

Фармакоэкономический анализ применения упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для системной терапии пациентов с atopическим дерматитом среднетяжёлого и тяжёлого течения

© Зырянов С. К.¹, Дьяков И. Н.², Ильина Н. И.³

¹ — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

² — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Российская Федерация

³ — ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аннотация. Цель. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для лечения среднетяжёлого и тяжёлого atopического дерматита. **Материалы и методы.** Дизайн исследования — ретроспективный. Методы фармакоэкономического анализа: клиничко-экономический анализ (анализ «затраты-эффективность»), анализ влияния на бюджет. **Источники данных.** Об эффективности сравниваемых альтернатив — метаанализ рандомизированных клинических исследований по применению сравниваемых препаратов, клинические рекомендации; о стоимости препаратов — Государственный реестр предельных отпускных цен. **Результаты.** В рамках клиничко-экономического анализа наименьшие значения показателя «затраты-эффективность» (CER) для обеих степеней ответа EASI-75 и EASI-90 получены для упадацитиниба. Для упадацитиниба, принимаемого в режиме 15 мг/сут, стоимость достижения ответов EASI-75 и EASI-90 ниже в сравнении с дупилумабом, соответственно, на 63,9 и 70,3%; в сравнении с барицитинибом — на 44,2 и 46,8%; для упадацитиниба, применяемого в режиме 30 мг/сут, стоимость достижения эффекта в сравнении с дупилумабом ниже, соответственно, на 40,8 и 56,2%, а в сравнении с барицитинибом — на 8,5 и 21,4%. Анализ влияния на бюджет показал, что увеличение доли пациентов, получающих ингибиторы янус-киназы, с 20 до 45% за счёт снижения доли пациентов, получающих дупилумаб, позволит снизить нагрузку на бюджет на 11,6% (1,25 млрд руб.) при изменении с первого года или на 7,9% (0,86 млрд руб.) при постепенном изменении в течение 3 лет. Анализ упущенных возможностей показал, что при увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб, до 35%, а получающих барицитиниб — до 10%, в первый год можно будет дополнительно обеспечить терапией 741 пациента, во второй — 629 пациентов и в третий — 567 пациентов. **Заключение.** Увеличение доли упадацитиниба позволит не только значительно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения за счёт отказа от применения у части пациентов более дорогостоящего дупилумаба, но и увеличить долю пациентов, достигающих целей терапии по показателям EASI-75 и EASI-90.

Ключевые слова: atopический дерматит; терапия; EASI-75; EASI-90; ингибиторы JAK; иммунобиологические препараты; терапевтические моноклональные антитела; упадацитиниб; барицитиниб; дупилумаб

Для цитирования: Зырянов С. К., Дьяков И. Н., Ильина Н. И. Фармакоэкономический анализ применения упадацитиниба, барицитиниба и дупилумаба для системной терапии пациентов с atopическим дерматитом среднетяжёлого и тяжёлого течения. *Качественная клиническая практика*. 2023;(2):70–84. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-70-84>

Поступила: 23 июня 2023 г. **Принята:** 23 июня 2023 г. **Опубликована:** 30 июня 2023 г.

Pharmacoeconomical analysis of the use of upadacitinib, baricitinib and dupilumab for systemic therapy of patients with moderate and severe atopical dermatitis

© Sergey K. Zyryanov¹, Ilya N. Dyakov², Natalia I. Ilina³

¹ — Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

² — Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Moscow, Russian Federation

³ — Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. Objective. Comparative pharmacoeconomic evaluation of upadacitinib, baricitinib and dupilumab for the treatment of moderate to severe atopical dermatitis. **Materials and methods.** Study design — retrospective. Pharmacoeconomic analysis method — cost-effectiveness analysis, budget impact analysis. **Data sources.** On the effectiveness of compared alternatives — meta-analysis of randomized clinical trials for the compared drugs, clinical recommendations; on the cost of drugs — the state register of maximum selling prices. **Results.** Lowest cost-effectiveness (CER) values for both EASI-75 and EASI-90 responses were for upadacitinib. For upadacitinib 15 mg/day, the cost of achieving EASI-75 and EASI-90 responses was reduced by 63.9 and 70.3%, respectively compared to dupilumab and by 44.2 and 46.8% compared to baricitinib. For upadacitinib 30 mg/day, the reduction in the cost of achieving the effect compared to dupilumab will be, respectively, 40.8 and 56.2%, and compared with baricitinib — 8.5 and 21.4%. The budget impact analysis (BIA) showed that the increase in the share of upadacitinib from 15 to 35%, and the proportion of baricitinib — from 5 to 10% due to a decrease in the proportion of patients, receiving dupilumab will reduce the

budget impact in the treatment of patients with severe atopic dermatitis on the scale of the Russian Federation by a total of 11.6% (RUB 1.25 billion) with a single-step change from the first year and by 7.9% (RUB 0.86 billion) with a gradual change over 3 years. An analysis of missed opportunities showed that if the share of upadacitinib changes to 35% 741 patients can be additionally provided with therapy in the first year, 629 patients in the second year and 567 patients in the third (with a target population size of 4929 patients). **Conclusion.** Increasing the share of upadacitinib will not only significantly reduce the burden on the budget of the healthcare system by refusing to use more expensive dupilumab in some patients, but also increase the proportion of patients achieving the goals of therapy in terms of EASI-75 and EASI-90.

Keywords: moderate to severe atopic dermatitis; therapy; EASI-75; EASI-90; JAK inhibitors; immunobiological drugs; therapeutic monoclonal antibodies; upadacitinib; baricitinib; dupilumab

For citation: Zyryanov SK, Dyakov IN, Ilina NI. Pharmacoeconomical analysis of the use of upadacitinib, baricitinib and dupilumab for systemic therapy of patients with moderate and severe atopic dermatitis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(2):70–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-2-70-84>

Received: June 23, 2023. **Accepted:** June 23, 2023. **Published:** June 30, 2023

Введение / Introduction

Согласно утверждённым клиническим рекомендациям [1], атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. Доля пациентов с атопическим дерматитом в структуре кожных заболеваний составляет, по разным оценкам, от двадцати до сорока процентов; данное заболевание встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах [1, 2].

Распространённость АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого населения — 2–8% [1, 3]. Согласно данным федерального статистического наблюдения, в 2018 году в Российской Федерации распространённость атопического дерматита среди всего населения составила 426,3:100 000. Среди детей в возрасте 0–14 лет — 1589,4:100 000, а среди детей в возрасте 15–17 лет — 1134,0:100 000 [1, 2].

Течение заболевания варьирует от лёгкого до тяжёлого. Лёгкое течение характеризуется преимущественно ограниченно локализованными проявлениями кожного процесса, незначительным кожным зудом, редкими обострениями (реже 1–2 раз в год), продолжительностью рецидива до 1 месяца преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии составляет 8–10 месяцев и более. Отмечается хороший эффект от проводимой терапии. Для среднетяжёлого течения характерно распространённое поражение кожных покровов. Более высокая частота обострений (3–4 раза в год) с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий составляет 2–3 месяца. Процесс приобретает упорное течение с незначительным эффектом от проводимой терапии.

Наиболее выраженные симптомы заболевания проявляются при тяжёлом течении — кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями (5 раз в год и чаще), редкими и непродолжительными ремиссиями (1–1,5 месяца). Лечение приносит кратковременное и незначительное улучшение. Характерен выраженный зуд, приводящий к нарушению сна [1]. Кроме того, течение АтД часто осложняется присоединением вторичной инфекции (бактериальной, микотической или вирусной), возможно развитие доброкачественной лимфоаденопатии, рецидивирующих кератоконъюнктивитов.

АтД тяжёлого течения приводит к наиболее значительному ухудшению качества жизни пациентов, что сказывается на выраженности социально-экономического бремени заболевания. При отсутствии должного эффекта от проводимой противовоспалительной местной и/или фототерапии, короткого курса системных глюкокортикостероидов рекомендуется, помимо топических средств, применение системного лечения. Согласно клиническим рекомендациям [1], у пациентов с 6 лет и старше при АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения при отсутствии противопоказаний применяют препарат дупилумаб. Помимо этого, в медицинской практике все большее распространение стало получать применение селективных иммунодепрессантов, в частности селективных ингибиторов янус-киназ (JAK) [5]. Из зарегистрированных в РФ препаратов этого класса показания для применения при АтД имеют три препарата: барицитиниб (пациенты 18 лет и старше) и упадацитиниб (пациенты 12 лет и старше), а также аброцитиниб (пациенты 12 лет и старше). Последний препарат на данный момент не имеет зарегистрированной цены в Государственном реестре предельных отпускных цен, поэтому он не был включён в данное исследование.

В настоящее время в РФ применяются дупилумаб, барицитиниб и упадацитиниб. При этом большинство пациентов получают в качестве системной терапии дупилумаб, являющийся рекомбинантным человеческим моноклональным антителом. Учитывая высокую стоимость иммунобиологической терапии и ограниченность бюджетов в системе здравоохранения РФ, представляется актуальным проведение сравнительной фармакоэкономической оценки применения упомянутых выше препаратов для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД, что и является целью настоящего исследования.

Клинико-экономический анализ позволяет оценить, какой из представленных препаратов позволяет добиться требуемого эффекта при наименьших затратах, в то время как анализ влияния на бюджет позволяет оптимизировать распределение пациентов по применяемой терапии при минимизации расходов системы здравоохранения.

Материалы и методы / Material and methods

Для проведения клинико-экономического анализа был проведён поиск научных публикаций в базе данных PubMed по запросу «dupilumab AND bari-

citinib AND upadacitinib AND atopic dermatitis» [6]. В результате было обнаружено 15 публикаций различной степени доказательности. Наибольшей доказательностью обладают клинические исследования с прямым сравнением и метаанализы. Исследований, в которых выполнялось бы прямое сравнение клинической эффективности дупилумаба, барицитиниба и упадацитиниба при лечении тяжёлого АтД, не проводилось. В связи с этим в качестве источника данных о сравнительной эффективности препаратов выбран метаанализ, в котором было проведено сопоставление эффективности сравниваемых препаратов [5]. В качестве критериев эффективности для проведения сравнения была выбрана частота достижения ответа по показателям EASI-75 и EASI-90 к 16-й неделе терапии. Ответ EASI-75 (EASI-90) определяется как улучшение общей оценки по шкале EASI не менее чем на 75% (90%) по сравнению с исходным уровнем. Частота достижения ответа — доля пациентов, которые в ходе клинического исследования достигли соответствующего ответа на терапию.

Результаты метаанализа, использованные при проведении клинико-экономического анализа, приведены в табл. 1. Анализ проводили для взрослой популяции.

Таблица 1

Частота достижения эффекта при применении в монотерапии сравниваемых препаратов для лечения АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения (по Silverberg JI et al., 2021 [5])

Table 1

The frequency of effect when compared drugs for the treatment of moderate to severe AtD are used in monotherapy (according to Silverberg JI et al., 2021 [5])

Показатель	Дупилумаб 300 мг, 1 раз в 2 недели		Барицитиниб, 4 мг ежедневно		Упадацитиниб, 15 мг		Упадацитиниб, 30 мг	
	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ	Медиана	95% ДИ
Ответ EASI-75	0,435	0,247–0,610	0,341	0,194–0,526	0,581	0,409–0,735	0,708	0,547–0,830
Ответ EASI-90	0,255	0,134–0,432	0,232	0,111–0,428	0,414	0,245–0,608	0,561	0,370–0,736

Приведённые значения критерия эффективности использовали для расчёта показателя «затраты-эффективность» CER (Cost-Effectiveness Ratio) по формуле:

$$CER = \frac{DC}{Ef}, \text{ где}$$

CER — показатель «затраты-эффективность» (затраты на достижение критерия эффективности);

DC — прямые затраты;

Ef — значение критерия эффективности.

В качестве величины прямых затрат использовали средневзвешенные затраты на применение сравниваемых лекарственных препаратов. Барицитиниб и упадацитиниб у всех пациентов целевой группы [5] применяются в постоянной дозировке. Дупилумаб имеет различные схемы дозирования для пациентов различного возраста и с разной массой тела (табл. 2). В метаанализе [5], из которого были взяты значения критериев эффективности, представлены критерии эффективности только для одного режима дозирования дупилумаба: иницирующая доза — 600 мг, затем — по 300 мг каждые

две недели, в связи с чем в настоящем исследовании рассматриваются именно критерии эффективности, соответствующие указанному режиму дозирования.

Указанные выше режимы применения препаратов были использованы для оценки значений затрат в рамках проведённого клинико-экономического анализа. Для препарата упадацитиниб рассматривали два варианта дозирования: 15 мг или 30 мг один раз в сутки. Данные дозы могут применяться в зави-

симости от индивидуальных особенностей течения заболевания. Для барицитиниба рассматривался только один режим дозирования — 4 мг один раз в сутки. Доза барицитиниба 2 мг/сут не была включена в рассмотрение, поскольку такая доза используется у ограниченной популяции пациентов (у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, с хронической или рецидивирующей инфекцией в анамнезе, а также у пациентов с устойчивым контролем в обоих режимах дозирования).

Таблица 2

Режим применения сравниваемых препаратов

Table 2

Treatment regimen for compared drugs

Международное непатентованное название	Торговое наименование	Режим применения	Характеристика пациентов целевой группы
Барицитиниб	Олумиант	4 мг	Пациенты старше 18 лет [7]
Упадацитиниб	Ранвэк	15 мг или 30 мг один раз в сутки	Пациенты 12–17 лет массой >30 кг, взрослые [8]
Дупилумаб	Дупиксент	600 мг, затем 300 мг каждые 2 недели	Взрослые пациенты, а также пациенты в возрасте 6–17 лет, массой >60 кг [9]
		600 мг, затем 300 мг 1 раз в 4 недели	Пациенты в возрасте 6–17 лет, массой 15–30 кг [9]
		400 мг, затем 200 мг каждые 2 недели	Пациенты в возрасте 6–17 лет, массой 30–60 кг [9]

Длительность рандомизированных клинических исследований, включённых в метаанализ *Silverberg JI et al.*, 2021 [5], для всех трёх сравниваемых препаратов составила 16 недель, в связи с чем горизонт клинико-экономического анализа также составил 16 недель.

При проведении анализа влияния на бюджет одной из ключевых задач является корректное определение размера целевой популяции пациентов. Согласно данным официальных инструкций по применению лекарственных препаратов (см. табл. 2) [7–9], наиболее узкая целевая популяция у препарата барицитиниба — пациенты старше 18 лет [7]. Для препарата упадацитиниба целевую популяцию составляют пациенты 12 лет и старше [8]. Наиболее обширная целевая популяция из сравниваемых препаратов у лекарственного средства дупилумаба: он показан к применению с 6 лет. При этом режим применения варьирует в зависимости от возраста (6–17 лет и от 18 лет) и массы тела (15–30 кг, 30–60 кг, >60 кг). В свя-

зи с этим при расчёте целевой популяции пациентов использовали данные по численности населения РФ в зависимости от возраста на 1 января 2021 г. [10]. Рассчитанная на основании этих данных численность популяций по возрастным группам составила:

- 0–5 лет — 10 015 926 человек;
- 6–11 лет — 11 039 314 человек;
- 12–14 лет — 4 832 472 человека;
- 15–17 лет — 4 495 629 человек;
- 18+ лет — 115 787 674 человек.

Поскольку режим применения дупилумаба у детей и подростков зависит от массы тела, рассчитывали среднюю массу пациентов в возрасте 6–17 лет в соответствии с данными ВОЗ о средней массе детей и подростков (табл. 3) [14]. При этом для усреднения расчётов была взята средняя масса девочек и мальчиков на середину года, рассчитанная как среднее значение для массы на начало текущего и следующего годов.

Таблица 3

Масса детей и подростков в возрасте 6–17 лет

Table 3

Weight of children and adolescents aged 6–17 years

Возраст, лет	Масса тела мальчиков, кг	Масса тела девочек, кг	Среднее значение массы для девочек и мальчиков к указанному возрасту, кг	Среднее значение массы для девочек и мальчиков на середину года, кг
6	20,5	20,2	20,4	21,5
7	22,9	22,4	22,7	23,9
8	25,4	25,0	25,2	26,7
9	28,1	28,2	28,2	29,9
10	31,2	31,9	31,6	33,3
11	35,5	34,8	35,1	37,7
12	39,8	40,7	40,2	43,1
13	44,3	47,8	46,0	48,7
14	49,7	53,1	51,4	53,5
15	55,6	55,5	55,5	57,4
16	61,8	56,6	59,2	61,1
17	66,9	59,0	63,0	64,0
18	70,0	60,0	65,0	-

Таким образом, распределение по возрасту и массе тела составит:

15–30 кг — дети в возрасте 6–9 лет;

30–60 кг — дети и подростки в возрасте 10–15 лет;

>60 кг — подростки 16–17 лет и взрослые.

Распределение пациентов по возрасту и массе тела для назначения препаратов сравнения приведено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от возраста и массы тела по показанным к применению сравниваемым препаратам

Table 4

Patient disposition by age and weight by comparator indication

Препарат	6–17 лет				18 лет и старше
	15–30 кг, 6–9 лет	30–60 кг		>60 кг, 16–17 лет	
		10–11 лет	12–15 лет		
Дупилумаб 300 мг	+	+	+	+	+
Упадацитиниб 15 мг	-	-	+	+	+
Упадацитиниб 30 мг	-	-	-	-	+
Барицитиниб 4 мг	-	-	-	-	+

Примечание: Заливкой показаны группы пациентов, входящие в целевую популяцию.

Note: Fill shows groups of patients included in the target population.

Выше, во введении, были приведены данные по распространённости АтД в разных возрастных группах. Исходя из этого, а также учитывая данные по численности населения, приведённые выше, рассчитывали число пациентов с АтД в РФ в зависимости от возраста. При этом учитывали долю пациентов с со среднетяжёлым и тяжёлым течением среди детей и взрослых. Так, согласно данным Silverberg JI (2014) [11], частота встречаемости среднетяжёлой формы у детей составляет 26%, а тяжёлой формы — 7%; по данным Chiesa Fuxench ZC (2019) [12], встречаемость среднетяжёлой формы у взрослых составляет 29%, а тяжёлой формы — 11%. Эти значения были использованы для расчёта размера целевой популяции пациентов с АтД среднетяжёлого и тяжёлого течения, которым показано назначение рассматриваемых препаратов.

Число взрослых пациентов с АтД рассчитывали как разницу общего числа пациентов с АтД в стране (при распространённости 426,3:100 000 населения) и числа пациентов с АтД в возрасте 0–17 лет (распространённость среди детей от 0 до 14 лет — 1589,4:100 000, а среди детей в возрасте от 15 до 18 лет — 1134,0:100 000 населения).

Затраты на применение сравниваемых препаратов рассчитывали с учётом режимов их применения, указанных в табл. 2, в зависимости от возраста и массы тела пациентов. Стоимость сравниваемых препаратов согласно данным официального сайта Государственного реестра предельных отпускных цен [13] представлена в табл. 5. При расчётах использовали цены с учётом 10% налога на добавленную стоимость (НДС) и торговой надбавки (ТН) в размере 11,98% [4].

Таблица 5

Стоимость препаратов сравнения

Table 5

Cost of comparators

МНН	Торговое наименование	Лекарственная форма	Дозировка	№	Зарегистрированная цена, руб.	Цена с НДС и ТН
Упадацитиниб	Ранвэк	Таблетки	15 мг	30	40 977,83	50 475,67
Упадацитиниб	Ранвэк	Таблетки	15 мг	28	38 245,97	47 110,62
Барицитиниб	Олумиант	Таблетки	4 мг	28	40 258,92	49 590,13
Дупилумаб	Дуликсент	р-р для п/к введения, 1,14 мл	175 мг/мл	2	46 368,00	57 115,18
Дупилумаб	Дуликсент	р-р для п/к введения, 2,0 мл	150 мг/мл	2	69 552,00	85 672,76

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НДС — налог на добавленную стоимость; ТН — торговая надбавка.

Notes: МНН — INN — international non-proprietary name; НДС — VAT — value added tax; ТН — TN — trade surcharge.

В рамках анализа влияния на бюджет был сделан ряд допущений:

Согласно данным опроса экспертов, осуществляющих лечение пациентов с тяжёлым АтД (опрос проводился среди специалистов КВД и аллергоцентров (70/30), было опрошено около 50 специалистов), было сделано допущение, что в текущей практике 80% пациентов получают дупилумаб, 5% — барицитиниб и 15% — упадацитиниб.

Учитывая меньшую стоимость ингибиторов JAK и высокие показатели их эффективности, сделано допущение, что доля данного класса препаратов будет возрастать. Возрастание числа пациентов, по-

лучающих ингибиторы JAK, будет происходить за счёт снижения доли пациентов, получающих дупилумаб. В качестве допущения можем принять, что распределение пациентов в общей популяции при рассматриваемой практике будет следующим: дупилумаб — 55%, барицитиниб — 10%, упадацитиниб — 35%.

В рамках анализа чувствительности для анализа влияния на бюджет рассмотрен вариант постепенного увеличения доли ингибиторов JAK от года к году: упадацитиниб в первый год — 20%, второй год — 27,5%, третий год — 35%; барицитиниб: первый год — 5%, второй год — 7,5%, третий год — 10%;

дупилумаб: первый год — 75%, второй год — 65%, третий год — 55%.

Среди пациентов, получающих упадацитиниб, доля пациентов, получающих данный препарат в дозе 30 мг/сут, будет составлять в первый год 10%, во второй — 20%, в третий — 30%. Суточная доза 30 мг будет применяться только у пациентов в возрасте от 18 лет.

В рамках анализа влияния на бюджет оценивалась также величина упущенных возможностей, которая рассчитывалась по формуле:

$$U = \Delta DC \div DC1, \text{ где}$$

U — значение величины упущенных возможностей в процентах;

ΔDC — разница прямых затрат между текущей и рассматриваемой практикой;

$DC1$ — затраты на рассматриваемый режим.

Полученное значение пересчитывали в число пациенто-лет (число пациентов при средневзвешенных из расчёта на всю популяцию затратах в год на 1 пациента), для которых можно было бы дополнительно обеспечить терапию препаратами сравнения при использовании рассматриваемой практики вместо текущей при таком же распределении пациентов по возрасту и массе тела.

Как для клинико-экономического анализа, так и для анализа влияния на бюджет ключевым этапом было определение размера целевой популяции пациентов. Учитывая данные по численности населения в РФ в зависимости от возраста, среднюю массу тела детей и подростков в возрасте 6–17 лет по годам, распространённость АтД среди детей и взрослых, а также долю пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, было рассчитано число пациентов с АтД в среднетяжёлой и тяжёлой форме в каждой возрастной группе и определён размер целевой популяции для каждого из сравниваемых препаратов. Исходя из данных, полученных в результате опроса экспертов, было сделано допущение, что из потенциальной (максимальной) целевой популяции пациентов с тяжёлым и среднетяжёлым течением АтД в реальной клинической практике системная терапия назначается не более чем 3% пациентов. Размер целевой группы в зависимости от возраста приведён в табл. 5.

Таким образом, дети до 12 лет (1 737 человек) могут получать только дупилумаб, подростки 12–17 лет (1 264 человека) могут получать как дупилумаб, так и упадацитиниб, и взрослые пациенты (1 928 человек) могут получать лечение всеми тремя препаратами.

Таблица 5

Рассчитанное число пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым атопическим дерматитом в РФ в зависимости от возраста и массы тела

Table 5

Calculated number of patients with moderate to severe atopic dermatitis in the Russian Federation by age and weight

Группа пациентов	Число пациентов, n	Процент от общей популяции, %
6–9 лет (15–30 кг)	1 198	24,3
10–11 лет (30–60 кг)	539	10,9
12–15 лет (30–60 кг)	928	18,8
16–17 лет (>60 кг)	336	6,8
Взрослые (>60 кг)	1 928	39,1
Общая популяция	4 929	100,0

ми. Основываясь на данном допущении, оценочный размер популяции каждого препарата составит для:

- дупилумаба — 4 929 человек;
- упадацитиниба — 3 192 человека;
- барицитиниба — 1 928 человек.

Результаты / Results

Как было указано в разделе «Материалы и методы», при проведении клинико-экономического анализа рассчитывали затраты на применение дупилумаба в начальной дозе 600 мг и далее по 300 мг каждые 2 недели. Расчёт проводился для популяции взрослых пациентов, поскольку только для указанной популяции имеются данные метаанализа [5] по клинической эффективности для всех трёх сравниваемых препаратов. Результаты расчёта затрат приведены в табл. 6.

Таблица 6

Стоимость 16-недельной терапии сравниваемыми препаратами, использованная при расчётах

Table 6

Cost of 16-week treatment with comparable drugs used in calculations

Препарат	Стоимость 16-недельного курса терапии
Упадацитиниб 15 мг	168 282,24
Упадацитиниб 30 мг	336 564,64
Барицитиниб	177 139,20
Дупилумаб	349 446,24

Приведённые значения затрат использовали для расчёта показателя CER — стоимости достижения эффекта для ответа EASI-75 и EASI-90. Разница полученных значений CER показывает

изменение стоимости достижения эффекта при использовании упадацитиниба в сравнении с барицитинибом и дупилумабом. Результаты представлены в табл. 7.

Таблица 7

Эффективность затрат при применении сравниваемых препаратов при лечении атопического дерматита среднетяжёлого и тяжёлого течения

Table 7

Cost effectiveness for the use of compared drugs in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis

Препарат	Эффективность	CER	ΔCER при сравнении терапии упадацитинибом с терапией препаратом сравнения	
			Руб.	%
EASI-75				
Упадацитиниб 15 мг	0,581	289 642,41	-	-
Упадацитиниб 30 мг	0,708	475 373,56	-	-
Дупилумаб 300	0,435	803 324,69	Упадацитиниб 15 мг: -513 682,28 Упадацитиниб 30 мг: -327 951,13	Упадацитиниб 15 мг: -63,9% Упадацитиниб 30 мг: -40,8%
Барицитиниб	0,341	519 469,79	Упадацитиниб 15 мг: -229 827,38 Упадацитиниб 30 мг: -44 096,23	Упадацитиниб 15 мг: -44,2% Упадацитиниб 30 мг: -8,5%
EASI-90				
Упадацитиниб 15 мг	0,414	406 478,84	-	-
Упадацитиниб 30 мг	0,561	599 936,68	-	-
Дупилумаб 300	0,255	1 370 377,41	Упадацитиниб 15 мг: -963 898,57 Упадацитиниб 30 мг: -770 440,73	Упадацитиниб 15 мг: -70,3% Упадацитиниб 30 мг: -56,2%
Барицитиниб	0,232	763 531,03	Упадацитиниб 15 мг: -357 052,19 Упадацитиниб 30 мг: -163 594,35	Упадацитиниб 15 мг: -46,8% Упадацитиниб 30 мг: -21,4%

Представленные данные показывают, что наименьшими значениями показателя «затраты-эффективность» (CER) для обеих степеней ответа EASI-75 и EASI-90 характеризуется упадацитиниб.

В рамках анализа влияния на бюджет рассматривали сценарий с охватом терапией не только взрослой, но и детской популяции. Как описано в разделе «Материалы и методы», в качестве текущей практики было взято следующее распределение пациентов по применяемым средствам лекарственной терапии: дупилумаб — 80%, барицитиниб — 5%, упадацитиниб — 15%. Рассматриваемая практика подразумевала увеличение доли ингибиторов JAK: упадацитиниба — до 35%, барицитиниба — до 10% от общей популяции. При этом учитывали возраст-

ные ограничения на применение препаратов. Ниже, в табл. 8 и 9, приведено распределение пациентов разных возрастных групп по препаратам сравнения в процентном отношении и по числу пациентов соответственно.

Затраты на лечение одного пациента сравниваемыми препаратами по годам приведены в табл. 10. Затраты на упадацитиниб рассчитаны с учётом того, что часть взрослых пациентов будут получать дозу препарата 30 мг/сут: в первый год 10%, во второй — 20%, в третий — 30%. В табл. 11–12 приведены результаты анализа влияния на бюджет для текущей практики и рассматриваемой практики. Изменение нагрузки на бюджет по годам приведено в табл. 13.

Таблица 8

Table 8

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах в процентах

Percentage Distribution of Patients by Drug Use Across Age Groups

Период	Текущий режим					Рассматриваемый режим				
	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции		
<i>Распределение взрослых</i>										
Годы	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	25,1%	5,0%	9,1%	39,1%	8,0%	10,0%	21,1%	39,1%	21,1%	39,1%
Год 2	25,1%	5,0%	9,1%	39,1%	8,0%	10,0%	21,1%	39,1%	21,1%	39,1%
Год 3	25,1%	5,0%	9,1%	39,1%	8,0%	10,0%	21,1%	39,1%	21,1%	39,1%
<i>Распределение детей 6–12 лет</i>										
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Год 2	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Год 3	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
<i>Распределение детей 12–17 лет</i>										
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	14,5%	5,2%	0,0%	5,9%	25,6%	8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%
Год 2	14,5%	5,2%	0,0%	5,9%	25,6%	8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%
Год 3	14,5%	5,2%	0,0%	5,9%	25,6%	8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%
<i>Суммарно по всей целевой популяции</i>										
Годы	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Дупилумаб	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	80,0%	5,0%	15,0%	100,0%	55,0%	10,0%	35,0%	100,0%	35,0%	100,0%
Год 2	80,0%	5,0%	15,0%	100,0%	55,0%	10,0%	35,0%	100,0%	35,0%	100,0%
Год 3	80,0%	5,0%	15,0%	100,0%	55,0%	10,0%	35,0%	100,0%	35,0%	100,0%

Таблица 9

Table 9

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах по числу человек

Distribution of patients (number of people) by medication in different age groups

Период		Текущий режим		Расмагнриваемый режим									
Распределение взрослых													
Годы		Дупилумаб	Барациитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Дупилумаб	Барациитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Упадацитиниб	Суммарно		
Год 1		1 235	246	447	1 928	393	493	1 042	1 928	1 042	1 928		
Год 2		1 235	246	447	1 928	393	493	1 042	1 928	1 042	1 928		
Год 3		1 235	246	447	1 928	393	493	1 042	1 928	1 042	1 928		
Распределение детей 6–12 лет													
Годы		Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барациитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барациитиниб	Упадацитиниб	Суммарно		
Год 1		1 198	539	0	0	1 737	1 198	539	0	0	1 737		
Год 2		1 198	539	0	0	1 737	1 198	539	0	0	1 737		
Год 3		1 198	539	0	0	1 737	1 198	539	0	0	1 737		
Распределение детей 12–17 лет													
Годы		Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барациитиниб	Упадацитиниб	Суммарно	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барациитиниб	Упадацитиниб	Суммарно		
Год 1		713	258	0	293	1 264	427	154	0	683	1 264		
Год 2		713	258	0	293	1 264	427	154	0	683	1 264		
Год 3		713	258	0	293	1 264	427	154	0	683	1 264		
Суммарно по всей целевой популяции													
Годы		Дупилумаб	Барациитиниб	Упадацитиниб	Всего пациентов	Дупилумаб	Барациитиниб	Упадацитиниб	Всего пациентов от общей популяции				
Год 1		3 943	246	740	4 929	2 711	493	1 725	4 929				
Год 2		3 943	246	740	4 929	2 711	493	1 725	4 929				
Год 3		3 943	246	740	4 929	2 711	493	1 725	4 929				

Таблица 10

Стоимость года терапии сравнимаемыми препаратами

Table 10

Cost of a year of treatment with comparable drugs

Период	Дупилумаб, руб.			Упадацитиниб, руб.		Барицитиниб, руб.
	6–17 лет, 15–30 кг	6–17 лет, 30–60 кг	Взрослые, 6–17 лет >60 кг	15 мг/сут, руб.	30 мг/сут, руб.	
Год 1	543 583,04	698 893,10	1 048 338,72	546 917,28	1 093 834,56	575 702,40
Год 2	504 755,68	673 008,18	1 009 511,36	546 917,28	1 093 834,56	575 702,40
Год 3	504 755,68	673 008,18	1 009 511,36	546 917,28	1 093 834,56	575 702,40

Таблица 11

Анализ влияния на бюджет для текущей терапевтической практики

Table 11

Budget impact analysis for current therapeutic practice

Период	Дупилумаб, млн руб.	Барицитиниб, млн руб.	Упадацитиниб, млн руб.	Суммарно, млн руб.
Год 1	3 091,4	141,6	429,3	3 662,3
Год 2	2 954,5	141,6	453,4	3 549,5
Год 3	2 954,5	141,6	478,0	3 574,1
Суммарно за 3 года	9 000,4	424,9	1 360,7	10 786,0

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет для рассматриваемой терапевтической практики

Table 12

Budget impact analysis for the considered therapeutic practice

Период	Дупилумаб, млн руб.	Барицитиниб, млн руб.	Упадацитиниб, млн руб.	Суммарно, млн руб.
Год 1	1 899,8	283,8	1 000,3	3 183,9
Год 2	1 807,0	283,8	1 057,2	3 148,0
Год 3	1 807,0	283,8	1 114,6	3 205,5
Суммарно за 3 года	5 513,8	851,5	3 172,1	9 537,4

Таблица 13

Изменение нагрузки на бюджет при сравнении текущей и рассматриваемой терапевтической практики

Table 13

Change in budget burden when comparing current and considered therapeutic practice

Период	Текущий режим, млн руб.	Рассматриваемый режим, млн руб.	Разница при применении рассматриваемого режима вместо текущего режима		Упущенные возможности	
			Млн руб.	Проценты	% от затрат	Число пациентов
Год 1	3 662,3	3 183,9	-478,4	-13,1%	15,0%	741
Год 2	3 549,5	3 148,0	-401,5	-11,3%	12,8%	629
Год 3	3 574,1	3 205,5	-368,7	-10,3%	11,5%	567
Суммарно за 3 года	10 786,0	9 537,4	-1 248,6	-11,6%	-	-

Анализ влияния на бюджет показал, что увеличение доли упадацитиниба с 15 до 35% и одновременное увеличение доли барицитиниба с 5 до 10% за счёт доли пациентов, получающих дупилумаб, позволит снизить нагрузку на бюджет при лечении пациентов с тяжёлым АтД в масштабах РФ суммарно на 1,25 млрд руб., или на 11,6%. При этом в первый год можно будет дополнительно обеспечить терапией 741 пациента, во второй — 629 пациентов и в третий — 567 пациентов.

В рамках *анализа чувствительности* был рассмотрен более реалистичный вариант, при котором достижение указанного изменения доли ингибиторов JAK будет происходить постепенно в течение трёх лет. Ниже, в табл. 14 и 15, приведено распределение пациентов в возрастных группах по процентному соотношению и в абсолютных числах. В табл. 16–17 приведены результаты анализа влияния на бюджет для этого сценария.

Таблица 14

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK в процентах

Table 14

Patient disposition across different age groups with a gradual increase in the percentage of patients receiving JAK inhibitors

Период	Рассматриваемый режим				
<i>Распределение взрослых</i>					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	22,0%		5,0%	12,1%	39,1%
Год 2	15,0%		7,5%	16,6%	39,1%
Год 3	8,0%		10,0%	21,1%	39,1%
<i>Распределение детей 6–12 лет</i>					
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Год 2	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
Год 3	24,3%	10,9%	0,0%	0,0%	35,2%
<i>Распределение детей 12–17 лет</i>					
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	13,0%	4,7%	0,0%	7,9%	25,6%
Год 2	10,8%	3,9%	0,0%	10,9%	25,6%
Год 3	8,7%	3,1%	0,0%	13,9%	25,6%
<i>Суммарно по всей целевой популяции</i>					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарная доля от общей популяции
Год 1	75,0%		5,0%	20,0%	100,0%
Год 2	65,0%		7,5%	27,5%	100,0%
Год 3	55,0%		10,0%	35,0%	100,0%

Таблица 15

Распределение пациентов по применяемым препаратам в разных возрастных группах при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK, по числу человек

Table 15

Patient disposition across different age groups with a gradual increase in the proportion of patients receiving JAK inhibitors by number of people

Период	Рассматриваемый режим				
<i>Распределение взрослых</i>					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно
Год 1	1 086		246	596	1 928
Год 2	739		370	819	1 928
Год 3	393		493	1 042	1 928
<i>Распределение детей 6–12 лет</i>					
Годы	Дупилумаб 15–30 кг	Дупилумаб 30–60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно
Год 1	1 198	539	0	0	1 737
Год 2	1 198	539	0	0	1 737
Год 3	1 198	539	0	0	1 737
<i>Распределение детей 12–17 лет</i>					
Годы	Дупилумаб 30–60 кг	Дупилумаб >60 кг	Барицитиниб	Упадацитиниб	Суммарно
Год 1	642	232	0	390	1 264
Год 2	534	193	0	537	1 264
Год 3	426	154	0	684	1 264
<i>Суммарно по всей целевой популяции</i>					
Годы	Дупилумаб		Барицитиниб	Упадацитиниб	Всего пациентов
Год 1	3 697		246	986	4 929
Год 2	3 203		370	1 356	4 929
Год 3	2 710		493	1 726	4 929

Таблица 16

Анализ влияния на бюджет для рассматриваемой терапевтической практики при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK

Table 16

Budget impact analysis for the in the considered therapeutic practice with a gradual increase in the proportion of patients receiving JAK inhibitors

Период	Дупилумаб, млн руб.	Барицитиниб, млн руб.	Упадацитиниб, млн руб.	Суммарно, млн руб.
Год 1	2 858,3	141,6	572,1	3 572,0
Год 2	2 267,7	213,0	786,5	3 267,2
Год 3	1 806,4	283,8	1 000,9	3 091,0
Суммарно за 3 года	6 932,4	638,5	2 359,4	9 930,2

Таблица 17

Изменение нагрузки на бюджет при сравнении текущей и рассматриваемой терапевтической практики при постепенном увеличении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK

Table 17

Change in budget burden when comparing current and considered therapeutic practice with a gradual increase in the proportion of patients receiving JAK inhibitors

Период	Текущий режим, млн руб.	Рассматриваемый режим, млн руб.	Разница при применении рассматриваемого режима вместо текущего режима		Упущенные возможности	Упущенные возможности
			Млн руб.	% от затрат	% от затрат	Число пациентов
Год 1	3 662,3	3 572,0	-90,3	-2,5%	2,5%	125
Год 2	3 549,5	3 267,2	-282,3	-8,0%	8,6%	426
Год 3	3 574,1	3 091,0	-483,1	-13,5%	15,6%	770
Суммарно за 3 года	10 786,0	9 930,2	-855,8	-7,9%	-	-

Как видно из приведённых данных, даже при постепенном увеличении доли ингибиторов JAK за три года нагрузка на бюджет будет снижаться. При этом уменьшение нагрузки будет становиться более значительным: от 2,5% в первый год до 13,5% в третий год — и за 3 года суммарно составит 7,9%, или 855,8 млн руб.

Заключение / Conclusion

Как видно из результатов проведённого анализа, увеличение доли ингибиторов JAK позволит значительно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения. При этом, учитывая показания для назначения препаратов, большинство пациентов продолжат получать дупилумаб. Тем не менее снижение доли пациентов, получающих дупилумаб, с 80 до 55% позволит снизить нагрузку на бюджет за три года на 11,6% (1,25 млрд руб.) при изменении с первого года и на 7,9% (0,86 млрд руб.) при постепенном изменении в течение 3 лет. При этом наилучшими показателями и стоимости, и клинической эффективности характеризуется препарат упадацитиниб, применение которого позволяет снизить стоимость достижения эффекта для ответов EASI-75 и EASI-90. Для препарата упадацитиниба, принимаемого в режиме 15 мг/сут, стоимость достижения ответов EASI-75 и EASI-90 снижается

в сравнении с дупилумабом, соответственно, на 63,9% и 70,3%; в сравнении с барицитинибом — на 44,2% и 46,8%; для препарата упадацитиниба, применяемого в режиме 30 мг/сут, снижение стоимости достижения эффекта для ответов EASI-75 и EASI-90 в сравнении с дупилумабом составит, соответственно, 40,8% и 56,2%, а в сравнении с барицитинибом — 8,5% и 21,4%.

Таким образом, увеличение доли упадацитиниба позволит не только снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения за счёт отказа от применения у части пациентов более дорогостоящего дупилумаба, но и увеличить долю пациентов, достигающих целей терапии по показателям EASI-75 и EASI-90.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Участие авторов. Зырянов С. К., Ильина Н. И. — концепция исследования, литературный поиск, редактирование статьи; Дьяков И. Н. — литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи.

Participation of authors. Zyryanov SK, Ilina NI — research concept, literary search, article editing; Dyakov IN — literary search, analysis, calculations, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН», Москва, Российская Федерация

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Москва, Российская Федерация

Ильина Наталья Ивановна

e-mail: instimmun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

д. м. н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Sergey K. Zyryanov

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6348-6867>

SPIN code: 2725-9981

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, PFUR University, Moscow, Russian Federation

Ilya N. Dyakov

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

PhD, Cand. Sci. (Biol.), General Head of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems”, Moscow, Russian Federation

Natalia I. Iliina

e-mail: instimmun@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-969X>

Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for clinical work, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Атопический дерматит / Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. М., 2020. [Klinicheskie rekomendacii. Atopicheskij dermatit / Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov, Rossijskaya asociaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, Soyuz pediatrov Rossii. Moskva, 2020. (In Russ.)].
2. Кубанов А. А., Богданова Е. В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2019;95(4):8–23. [Kubanov AA, Bogdanova EV. Dermatovenerologic health care delivery management in the Russian Federation. Results of 2018. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2019;95(4):8–23. (In Russ.)].
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018 May;32(5):657–82. doi: 10.1111/jdv.14891
4. Официальный сайт Федеральной антимонопольной службы РФ. Режим доступа: <https://fas.gov.ru/>.
5. Silverberg JL, Hong HC, Thyssen JP, et al. Comparative Efficacy of Targeted Systemic Therapies for Moderate to Severe Atopic Dermatitis without Topical Corticosteroids: Systematic Review and Network Meta-analysis. *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2022 May;12(5):1181–96. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1
6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=dupilumab+AND+baricitinib+AND+upracitinib+AND+atopic+dermatitis>.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант (баричитиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Olumiant (baricitinib)]. (In Russ.)). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=841caf45-8158-491f-b743-6f0bd377e4ae (дата обращения: 01.06.2023).

8. Инструкция по медицинскому применению препарата Ранвэк (упрацитиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Ranvek (upracitinib)]. (In Russ.)). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f9c192db-e07b-4d3c-b856-b5e6c7f1ab5b (дата обращения: 01.06.2023).
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Дупиксент (дупилумаб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu preparata Dupikscent (dupilumab)]. (In Russ.)). Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5cb00570-024f-44ff-9091-e43a64c01ec6 (дата обращения: 01.06.2023).
10. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. Статистический бюллетень / Федеральная служба государственной статистики. М., 2021. [Chislennost' naseleniya Rossijskoj Federacii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2021 goda. Statisticheskij byulleten' / Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Moskva, 2021. (In Russ.)]. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf (дата обращения: 01.06.2023).
11. Silverberg JL, Simpson EL. Associations of childhood eczema severity: a US population-based study. *Dermatitis*. 2014 May-Jun;25(3):107–14. doi: 10.1097/DER.0000000000000034
12. Chiesa Fuxench ZC, Block JK, Boguniewicz M, et al. Atopic Dermatitis in America Study: A Cross-Sectional Study Examining the Prevalence and Disease Burden of Atopic Dermatitis in the US Adult Population. *J. Invest. Dermatol.* 2019 Mar;139(3):583–90. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.028
13. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.