезные побочные эффекты наблюдались у 19% пациентов, получавших НТЛ, и у 24% пациентов, получавших плацебо ($P=0,06$); рецидив РС (6% в группе НТЛ и 13% в группе плацебо, $P<0,001$) [18].

Проведенный нами метаанализ результатов нескольких клинических исследований основывался на общем клиническом исходе и пропорции участников, которые испытали не менее 1 рецидива. Данные были извлечены из полнотекстовых статей (включая приложения) в формат таблиц сопряженности 2x2 (табл. 1) для проведения последующего статистического анализа с использованием программного обеспечения Stata 14-й версии.

Под относительным риском (relative risk; RR) подразумевается пропорция участников в экспериментальной группе, испытавших по меньшей мере 1 рецидив в сравнении с аналогичной пропорцией в группе плацебо (рис. 2).

Таким образом, более низкая доля представляет собой большую разницу в рецидивах между экспериментальной группой и группой плацебо (табл. 2).

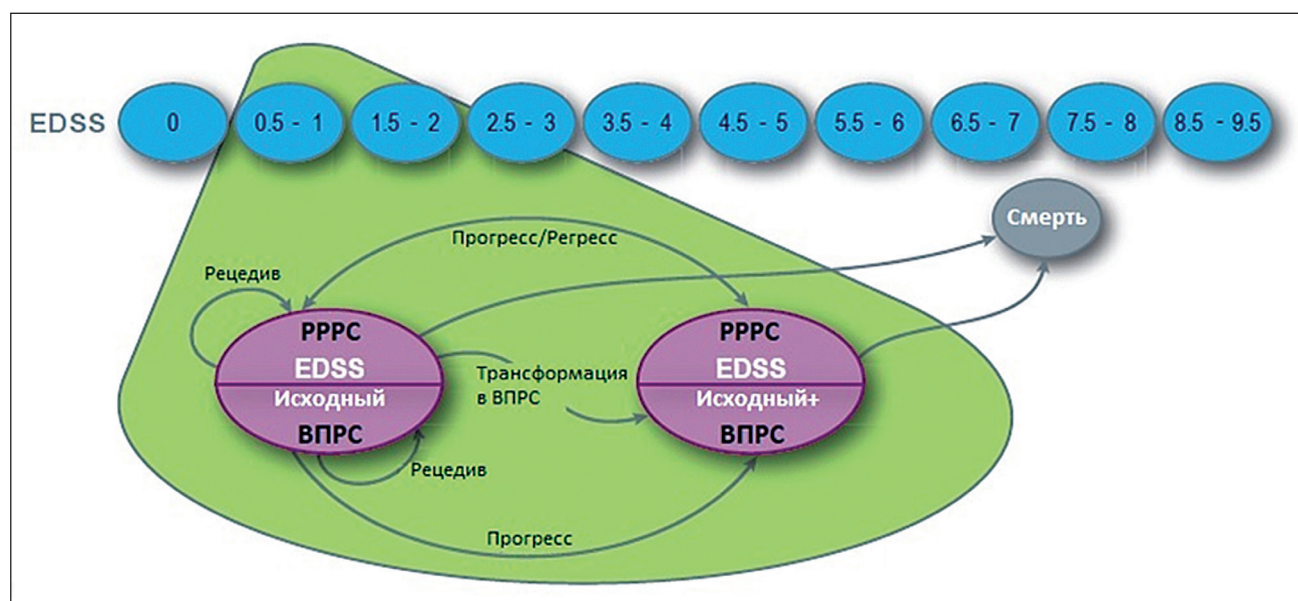


Рисунок 1 - Схема марковской модели [14]

EDSS – расширенная шкала статуса инвалидности; PPPC – рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз; ВППС – вторично-прогрессирующий рассеянный склероз; «исходный» - текущий статус EDSS

Таблица 1 - Параметры включенных исследований

Первый автор исследования	Polman [18]	Saida [23]	Comi [24]	Johnson [25]	Fox [26]
Терапия (препаратом)	Натализумаб		Глатирамера ацетат		
Год	2006	2017	2001	1995	2012
Место проведения	Мультицентровое	Япония	Мультицентровое	Мультицентровое	Мультицентровое
Продолжительность	2 года	24 недели	9 месяцев	2 года	2 года
Пропорция группы препарата к группе плацебо	2:1	1:1	1:1	1:1	1:1
Количество участников в группе препарата	627	47	119	125	350
Количество участников с ≥ 1 рецидивом в группе препарата	173	9	53	83	112
Количество участников в контрольной группе	315	47	120	126	363
Количество участников с ≥ 1 рецидивом в контрольной группе	169	27	61	92	149

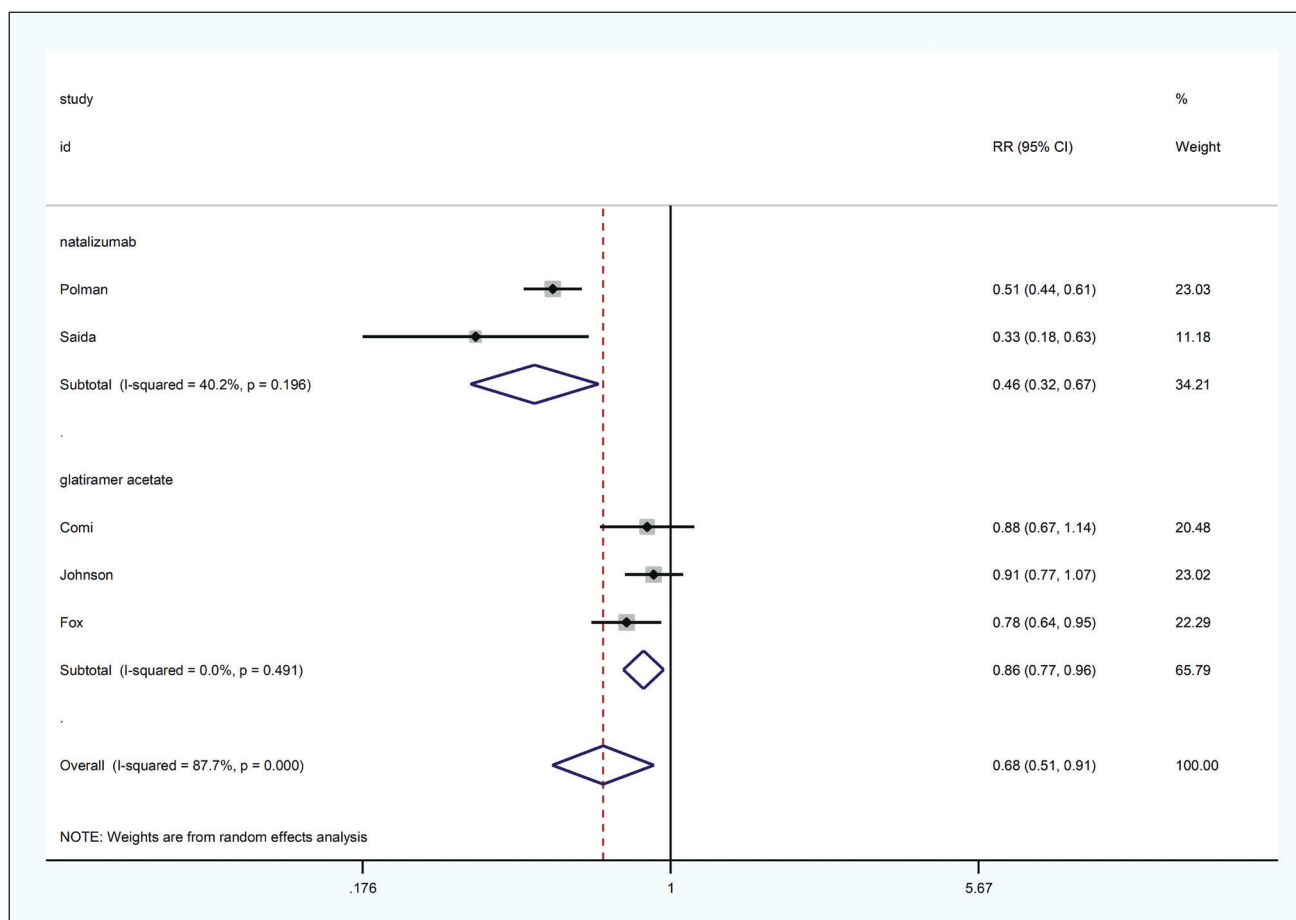


Рисунок 2 – «Лесной график»

Таблица 2 – Основные результаты метаанализа

Автор, ссылка	Относительный риск (RR)	95% ДИ		Вес, %
		верхний	нижний	
Натализумаб				
Polman [18]	0.514	0.437	0.605	23.03
Saida [23]	0.333	0.176	0.630	11.18
Sub-total				
D+L pooledRR	0.464	0.323	0.666	34.21
Глатирамера ацетат				
Comi [24]	0.878	0.671	1.144	20.48
Johnson [25]	0.909	0.772	1.071	23.02
Fox [26]	0.780	0.641	0.949	22.29
Sub-total				
D+L pooledRR	0.858	0.766	0.961	65.79
Итого				
D+L pooled RR	0.684	0.513	0.911	100.00

Интерпретация полученных результатов может быть затруднена из-за ряда имеющихся **ограничений**. Наиболее очевидным является ограниченное количество выявленных исследований. Более короткая продолжительность второго исследования НТЛ (24 недели) может потенциально привести к искажению результатов. Также необходимо принимать во внимание вероятность различий в эффективности лечения пациентов с множественными рецидивами по сравнению с пациентами с одним рецидивом. Данное ограничение возможно было бы избежать путем использования годовых показателей рецидива, в знаменателе которых используется продолжительность наблюдения в качестве клинического исхода для включенных исследований, что не представилось возможным ввиду отсутствия необходимых данных в оригинальных публикациях.

Фармакоэкономический анализ применения ЛС 1 и 2 линии в лечении РС проводился между препаратами 1 линии: ИФНβ1а (Авонекс® и СинноВекс®, 30 мкг внутримышечно), ИФНβ1а (Ребиф®, 44 мкг подкожно), ИФНβ1b (Бетаферон®, 9,6 млн. МЕ подкожно), ГА (Копаксон®, 20 мг подкожно) и 2 линии: НТЛ (Тайсабри®, 300 мг внутривенно). Расходы на выплату пособий по временной нетрудоспособности, а также при потере производительности труда в 1 кв. 2018 г. по данным Комитета по статистике МНЭ составили 152 442 тенге [27]. Расчет потерь производительности труда, обусловленный преждевременной смертью пациентов, выполнялся с использованием метода человеческого капитала на основе недопроизведенного валового внутреннего продукта (ВВП) [28]. В качестве базового было взято значение показателя на душу населения за 2016 г., составивший 7,713.6 доллара США, согласно данным Международного банка реконструкции и развития [29]. При расчете потерь производительности труда для всех лет, следующих за текущим годом, выполнено дисконтирование затрат на 5% в год. Затраты на инвалидность рассчитывались исходя из имеющихся данных литературы об инвалидизации больных РС в сопоставимых 2-летних

исследованиях для ИФНβ1а, ИФНβ1b, ГА и НТЛ [22, 30]. Утилиты и расчеты по инвалидности приведены в таблице 3.

Учитывая, что месячный размер пособия по инвалидности III гр. составил в 2018 г. 29 416 тг, II гр. - 43 275 тг, I гр. - 54 306 тг, при расчетах влияния на бюджет использовался его средний показатель – 42 332 тг в мес., или 507 988 тг. в год.

Стоимость обострения при РС согласно действующему тарифу составляет 82 568,67 тг., средний показатель стоимости услуги выезда экстренной консультативной неврологической бригады скорой медицинской помощи по РК – 15 000,00 тг., при расчете стоимости госпитализации эти показатели суммировались. Кроме того, при оценке затрат учитывались экономические потери из-за утраты трудоспособности ближайшими родственниками больных РРРС в связи с необходимостью ухода за больными с инвалидностью. Расчет потерь проводился от уровня среднемесячной заработной платы по РК. Мы оценили затраты-полезность и затраты-эффективность ПИТРС 1 и 2 линии у пациентов с РРРС в условиях системы здравоохранения РК на основе аналитической модели принятия решений. Основным результатом анализа было моделирование инкрементальных коэффициентов приращения затрат (ICUR и ICER). Интерпретация ICUR является сложной задачей в РК, потому что «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности – cost-effectiveness threshold) за QALY официально не определен. Исходя из нашего опыта, для РК вполне применимы рекомендации ВОЗ в отношении порога готовности общества платить (willingness-to-pay), согласно которым порог готовности платить рассчитывается как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [31].

Из таблицы 3 следует, что применение НТЛ 300 мг в/в, 1 раз в 4 недели позволяло снизить риск инвалидизации на 36,53% по сравнению с плацебо, тогда как применение ГА подкожно, ИФНβ1а внутримышечно, ИФНβ1а подкожно и ИФНβ1b заметно уступало применению НТЛ в этом

Таблица 3 - Уровень инвалидизации пациентов с РС при ПИТРС

Стратегия терапии, модифицирующей течение болезни	Доля больных с инвалидизацией за 2 года среди не получающих ПИТРС, %	Относительный риск инвалидизации на фоне ПИТРС [95% ДИ]	Снижение инвалидизации, %	Доля больных с инвалидизацией за 2 года среди получающих ПИТРС, %
Интерферон бета-1а (Авонекс®) 30 мкг внутримышечно, еженедельно	52.00	0,92 [0,61-1,19]	7.69	48.00
Интерферон бета - 1а (Ребиф®) 44 мкг подкожно, 3 раза в неделю	52.00	0,86 [0,60-1,01]	13.46	45.00
Интерферон бета-1b (Бетаферон®) 0,3 мг подкожно, через день	52.00	0,79 [0,54-0,92]	21.15	41.00
Глатирамера ацетат (Копаксон®) 20 мг подкожно, ежедневно	52.00	0,77 [0,63-0,96]	23.08	40.00
Натализумаб (Тайсабри®) 300 мг внутривенно, 1 раз в 4 недели	52.00	0,63 [0,42-0,84]	36.53	33.00

Таблица 4 - Вероятность возникновения одного и более обострений в течение 24 месяцев у пациентов с РРРС

Стратегия терапии, модифицирующей течение болезни	Предполагаемый риск обострений в группе контроля (плацебо), %	Относительный эффект стратегии ПИТРС (95% ДИ)	Относительный риск обострений на фоне ПИТРС (95% ДИ)	Снижение риска обострений, %
Интерферон бета-1а (Авонекс®) 30 мкг внутримышечно, еженедельно	83	0,83 [0,46-1,49]	80 [70-88]	3,61
Интерферон бета -1а (Ребиф®) 44 мкг подкожно, 3 раза в неделю	85	0,45 [0,28-0,71]	72 [61-80]	15,66
Интерферон бета-1b (Бетаферон®) 0,3 мг подкожно, через день	85	0,55 [0,31-0,99]	76 [64-85]	10,84
Глатирамера ацетат (Копаксон®) 20 мг подкожно, ежедневно	74	0,49 [0,18-1,36]	58 [33-79]	19,28
Натализумаб (Тайсабри®) 300 мг внутривенно, 1 раз в 4 недели	63	0,32 [0,24-0,43]	36 [29-43]	32,53

аспекте. НТЛ, являющийся ПИТРС 2 линии, в значительно большей степени уменьшал среднегодовую частоту обострений, снижая на 32,53% риск рецидивов РС по сравнению с плацебо, тогда как ПИТРС 1 линии снижали частоту обострений на 3,61-19,28% (табл. 4).

Развитие рецидивов, прогрессирование РС, степень инвалидности (например, более высокий показатель EDSS – расширенной шкалы статуса инвалидности [32]) связаны с более высоким риском смертности, дополнительными расходами и потерей качества жизни.

Результаты моделирования свидетельствуют о том, что, несмотря на значительно более высокие прямые затраты на препарат при применении стратегии в/в введения НТЛ (в 2,2-3,1 раза), по критерию эффективности, отражающему частоту обострений, риск развития инвалидизации и, как следствие QALY, НТЛ, намного превосходит препараты 1 линии.

Анализ базового сценария модели сравнения ПИТРС 1

и 2 линии терапии в течение горизонта наблюдения 15 лет представлен в таблице 5. Средние прогнозируемые 15-летние прямые затраты на ПИТРС значительно различались. Так, затраты на наиболее дешевый препарат (п/к ИФНβ1а) составили около 36,3 млн. тенге, а на наиболее дорогостоящий (в/в НТЛ) – 113,1 млн. тенге. В качестве ключевого показателя эффективности использовались скорректированные по качеству годы жизни (QALY), где превосходство НТЛ над ПИТРС 1 линии терапии было более чем ощутимым. Показатель QALY для НТЛ составил 8,646, а минимальный показатель для п/к интерферона бета-1b был равен 7,363. Относительная разница коэффициентов QALY между в/в НТЛ и п/к ИФНβ1b составила 17,4% [18, 33, 34].

Результаты моделирования свидетельствуют о том, что, несмотря на более высокие прямые затраты на препарат при применении стратегии в/в введения НТЛ (в 2,2-3,1 раза), по критерию эффективности, отражающему частоту обострений, риск развития инвалидизации и,

Таблица 5 - Анализ базового сценария модели в течение 15 лет

Показатель	Натализумаб (Тайсабри®) 300 мг внутривен- но, 1 раз в 4 недели	Интерферон бета-1а (Ре- биф®) 44 мкг подкожно, 3 раза в неделю	Глатирамера ацетат (Ко- паксон®) 20 мг подкожно, ежедневно	Интерферон бета-1b (Бе- таферон®) 0,3 мг подкожно, через день	Интерферон бета-1а (Аво- некс®) 30 мкг внутримышечно, еженедельно	Лучшая под- держивающая и симптоматическая терапия (ЛПгСТ)
ICUR в сравнении с ЛПгСТ, тенге за QALY	66,893,935.89	93,716,567.14	176,810,195.04	992,903,216.76	341,201,000.60	-
ICUR в сравнении с интерферон бета-1а п/к, тенге за QALY	60,157,599.64	-	доминирует	доминирует	доминирует	доминирует
ICER в сравнении с ЛПгСТ, тенге за год без инвалидности	49,705,247.83	71,300,212.47	167,504,395.30	794,322,573.41	245,115,661.35	-
ICER в сравнении с интерферон бета-1а п/к, тенге за год без инвалидности	44,439,293.70	-	доминирует	доминирует	доминирует	доминирует
Всего расходов на пациента, тенге	145,499,354.76	82,262,239.82	82,981,734.18	89,293,969.03	100,171,191.17	57,521,066.10
- затраты на ЛС-ПИПРС, тенге	113,094,800.00	36,291,733.63	37,283,314.59	37,611,225.02	49,974,149.16	0.00
- затраты, связанные с введением ПИПРС, тенге	196,461.82	739,449.98	1,724,669.86	861,407.46	246,401.79	0.00
- выплаты по больничным листам, тенге	1,506,050.90	2,325,417.39	2,225,756.64	2,458,298.38	2,657,619.87	2,757,280.62
- выплаты по пособиям по инвалидности, тенге	1,735,287.01	2,541,844.96	2,366,659.65	2,789,728.99	2,825,767.91	3,185,987.85
- потери обусловленные нетрудоспособностью одного из ближайших родственников больного РС, тенге	17,542,676.95	25,696,478.28	23,925,463.33	28,202,432.33	28,566,763.56	32,208,364.01
- затраты на лечение обострений, тенге	1,552,629.79	2,397,337.51	2,294,594.48	2,534,328.23	2,739,814.30	2,842,557.34
- затраты на восстановительное лечение, тенге	8,098,006.04	11,078,449.04	11,280,063.60	13,158,634.59	12,177,908.54	15,929,939.25
- затраты на мониторинг и диспансеризацию, тенге	596,937.04	596,937.04	596,937.04	596,937.04	596,937.04	596,937.04
- затраты на коррекцию побочных эффектов, тенге	1,176,505.20	594,592.00	1,284,275.00	1,080,977.00	385,829.00	0.00
Итого QALYs на пациента	8.646	7.595	7.475	7.363	7.456	7.331
- всего QALYs на течение заболевания	8.652	7.596	7.477	7.364	7.463	7.331
- QALYs пациента с учетом инвалидизации	8.754	7.755	7.624	7.506	7.638	7.524
- уменьшение QALY на рецидивы	-0.102	-0.159	-0.147	-0.142	-0.175	-0.193
- уменьшение QALY на побочные эффекты терапии	-0.006	-0.001	-0.001	-0.001	-0.008	0.000
Всего лет жизни	12.728	12.092	12.087	12.086	12.088	12.084
Лет без инвалидности (EDSS <6)	9.512	8.089	7.894	7.782	7.916	7.742

как следствие QALY, НТЛ намного превосходит препараты 1 линии. Данное обстоятельство стало причиной того, что по критерию «затраты-эффективность» НТЛ превзошел все сравниваемые стратегии применения ПИТРС.

В сравнении с НТЛ, использование стратегий 1 линии терапии ПИТРС по отношению к лучшей поддерживающей и симптоматической терапии (ЛПИСТ) при РРРС способствует меньшему приросту эффективности, что приводит к значительно большим затратам при применении ПИТРС 1 линии на лечение обострений, восстановительное лечение, выплаты по больничным листам, выплаты по пособиям по инвалидности, а также потерям, обусловленным нетрудоспособностью одного из ближайших родственников больного РС.

ICER за год без инвалидности для НТЛ в сравнении с ЛПИСТ продемонстрировал наибольшую затратную эффективность НТЛ в сравнении с другими ПИТРС 1 линии. Так же НТЛ превосходил по этому показателю соответственно в 1,43 раза п/к ИФНβ1а, в 3,37 раза ГА, в 4,93 раза – в/м ИФНβ1а, в 15,98 раза – п/к ИФНβ1b. При аналогичном сравнении, основанном на инкрементальном показателе за QALY (ICUR), отмечалась схожая ситуация, при которой применение НТЛ обладало лучшей в сравнении с ПИТРС 1 линии затратной эффективностью по отношению к ЛПИСТ, превосходя соответственно в 1,40 раза п/к введение ИФНβ1а, в 2,64 раза применение ГА, в 5,10 раза – в/м введение ИФНβ1а, в 14,84 раза – п/к ИФНβ1b (табл. 5). Как следует из данных (табл. 5), демонстрирующих соотношение затрат и эффективности оцениваемых стратегий лечения, применение НТЛ позволяло достигать наибольшей эффективности среди оцениваемых медицинских технологий. Среди применяемых ранее в РК стратегий 1 линии терапии ПИТРС наилучшие показатели эффективности демонстрировала стратегия применения ИФНβ1а с п/к введением, которая к тому же имела наименьшие затраты. В связи с тем, что при попарном сравнении п/к ИФНβ1а являлась доминирующей стратегией ПИТРС 1 линии, нами было проведено попарное сравнение стратегии применения НТЛ и стратегии применения ИФНβ1а п/к. Показатель затратной эффективности НТЛ (ICER) при моделировании с горизонтом наблюдения 15 лет составил в сравнении п/к ИФНβ1а 44 439 293,70 тенге за год без инвалидности, таким образом, при пропорциональном подходе, в течение 1 года ICER составляет 2 962 619,58 тенге (8 887,86 USD).

Использование стратегии п/к введения ИФНβ1а и других ПИТРС 1 линии требовало меньших прямых затрат на препарат, однако оно демонстрировало меньшую эффективность лечения в сравнении с НТЛ, позволявшего сни-

зить инвалидизацию и повысить качество жизни пациентов с РС.

ВВП на душу населения в Республике Казахстан, по данным Всемирного банка за 2016 год [35], составил 7 714,70 USD. Рассчитанный согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения «порог готовности платить» составляет 23 144,10 USD. Таким образом, инкрементальные показатели эффективности НТЛ в сравнении с наиболее эффективным из ранее применяемых ПИТРС первой линии терапии в 2-2,5 раз ниже показателя «порога готовности платить».

ВЫВОДЫ

Анализ клинко-экономической эффективности по результатам опубликованных научных исследований продемонстрировал выраженные преимущества НТЛ в сравнении с другими ПИТРС (ИФНβ1а, ИФНβ1b, ГА), что выражалось в снижении активности и прогрессировании болезни по шкале EDSS, а также расходов на профилактику рецидивов РС. Оценка затратоемкости лечения пациентов старше 18 лет с РС с помощью НТЛ показала превышение порога готовности платить в 1,547 раза. Однако за основу расчета данного показателя были приняты данные официальной статистики, согласно которым в 2017 году во всех организациях здравоохранения РК было пролечено 1005 пациентов с РС старше 18 лет. Принимая во внимание то обстоятельство, что один и тот же пациент мог быть госпитализирован неоднократно в течение года и не всем пациентам с РС показана терапия с использованием НТЛ, полученные оценочные данные можно считать завышенными.

Таким образом, результаты анализа подтвердили, что препарат 2 линии ПИТРС – натализумаб является клинически и экономически обоснованной стратегией для лечения пациентов при агрессивном начале РС, а также при клинической неэффективности ПИТРС первой линии терапии.

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения настоящим подтверждает, что при выполнении исследования конфликта интересов не возникало.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Koch-Henriksen N., Sorensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology // *Lancet Neurol.* – 2010. – No. 9. – P. 520-532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8;
- 2 Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis // *Revue Neurologique.* – 2016. – Vol. 172, no. 1. – P. 3–13 doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
- 3 Grytten Torkildsen N., Lie S.A., Aarseth J.H., Nyland H., Myhr K.M. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway // *Mult Scler.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1191-1198. DOI: 10.1177/1352458508093890

REFERENCES

- 1 Koch-Henriksen N., Sorensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol.* 2010;9:520-32. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8;
- 2 Leray E., Moreau T., Fromont A., Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique.* 2016;172(1):3–13. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006.
- 3 Grytten Torkildsen N., Lie SA, Aarseth JH, Nyland H, Myhr KM. Survival and cause of death in multiple sclerosis: results from a 50-year follow-up in Western Norway. *Mult Scler.* 2008;14:1191-8. DOI: 10.1177/1352458508093890

- 4 Marta M., Giovannoni G. Disease modifying drugs in multiple sclerosis: mechanisms of action and new drugs in the horizon // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. – 2012. – Vol. 11. – P. 610-623. DOI: 10.2174/187152712801661301
- 5 Feinstein A., Freeman J., Lo A.C. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14(2). – P. 194-207. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70231-5
- 6 Ontaneda D., Thompson A.J., Fox R.J., Cohen J.A. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – P. 1357-1366. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4
- 7 Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. (2009) Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd doi: org/10.1002/9780470743386
- 8 Scott D Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report // *Value in Health*. – 2005. – Vol. 8. – P. 521-533. DOI: 10.1016/j.jval.2015.02.001
- 9 Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F., Caro J. et al. ISPOR TASK FORCE REPORT. Budget Impact Analysis Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force // *Value in health*. – 2014. – Vol. 17(5). – P. 14. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291
- 10 Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 16 сентября 2015 года № 725 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 15.08.2017 г.). <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/o-vnesenii-izmeneniy-i-dopolneniy-v-prikaz-ministra-zdravooxraneniya-i-socialnogo-razvitiya-7>
- 11 Клинический протокол диагностики и лечения «Рассеянный склероз». Рекомендовано Экспертным советом РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от «30» сентября 2015 года Протокол №10. <http://www.rcrz.kz>
- 12 Weinshenker B.G., Bass B., Rice G.P. et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain // Journal of Neurology*. – 1989. – Vol. 112. – P. 133-146. DOI:10.1093/brain/112.1.133
- 13 Palace J., Bregenzer T., Tremlett H. et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model // *BMJ open*. – 2014. – Vol. 4: e004073. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004073
- 14 Gani R., Giovannoni G., Bates D., Kemball B., Hughes S., Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK // *Pharmacoeconomics*. – 2008. – Vol. 26(7). – P. 617-627. DOI:10.2165/00019053-200826070-00008
- 15 Hamidi V., Couto E., Ringerike T., Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis // *Journal of Clinical Medicine Research*. – 2018. – Vol. 10(2). – P. 88-105. DOI: 10.14740/jocmr3168w
- 16 Soini E., Joutseno J., Sumelahti M.L. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis // *Clin Ther*. – 2017. – Vol. 39. – P. 537-557. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.01.028.
- 17 Tice J.A., Chapman R., Kumar V. et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and Value. Institute for clinical and economic review. – California. NMA. 2017. – 217 p.
- 18 Polman C.H., O'Connor P.W., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Miller D.H., Phillips J.T., Lublin F.D., Giovannoni G., Wajgt A., Toal M., Lynn F., Panzara M.A., Sandrock A.W. AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 899-910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397
- 4 Marta M., Giovannoni G. Disease modifying drugs in multiple sclerosis: mechanisms of action and new drugs in the horizon. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2012;11:610-23. DOI: 10.2174/187152712801661301
- 5 Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):194-207. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70231-5
- 6 Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet*. 2017;389:1357-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4
- 7 Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons, Ltd doi: org/10.1002/9780470743386
- 8 Scott D Ramsey, Richard Willke, Andrew Briggs, et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*. 2005;8:521-33. DOI: 10.1016/j.jval.2015.02.001
- 9 Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro J, et al. ISPOR TASK FORCE REPORT. Budget Impact Analysis Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in health*. 2014;17(5):14. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291
- 10 Order of the Minister of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated September 16, 2015 No. 725 "On approval of tariffs for medical services within the guaranteed volume of free medical care" (with amendments and additions as of August 15, 2017). Available from: <http://www.mz.gov.kz/ru/pages/o-vnesenii-izmeneniy-i-dopolneniy-v-prikaz-ministra-zdravooxraneniya-i-socialnogo-razvitiya-7>
- 11 Clinical diagnosis and treatment protocol "Multiple sclerosis". Recommended by the Expert Council of the RSE on REU "Republican Center for Health Development" of the Ministry of Health and Social Development of the Republic of Kazakhstan dated September 30, 2015 Protocol No. 10. Available from: <http://www.rcrz.kz>
- 12 Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain. Journal of Neurology*. 1989;112:133-46. DOI:10.1093/brain/112.1.133
- 13 Palace J, Bregenzer T, Tremlett H, et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ open*. 2014;4: e004073. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004073
- 14 Gani R, Giovannoni G, Bates D, Kemball B, Hughes S, Kerrigan J. Cost-effectiveness analyses of natalizumab (Tysabri) compared with other disease-modifying therapies for people with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(7):617-27. DOI: 10.2165/00019053-200826070-00008
- 15 Hamidi V, Couto E, Ringerike T, Klemp M. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(2):88-105. DOI: 10.14740/jocmr3168w
- 16 Soini E, Joutseno J, Sumelahti ML. Cost-utility of first-line disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2017;39:537-57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.01.028.
- 17 Tice JA, Chapman R, Kumar V, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and Value. Institute for clinical and economic review. California. NMA; 2017. P. 217
- 18 Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. AFFIRM Investigators: A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910. DOI: 10.1056/NEJMoa044397

- 19 Rudick R.A., Stuart W.H., Calabresi P.A., Confavreux C., Galetta S.L., Radue E.W., Lublin F.D., Weinstock-Guttman B., Wynn D.R., Lynn F., Panzara M.A., Sandrock A.W. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354(9). – P. 911-923. DOI: 10.1056/NEJMoa044396
- 20 Baroncini D., Ghezzi A., Annovazzi P.O., Colombo B., Martinelli V., Minonzio G., Moiola L., Rodegher M., Zaffaroni M., Comi G. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies // *Mult Scler.* – 2016. – Vol. 22(10). – P. 1315-1326. DOI: 10.1177/1352458516650736
- 21 Earnshaw S.R., Graham J., Oleen-Burkey M., Castelli-Haley J., Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis // *Appl Health Econ Health Policy.* – 2009. – Vol. 7(2). – P. 91-108. DOI: 10.2165/11314900-000000000-00000
- 22 Tramacere I., Del Giovane C., Salanti G., D'Amico R., Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 18(9):CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
- 23 Saida T. et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study // *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* – 2017. – Vol. 11. – P. 25-31. DOI: 10.1016/j.msard.2016.11.002
- 24 Comi G., Filippi M., Wolinsky J.S. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis // *Annals of Neurology.* – 2001. – Vol. 49(3). – P. 290-297. DOI.org/10.1002/ana.64
- 25 Johnson K.P. et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial // *Neurology.* – 1995. – Vol. 45(7). – P. 1268-1276
- 26 Fox R.J. et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis // *The New England Journal of Medicine.* – 2012. – Vol. 367(12). – P. 1087-1097
- 27 Министерство национальной экономики Республики Казахстан. Комитет по статистике. Динамика основных социально-экономических показателей. www.stat.gov.kz
- 28 Le T., Gibson J., Oxley L. Cost- and Income-based Measures of Human Capital // *Journal of Economic Surveys.* – 2003. – Vol. 17. – P. 271-307.
- 29 World Bank data. Available online <https://data.worldbank.org/country/kazakhstan> or on <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
- 30 Filippini G., Del Giovane C., Clerico M., Beiki O., Mattoscio M., Piazza F., Fredrikson S., Tramacere I., Scalfari A., Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017. – Vol. 4:CD012200.
- 31 Woods B., Revill P., Sculpher M., Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research // *Value in Health.* – 2016. – Vol. 19(8). – P. 929
- 32 Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology.* – 1983. – Vol. 33. – P. 1444-1452
- 33 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. – Vol. 8(3). – P. 254-260
- 34 Goodman A.D., Rossman H., Bar-Or A. et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study // *Neurology.* – 2009. – Vol. 72. – P. 806-812
- 35 World Bank data. Available online <https://data.worldbank.org/country/Kazakhstan>
- 19 Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW. SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354(9):911-23. DOI: 10.1056/NEJMoa044396
- 20 Baroncini D, Ghezzi A, Annovazzi PO, Colombo B, Martinelli V, Minonzio G, Moiola L, Rodegher M, Zaffaroni M, Comi G. Natalizumab versus fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis non-responding to first-line injectable therapies. *Mult Scler.* 2016;22(10):1315-26. DOI: 10.1177/1352458516650736
- 21 Earnshaw SR, Graham J, Oleen-Burkey M, Castelli-Haley J, Johnson K. Cost effectiveness of glatiramer acetate and natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Appl Health Econ Health Policy.* 2009;7(2):91-108. DOI: 10.2165/11314900-000000000-00000
- 22 Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;18 (9):CD011381. DOI: 10.1002/14651858.CD011381.pub2.
- 23 Saida T, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* 2017;11:25-31. DOI: 10.1016/j.msard.2016.11.002
- 24 Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* 2001;49(3):290-7. DOI: org/10.1002/ana.64
- 25 Johnson KP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *Neurology.* 1995;45(7):1268-76
- 26 Fox RJ, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine.* 2012;367(12):1087-97
- 27 Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan. Committee on Statistics. The dynamics of the main socio-economic indicators. Available from: www.stat.gov.kz
- 28 Le T, Gibson J, Oxley L. Cost- and Income-based Measures of Human Capital. *Journal of Economic Surveys.* 2003;17:271-307.
- 29 World Bank data. Available from: <https://data.worldbank.org/country/kazakhstan> or on <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>
- 30 Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, Beiki O, Mattoscio M, Piazza F, Fredrikson S, Tramacere I, Scalfari A, Salanti G. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:CD012200.
- 31 Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health.* 2016;19(8):929
- 32 Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444-52
- 33 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):254-60
- 34 Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2009;72:806-812
- 35 World Bank data. Available from: <https://data.worldbank.org/country/Kazakhstan>