

Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического дерматита тяжёлого течения у взрослых

Колбин А. С.^{1,2}, Гомон Ю. М.¹, Проскурин М. А.², Балыкина Ю. Е.²

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация. Высокая распространённость атопического дерматита (АД) и его социально-экономическое бремя делают актуальной таргетную терапию при его тяжёлом течении: назначение моноклональных антител (дупилумаб) и селективных ингибиторов янус-киназ (упадацитиниба и барицитиниба). *Цель.* Оценка технологий таргетной терапии АД тяжёлого течения у взрослых больных с позиции «государство». *Материалы и методы.* В качестве критерия эффективности выбран EASI-75 в сравнительном исследовании дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели и упадацитиниба 30 мг/сутки на отметке 24 недели, для пары дупилумаб и барицитиниб 4 мг/сутки выполнено не прямое сравнение с определением отношения шансов (ОШ) на отметке 16 недель. Для определения эффективности на 52-й неделе выполнено моделирование. Произведён расчёт прямых медицинских затрат: расходы на таргетную и местную терапию, лечение обострений и осложнений АД, на профилактику и скрининг нежелательных лекарственных реакций ингибиторов янус-киназ. Определено влияние на бюджет замены ингибиторов янус-киназ дупилумабом в течение 3 лет из расчёта на 100 чел. Проведены многосторонние анализы чувствительности. *Результаты.* Эффективность дупилумаба и упадацитиниба не различалась через 24 недели терапии (EASI-75 59,5 % [95 % ДИ: 54,4; 64,7] и 64,2 % [95 % ДИ: 59,1; 69,2] соответственно) и 52 недели (65,0 % и 69,0 % ОШ по сравнению с дупилумабом 1,1 [95 % ДИ: 0,68; 2,1]). Эффективность дупилумаба выше барицитиниба через 16 недель терапии (EASI-75 65,7 % и 48,0 % соответственно, ОШ 2,09 [95 % ДИ: 1,31; 3,35]) и через 52 недели (65,0 % и 55,7 %, ОШ по сравнению с дупилумабом 0,75 [95 % ДИ: 0,47; 0,96]). Дупилумаб экономичнее упадацитиниба на 21 % (993 495 руб. и 1 253 164 руб. на одного больного в год соответственно по анализу минимизации стоимости). Дупилумаб на 11,8 % экономичнее барицитиниба по показателю «затраты-эффективность» в течение года терапии. Применение дупилумаба вместо упадацитиниба или барицитиниба может снизить прямые медицинские расходы в течение 3 лет на 44,9 % и на 18,1 % соответственно. Анализы чувствительности подтвердили полученные результаты. *Заключение.* Технология здравоохранения терапии АД тяжёлого течения у взрослых с применением дупилумаба является экономически оправданной.

Ключевые слова: дупилумаб; упадацитиниб; барицитиниб; атопический дерматит; оценка технологий в здравоохранении

Для цитирования:

Колбин А. С., Гомон Ю. М., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Клинико-экономический анализ таргетной терапии атопического дерматита тяжёлого течения у взрослых. *Качественная клиническая практика.* 2022;(1):17–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-17-29>

Поступила: 10 февраля 2022 г. **Принята:** 12 февраля 2022 г. **Опубликована:** 17 февраля 2022 г.

Clinical-economic analysis of the target therapy in severe atopic dermatitis in adults

Kolbin AS^{1,2}, Gomon YuM¹, Proskurin MA², Balikina YuE²

¹ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saint-Petersburg State University”, Saint-Petersburg, Russia

Abstract. Target therapy of severe atopic dermatitis (AD) is actual because AD has a high prevalence and social-economic burden. Target therapy consists of monoclonal antibodies (dupilumab) as well as janus kinase inhibitors (upadacitinib and baricitinib). *Aim.* Health technology assessment of the severe AD target therapy in adults. *Materials and methods.* EASI-75 has been chosen as efficacy criterion in the clinical trial of dupilumab 300 mg every 2 weeks and upadacitinib 30 mg od during 24 weeks, indirect treatment comparison for dupilumab and baricitinib 4 mg od with odds ratio (OR) during 16 weeks has been performed. Modelling with “Tree of decision” method was made for comparable efficacy evaluation on 52-d week of the treatment. Direct medical cost has been calculated for: target and topic therapy, complications, prophylaxis of janus kinase inhibitors side effects. Budget impact analysis for janus kinase inhibitors substitution with dupilumab during 3-years horizon on 100 pts was

performed. Multilateral sensitivity analyses were made for results validation. *Results.* Efficacy of dupilumab and upadacitinib on point 24 w were equal (EASI-75 59,5 % [95 % CI: 54,4; 64,7] and 64,2 % [95 % CI: 59,1; 69,2] accordingly) and on 52 w (65,0 % and 69,0 %, OR vs dupilumab 1,1 [95 % CI: 0,68; 2,1]). Dupilumab has more efficacy than baricitinib on 16 w of therapy (EASI-75 65,7 % and 48,0 % accordingly, OR 2,09 [95 % CI: 1,31; 3,35]) and on 52 w (65,0 % and 55,7%, OR vs dupilumab 0,75 [95% CI: 0,47; 0,96]). Dupilumab had economic advantages on 21 % vs upadacitinib during year (993 495 Rub. and 1 253 164 Rub. per patient accordingly based on cost-minimization analysis). Dupilumab was on 11,8 % more economic vs baricitinib based on cost-effective analysis during one year of therapy also. Substitution of janus kinase inhibitors on dupilumab can lead to budget saving on 18,1–44,9 % during 3 years. Results were confirmed by sensitivity analyses. *Conclusion.* Health Technology of the severe AD treatment in adults with dupilumab is an economic proved.

Keywords: dupilumab; upadacitinib; baricitinib; atopic dermatitis; health technology assessment

For citation:

Kolbin AS, Gomon YuM, Proskurin MA, Balikina YuE. Clinical-economic analysis of the target therapy in severe atopic dermatitis in adults. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2022;1:17–29. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-1-17-29>

Атопический дерматит (АД) — системное хроническое заболевание с преимущественным поражением кожных покровов, в патогенезе которого определяющую роль играет повышенная продукция медиаторов воспаления [1, 2]. АД является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний кожи с распространённостью 3,1–5,5 % во взрослой популяции [3].

При тяжёлом течении заболевания кожный процесс носит распространённый или диффузный характер с длительными обострениями, редкими и непродолжительными ремиссиями (частота обострений — 5 раз в год и более, длительность ремиссии 1–1,5 месяца). Отмечается выраженный зуд, приводящий к нарушениям сна. По европейским данным, среднетяжёлое и тяжёлое течение АД отмечается у 36 и 15 % взрослых больных соответственно [4]. Для данной группы больных социально-экономическое бремя заболевания больше, нежели при лёгком течении, ввиду значительного негативного влияния болезни на физическую активность пациента и производительность труда. При этом течение АД часто осложняется развитием вторичного инфекционного процесса (бактериального, вирусного или микотического) [5]. АД тяжёлого течения часто ассоциирован с высоким риском развития аллергического ринита, бронхиальной астмы (БА), крапивницы и др. [6].

Социально-экономическое бремя АД тяжёлого течения уже было изучено ранее [7]. Было показано, что АД имеет высокий индекс воздействия на экономическое положение пациентов и здравоохранение. На основании моделирования была выдвинута гипотеза о том, что современная терапия АД тяжёлого течения с помощью таргетных препаратов, в том числе иммунобиологических (дупилумаба), может существенным образом повлиять на экономические потери вследствие заболевания.

Основные принципы лечения АД изложены в Клинических рекомендациях [8]. Как известно, лечение АД имеет следующие цели:

- достижение ремиссии заболевания (устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление её защитных свойств);
- профилактика развития тяжёлых форм АД и осложнений;
- восстановление утраченной трудоспособности;
- улучшение качества жизни больных.

Терапия больных с тяжёлым течением АД включает как наружные, так и системные средства. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратами первого ряда для местной противовоспалительной терапии. Также применяются ингибиторы кальциневрина, антибактериальные и противовирусные наружные средства (по требованию). Для системной терапии только у взрослых больных АД применяется циклоспорин, который может оказывать наряду с лечебным и токсическое воздействие (нефротоксичность, лимфопролиферативные процессы и т. п.). Системные ГКС используют в терапии больных АД только для купирования обострений при тяжёлом течении заболевания. Также применяют не по показанию антигистаминные препараты.

В качестве средства таргетной терапии в Клинических рекомендациях представлен дупилумаб, рекомендованный при АД среднетяжёлого и тяжёлого течения, действие которого направлено на подавление основных механизмов воспаления [9]. Он является первым в классе моноклональных антител с показанием «атопический дерматит», блокирующим передачу сигналов интерлейкина-4 (ИЛ-4) и интерлейкина-13 (ИЛ-13) путём специфического связывания с IL-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13. Дупилумаб блокирует передачу сигналов этих ключевых для патогенеза АД цитокинов, что сопровождается улучшением симптоматики АД. Эффективность и безопасность препарата для лечения тяжёлого АД

были доказаны как в ходе клинических испытаний, так и в реальной практике [10]. В нашей стране он с 2020 г. включён в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [11].

Несомненный интерес для терапии АД представляет также группа селективных ингибиторов янус-киназ [12], хотя они не включены пока в отечественные рекомендации по лечению АД. Ингибиторы янус-киназ относятся к группе пероральных таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, которые оказывают действие на внутриклеточную систему JAK/STAT, опосредующую эффекты различных цитокинов — факторов воспаления [13]. Целью применения ингибиторов янус-киназ является обратимое снижение активности одного или нескольких изоферментов, а не полное «выключение» JAK/STAT-системы в целом. Необходимо учитывать, что селективность действия ингибиторов янус-киназ является относительной и зависит от дозы препарата и его концентрации в крови, метода исследования (биохимический или клеточный), степени проникновения лекарственного вещества в ткань, генетических факторов. Отсюда и различия в их клинической эффективности, при этом следует отметить, что терапия ингибиторами янус-киназ ассоциируется с увеличением риска опоясывающего герпеса, что может быть связано с подавлением активности интерферона и ИЛ-15, которые играют ключевую роль в защите от вирусных инфекций [14].

В нашей стране одобрены для применения у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением АД два ингибитора янус-киназ: упадацитиниб и барицитиниб [15, 16]. Оба препарата включены в Перечень ЖНВЛП [17].

Высокая распространённость АД и его социально-экономическая значимость делают расширение возможностей его таргетной терапии за счёт увеличения перечня эффективных препаратов актуальным направлением современной клинической медицины. Тем не менее важно и клинико-экономическое сравнение различных опций лечения, прежде всего дупилумаба (как единственного средства таргетной терапии в Клинических рекомендациях) с двумя другими вышеназванными препаратами, что и явилось целью данной работы. По её результатам представляется важным обоснование рационального использования бюджетных средств при таргетной терапии взрослых пациентов с тяжёлым течением АД.

Методология / Methodology

На первом этапе исследования был проведён поиск оптимального критерия для оценки клинической эффективности всех рассматриваемых препаратов (дупилумаба, барицитиниба и упадацитиниба). В ка-

честве такого критерия был использован индекс тяжести и площади экземы (англ. — *eczema area and severity index*, EASI) [18]. Сам показатель EASI-75 отражает долю пациентов, достигших улучшения не менее 75 % от исходного значения индекса.

Анализ литературы показал, что в настоящее время отсутствуют данные, которые позволили бы применить единый подход к сравнительной оценке эффективности всех 3 препаратов. Так, для сравнения эффективности дупилумаба 300 мг и упадацитиниба 30 мг использовано рандомизированное контролируемое 24-недельное исследование (РКИ) [19]. По его результатам установлено, что EASI-75 для дупилумаба и упадацитиниба к 24-й неделе терапии не отличались (59,2 и 64,5 % соответственно, $p=0,21$). В продлённой фазе РКИ AD-UP-терапии упадацитинибом продемонстрировано, что доля пациентов, достигших показателя EASI-75, практически не увеличивалась к 52-й неделе терапии и составила 69 % (95 % ДИ: 63,7 %; 74,3 %) [20].

Следует отметить, что в Российской Федерации упадацитиниб зарегистрирован в таблетках замедленного высвобождения, покрытых плёночной оболочкой, по 15 мг. Эффективность упадацитиниба в дозе 15 мг в сутки при тяжёлом течении АД в сравнении с дупилумабом в прямых сравнительных исследованиях не оценивалась. Ранее было показано, что эффективность препарата в дозе 15 мг в сутки уступает таковой при применении его в дозе 30 мг в сутки [21]. Так, количество больных, ответивших на терапию упадацитинибом в дозе 30 мг в сутки, было статистически значимо выше, чем в группе, где этот препарат применялся в дозе 15 мг в сутки (63,9 % (ДИ 58,4; 69,4 %) и 51,7 % (ДИ 46,0; 57,5 %) соответственно). Нами сделано научно обоснованное допущение, что одновременный приём двух таблеток препарата по 15 мг будет соответствовать хорошо изученному действию таблеток в 30 мг. В пользу этого говорят исследования фармакокинетики упадацитиниба в дозе 15 мг и 30 мг [22]. Основные параметры таблеток упадацитиниба замедленного высвобождения 15 мг в 2 раза ниже, чем таблеток замедленного высвобождения 30 мг (максимальная концентрация в крови 31,1 нг/мл и 63,7 нг/мл; площадь под фармакокинетической кривой 265 нг в ч/мл и 477 нг в ч/мл соответственно). При этом время установления максимальной концентрации в крови и период полувыведения из плазмы крови не различаются (1,8 ч и 2,0 ч; 21,9 ч и 18,1 ч соответственно). Как известно, равновесная концентрация препаратов в крови устанавливается через 5 периодов их полувыведения [23]. Следовательно, уже через 5 дней приёма упадацитиниба в суточной дозе 30 мг не будет различий в равновесной концентрации, а следовательно эффекте, при приёме двух таблеток по 15 мг одновременно или одной таблетки в 30 мг. Вышеприведённые значения дают основание рас-

смотреть клинико-экономические различия дупилумаба 300 мг каждые 2 недели и упадацитиниба 30 мг в сутки с учётом отечественных реалий регистрации последнего, т. е. из расчёта одновременного приёма 2 таблеток по 15 мг 1 раз в сутки.

Опубликованные в настоящее время данные позволили для оценки сравнительной эффективности дупилумаба и барицитиниба провести не прямое сравнение действия препаратов в течение 16 недель на основании результатов 3 крупных исследований. В исследовании LIBERTY AD CHRONOS оценивали эффективность и безопасность комбинированной терапии дупилумаба и топических стероидов [24]. Было продемонстрировано, что к 16-й неделе параметр EASI-75 составил 65,7 %, а по шкале глобальной оценки исследователя (IGA) необходимые 0–1 балла были у 39 % больных. В исследовании BREEZE-AD3 эффект в 0–1 баллов по IGA при монотерапии барицитинибом 4 мг/сутки составил 45,7 % больных на 16-й неделе, в то же время показатель EASI-75 составил 48 % [25]. Для исследования отношения шансов (ОШ) использована автоматизированная система, рекомендованная Канадским агентством по использованию лекарств и технологий в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) [26]. ОШ при сравнении с применением только топических стероидов для дупилумаба 300 мг составило 5,62 (95 % ДИ: 3,89; 8,13), такой же показатель для барицитиниба 4 мг в сутки — 3,3 (95 % ДИ: 1,8; 6,0). Вычисление ОШ на основе этих данных показало достоверное преимущество дупилумаба перед барицитинибом по параметру EASI-75 через 16 недель — ОШ 2,09 (95 % ДИ: 1,31; 3,35).

Оценка экономической эффективности применения альтернативных стратегий проведена с позиции плательщика «Система здравоохранения».

Для экономического анализа в случае равной клинической эффективности использовался анализ минимизации затрат (для пары дупилумаб — упадацитиниб), в случае достоверных различий в эффективности (дупилумаб — барицитиниб) — анализ «затраты-эффективность» с расчётом соответствующего показателя (англ. — cost-effectiveness ratio, CER). Расчёт осуществлялся по формуле:

$$CER = Z/\Delta\phi,$$

где Z — затраты;
 $\Delta\phi$ — эффективность [27].

С учётом хронического характера заболевания и необходимости длительного проведения лекарственной терапии горизонт моделирования составил 1 год. Для проведения фармакоэкономического анализа была разработана модель (рис. 1), так как результаты по оценке сравнительной клинической эффективности препаратов дупилумаба, упадацитини-

ба и барицитиниба не охватывают горизонт в 1 год (52 недели), основная характеристика данных для моделирования приведена в табл. 1. Повторим, что ингибиторы янус-киназ не входят в Клинические рекомендации, и данное моделирование представляет собой научное допущение для определения прямых расходов на год лечения. При построении модели «дерево решений» принято в расчёт, что:

- Первый шаг модели — для упадацитиниба 24 недели, для барицитиниба — 16 недель, следующий шаг — 8 недель до достижения 32 недель терапии — срок, начиная с которого имеются сведения об изменении эффективности сравниваемых стратегий [24, 25]. Следующий шаг — 52 недели.
- В случае неэффективности стартового режима терапии, а также в случаях развития серьёзных нежелательных лекарственных реакций (НЛР) переключение на альтернативные режимы осуществлялось исходя из того, что одобренными стратегиями системной терапии АД при среднетяжёлом и тяжёлом течении в случаях неэффективности топических средств, согласно Российским клиническим рекомендациям, являются дупилумаб и циклоспорин [8]. Соответственно, было сделано допущение, что при неэффективности дупилумаба назначали циклоспорин, при его неэффективности — поддерживающую терапию (топическая терапия). В случаях неэффективности упадацитиниба или барицитиниба было сделано допущение, что альтернативной схемой терапии является дупилумаб, при его неэффективности — циклоспорин, а при его неэффективности — топическая терапия.
- Отсутствие эффекта (EASI-75), обострения заболевания, а также случаи госпитализации пациентов в стационар / обращений за медицинской помощью амбулаторно равновероятны в течение всего периода наблюдения.

При расчёте экономических показателей учитывались только прямые медицинские затраты: стоимость таргетной и местной терапии АД; затраты на лечение обострений и осложнений АД; затраты на профилактику и скрининг НЛР.

Расчёт стоимости препаратов проведён на основании предельной отпускной цены производителя с учётом НДС (10 %) [34] (табл. 2). Для препаратов, не включённых в Перечень ЖНВЛП, расчёт затрат производился на основании данных российского фармацевтического портала «Фарминдекс.рф» [35].

Расчёт прямых медицинских затрат осуществлён на основании средних нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи согласно Программе государственных гарантий оказания медицинской помощи (ПГГ) на 2022 год —

Таблица 1

Эффективность различных технологий лечения атопического дерматита

Table 1

Efficacy of the different technologies of atopic dermatitis treatment

Препарат (+ топические ГКС) / Drug (+ topical steroids)	Длительность (недели) / Time (weeks)	EASI-75 (%)	Источник / Reference
Сценарий 1 / Scenario 1			
Дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели	24	59,5 [95 % ДИ: 54,4; 64,7]	[19]
Упадацитиниб 30 мг в сутки	24	64,2 [95 % ДИ: 59,1; 69,2]	[19]
Сценарий 2 / Scenario 2			
Дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели	16	65,7 ОШ в сравнении с барицитинибом 2,09 [95% ДИ: 1,31; 3,35] p=0,002	Объединённый анализ [24, 28]
Барицитиниб 4 мг в сутки	16	48,0	[29, 30]
Сведения, использованные при экономических расчётах на 1 год терапии / Data for economic calculation on one year therapy			
Дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели	32–52	65,0	[24]
Упадацитиниб 30 мг в сутки	48–52	69,0 ОШ по сравнению с дупилумабом 1,1 [95% ДИ: 0,68; 2,1]	[31]
Барицитиниб 4 мг в сутки	32–52	55,7 ОШ по сравнению с дупилумабом 0,75 [95% ДИ: 0,47; 0,96]	[32]
Циклоспорин	32–52	47	[33]

Примечание: ГКС — глюкокортикостероид.
 Note: ГКС — glucocorticosteroid.

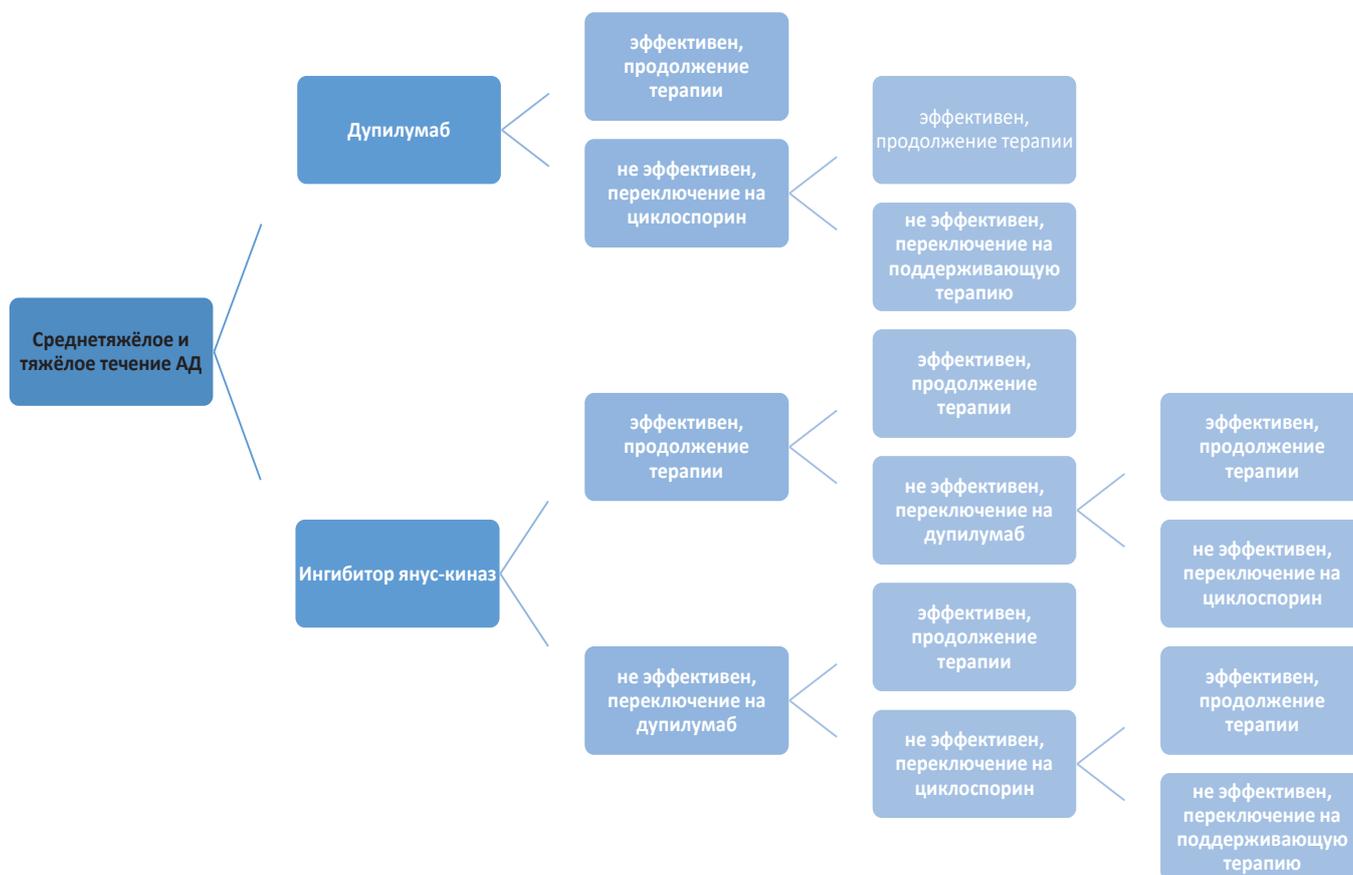


Рис. 1. Схема моделирования ведения пациента с атопическим дерматитом (для клинико-экономического анализа)
 Fig. 1. Scheme of modelling for atopic dermatitis treatment (for clinical-economic analysis)

Затраты на анализируемые лекарственные препараты

Table 2

Cost of drugs

Препарат (МНН, торговое наименование, форма выпуска) / Drug (INN, trade name, SKU)	Предельная отпускная цена (руб.) / Maximal manufacturing price (Rub.)	Предельная отпускная цена с НДС (руб.) / Maximal manufacturing price with VAT (Rub.)	Суточная доза / Dose per day	Стоимость терапии в мес./год (руб.) / Cost month/year (Rub.)
Дупилумаб («Дуликсент»). Раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 2 мл № 2	69 552	76 507,20	Первая доза 600 мг, затем по 300 мг 2 раза в месяц	Первый месяц — 114 760,8; последующие — 76 507,2 / первый год — 1 032 849,6, последующие — 994 593
Упадацитиниб («Ранвэк»). Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой, 15 мг № 30	40 977,83	45 075,61	30 мг в сутки	90 151,22 / 1 081 814,64
Барицитиниб («Олумиант»). Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 4 мг № 28	40 258,92	44 284,81	4 мг в сутки	47 448,01 / 569 376
Циклоспорин	-	Среднее	3 мг/кг в сутки — 200 мг, 1 мг — 0,68	136 / 1 632

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; НДС — налог на добавленную стоимость.
Notes: INN — international nonproprietary name; SKU — stock keeping unit; НДС — VAT — value added tax.

норматив финансовых затрат при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара составляет 37 316 руб., дневного стационара — 23 192,70 руб., амбулаторно — 1 599,80 руб. [36].

Стоимость стационарного лечения определена по формуле [37]:

$$CC = NF3 \times KP \times K3 \times KD,$$

где *CC* — стоимость одного случая госпитализации в стационар;
NF3 — норматив финансовых затрат;
KP — коэффициент приведения среднего норматива финансовых затрат на единицу объёма предоставления медицинской помощи;
K3 — коэффициент относительной затратоёмкости;
KD — коэффициент дифференциации.

Учитывали, что *KP* для круглосуточного стационара составлял 0,6, для дневного стационара — 0,65. Коэффициент дифференциации был признан равным 1.

Кроме стоимости таргетной терапии учитывали следующие затраты на применение лекарственных препаратов: циклоспорина, системных ГКС, антигистаминных препаратов. Дозы, длительность при-

менения и стоимость указанных препаратов были определены ранее на основании инструкции по медицинскому применению, а также клинических рекомендаций по лечению АД, частота назначения отдельных групп — по результатам ранее опубликованного экспертного опроса [7]. Виды затрат в связи с лечением осложнений АД представлены в табл. 3. Для осложнений и обострений АД частота, количество обращений за медицинской помощью и её вид также были определены на основании ранее опубликованного экспертного опроса [7].

Согласно результатам собственного непрямого сравнения безопасности альтернативных стратегий системной таргетной терапии АД не получено статистически значимых различий в частоте развития нежелательных явлений (НЯ), потребовавших прекращения терапии, частоте серьёзных НЯ и тяжёлых инфекций.

С учётом возможных отклонений лабораторных показателей на фоне терапии упадацитинибом (нейтропения, лимфопения, увеличение уровня трансaminaз, дислипидемия), требующих отмены терапии, показан их рутинный мониторинг, который, согласно инструкции по медицинскому применению, перед началом терапии проводится однократно, затем «в соответствии с обычным ведением пациента» [16].

Таблица 3

Table 3

Затраты на лечение осложненных атопического дерматита

Cost of complications in atopic dermatitis

Осложнение / Complication	Ежегодная частота / Annual frequency	Обращения / Source	Количество обращений в год / Annual amount	КСГ / DRG	КЗ / Cost ratio	КП / Average Ratio	НФЗ (руб.) / Finance normative (Rub.)	Итого (руб.) / Total (Rub.)
Вторичная бактериальная инфекция	48 %	КС	1,25	st06.002	0,80	0,6	37 316,00	22,389.60
		ДС	3,75	ds06.001	1,54	0,65	23 192,70	87,059.60
Микопитическая инфекция	25 %	КС	1	st06.002	0,80	0,6	37 316,00	17,911.68
		ДС	2,5	ds06.001	1,54	0,65	23 192,70	58,039.73
Вирусная инфекция	14 %	КС	1,33	st12.008	1,18	0,6	37 316,00	35,138.24
		ДС	2,5	ds12.006	1,16	0,65	23 192,70	43,718.24
Доброкачественная лимфаденопатия	15 %	ДС	1,3	ds12.006	1,16	0,65	23 192,70	22,733.48
		КС	1	st21.007	0,51	0,6	37 316,00	11,418.70
Осложнения офтальмологические	18 %	ДС	2	ds21.001	0,39	0,65	23 129,70	11,758.70

Примечания: КС — круглосуточный стационар; ДС — дневной стационар; НФЗ — норматив финансовых затрат; КЗ — коэффициент затратоёмкости; КСГ — клинико-статистическая группа, КП — коэффициент приведения среднего норматива.
Notes: DRG — drug related group; КС — hospital; ДС — day stay hospital.

Принято в расчёт, что повторная оценка лабораторных показателей проводится ежеквартально — в первый год 5 раз, в последующие — 4 раза в год [36]. Также тактика в контроле изменений лабораторных показателей (нейтропения, лимфопения, увеличение уровня трансаминаз, дислипидемия) на фоне терапии касается и препарата «барицитиниб» [6]. Общая стоимость мониторинга показателей составила 7 525 руб. в первый год, в последующие — 6 020,40 руб. в год. Кроме того, учтён скрининг на выявление латентных форм туберкулёза, вирусного гепатита В и С ввиду рисков их реактивации на фоне иммуносупрессивной терапии. Скрининговое обследование на выявление латентных форм туберкулёза финансируется за счёт средств Федеральной программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» [38] — затраты составляют 474,1 руб. в год.

На заключительном этапе исследования был проведён вероятностный анализ чувствительности полученных результатов с отклонением ключевых параметров модели — эффективности альтернативных стратегий, а также стоимости лекарственных препаратов.

Результаты / Results

Сценарий 1.

Сравнение дупилумаб — упадацитиниб

Клиническая эффективность дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели и упадацитиниба 30 мг в сутки при тяжёлом АД через 24 нед. не различается (см. табл. 1): при сравнении EASI-75 для этих групп больных доверительные интервалы полученных значений пересекаются, что и свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий. На основании этих данных выполнен анализ минимизации стоимости. Установлено, что применение дупилумаба обладает большей экономической ценностью, поскольку прямые лекарственные расходы на его использование меньше. Так, стоимость терапии дупилумабом в течение 24 недель составит 497 296,80 руб./пациент, а упадацитинибом — 540 907,2 руб./пациент. Если считать, что эффективность одинакова и через год терапии, то в результате анализа минимизации получим, что применение дупилумаба дешевле на 4,5 % в первый год, а в каждый последующий — на 8,1 %. Тем не менее если рассматривать результаты моделирования на 52 недели, то с учётом различных переходов состояний экономическая составляющая процесса лечения будет выглядеть иначе (рис. 2). Результаты оценки прямых медицинских затрат на 1 год терапии при назначении альтернативных стратегий приведены на рис. 2.

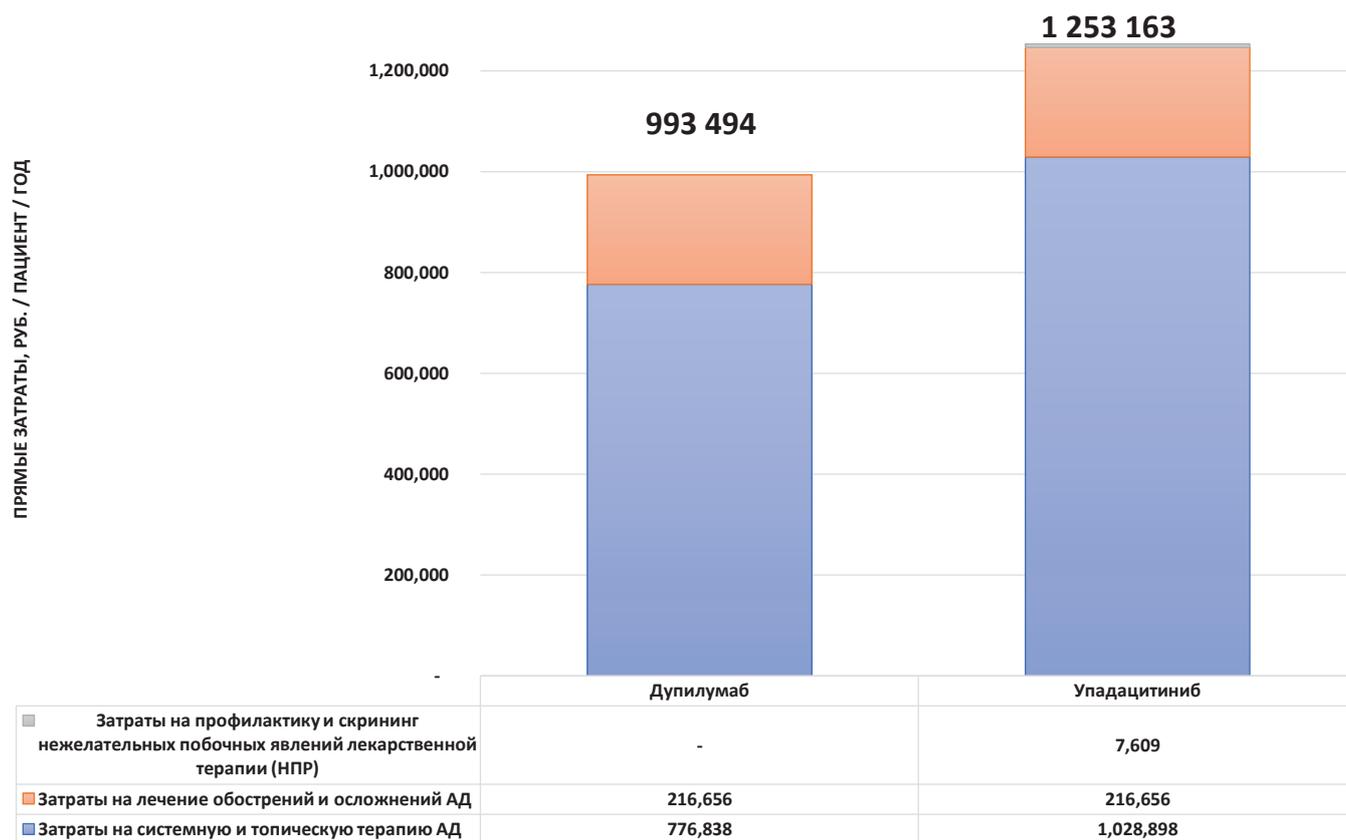


Рис. 2. Суммарные затраты на лечение в расчёте на одного пациента (горизонт моделирования 1 год)
Fig. 2. Total direct cost of an atopic dermatitis treatment per patient (modelling horizon is one year)

Примечание: АД — атопический дерматит.
 Note: АД — atopic dermatitis.

Анализ минимизации затрат в паре дупилумаб — упадацитиниб показывает, что при горизонте моделирования 1 год наибольшие затраты были при применении упадацитиниба — 1 253 164 руб. Суммарные затраты при использовании дупилумаба оказались на 21 % ниже и составили 993 495 руб. в расчёте на одного пациента. Разница в затратах возникла вследствие различной стоимости курса терапии — в группе дупилумаба они составляли 776 838 руб. в расчёте на одного пациента против 1 028 898 руб. при использовании стратегии упадацитиниба, что выше соответствующих затрат в группе дупилумаба на 32,4 %.

Таким образом, при отсутствии статистически значимых различий в эффективности дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели и упадацитиниба в дозе 30 мг в сутки при тяжёлом течении АД отмечается большая экономичность применения дупилумаба, оценённая по разнице прямых, в том числе лекарственных, медицинских затрат.

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен

вероятностный анализ чувствительности, который выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость препаратов. Результаты представлены на рис. 3.

Как видно из представленных на рис. 3 данных, при одновременном многократном изменении таких параметров, как EASI-75 и стоимость препаратов, стратегия применения дупилумаба продолжала оставаться менее затратным вариантом таргетной терапии.

В качестве дополнительной оценки экономических параметров дупилумаба был проведён анализ влияния на бюджет (АББ), при котором было принято, что в 0-й год в 100 % случаев стартовым режимом была терапия упадацитинибом в дозе 30 мг/сут. Оценены прямые медицинские затраты в случаях замены упадацитиниба дупилумабом в первый год у 25 % больных, во 2-й — 50 %, в 3-й — 100 %. Если рассматривать расходы на 100 больных, то в первый год ожидается снижение расходов на 5,2 %, на 30,3 % во 2-й год и на 45 % — в 3-й (рис. 4).

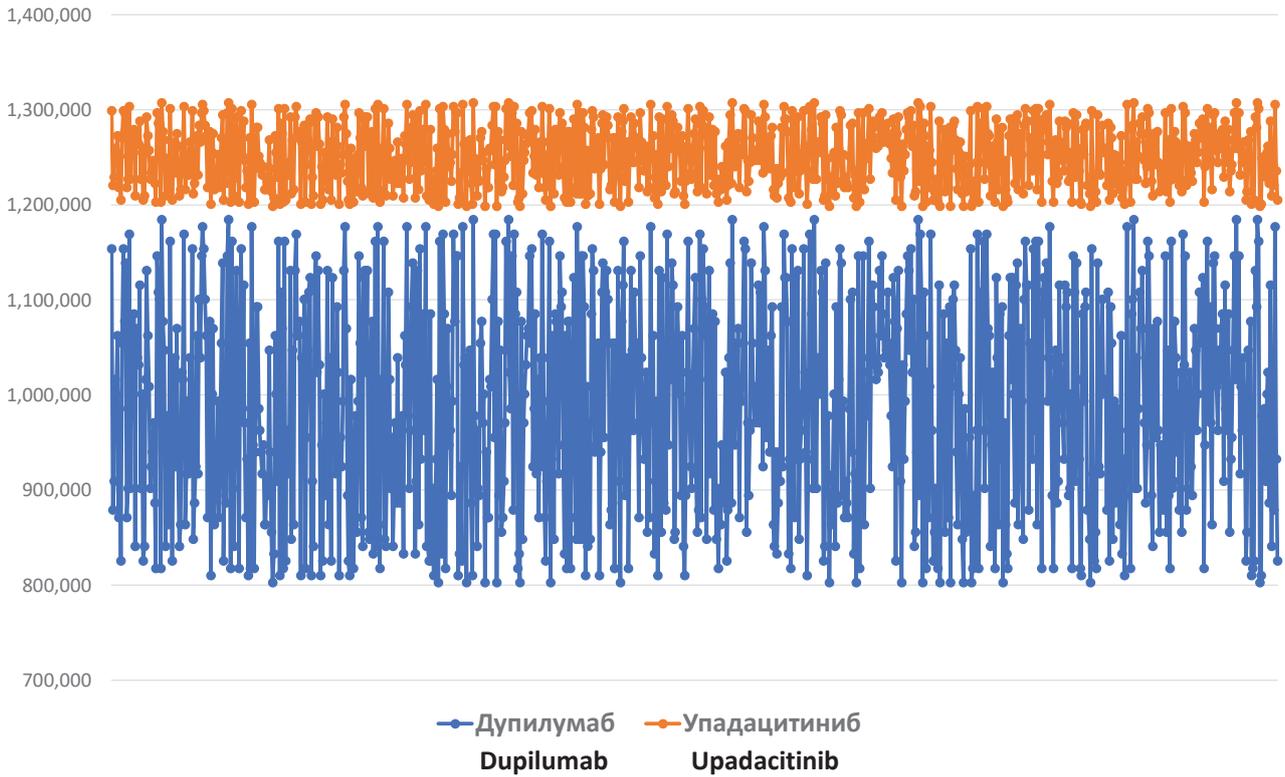


Рис. 3. Анализ чувствительности при изменении эффективности и суммарных затрат
 Fig. 3. Sensitivity analysis of efficacy and total cost changing

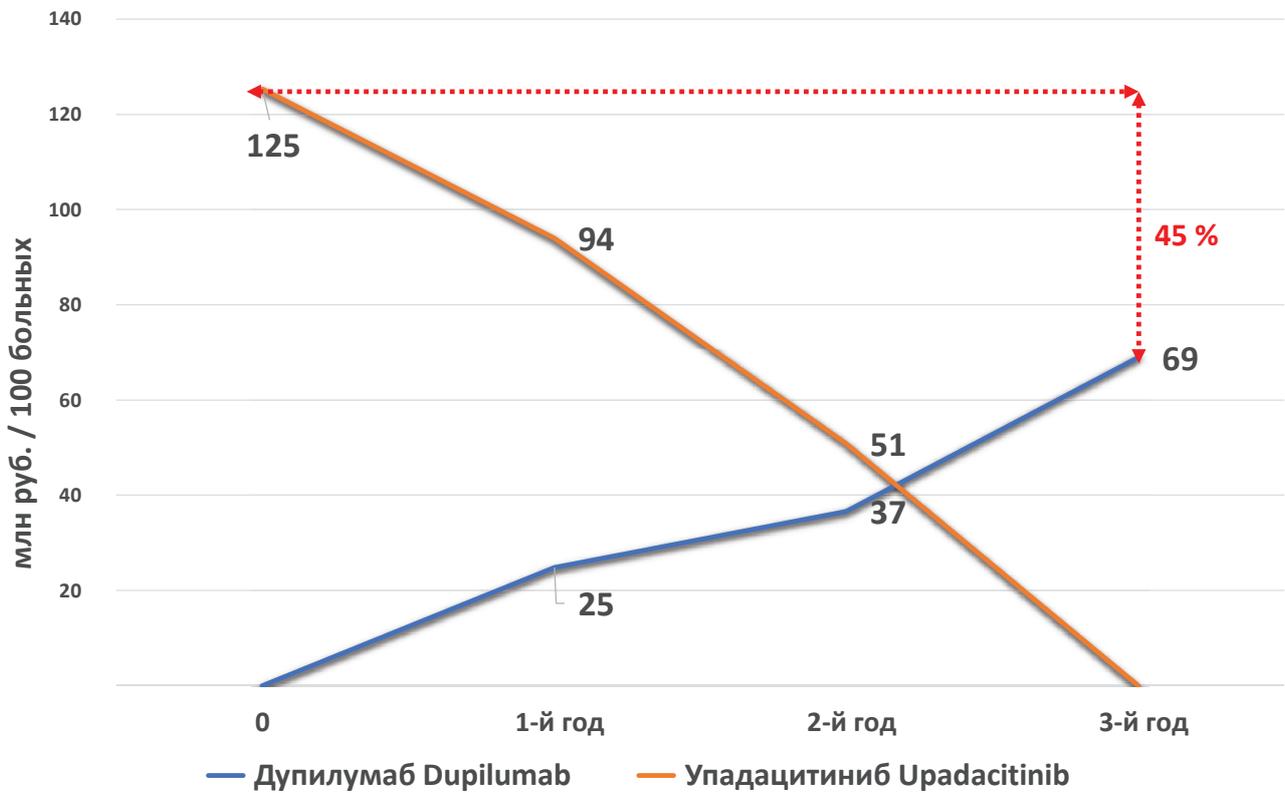


Рис. 4. Изменение прямых медицинских расходов на 100 больных с тяжёлым атопическим дерматитом при последовательной замене упадацитиниба дупилумабом (объяснения в тексте)
 Fig. 4. Direct cost changing in the treatment of 100 pts with severe atopic dermatitidis in upadacitinib substitution on dupilumab (explanation in the text)

Анализ чувствительности результатов АВБ, проведённый путём многократного изменения ключевых показателей (численность больных и стоимость лекарственных препаратов), подтвердил устойчивость полученных данных (имеются в редакции).

Сценарий 2.

Сравнение дупилумаба — барицитиниба

При сравнении дупилумаба и барицитиниба установлено, что последний имеет меньшую стоимость через 16 недель лечения (344 274 руб. и 189 792 руб. соответственно). При горизонте моделирования 1 год разница в затратах уменьшилась: при применении дупилумаба — 975 108 руб., а барицитиниба — 947 264 руб. в расчёте на одного пациента.

Вместе с тем надо рассматривать экономическую эффективность, базирующуюся на понимании того, сколько надо заплатить за единицу клинической. Это возможно сделать через параметр «стоимость/эффект». Напомним, что дупилумаб по результатам непрямого сравнения достоверно эффективнее барицитиниба на этапе 16 недель и по итогам года (табл. 1). Показатели CER (cost-effectiveness ratio) через 52 недели для стратегий дупилумаба и барицитиниба составили 1 500 165 руб. и 1 700 654 руб. соответственно. Параметр CER для дупилумаба ниже, что свидетельствует о том, что на 1 % эффективно-

сти затраты на его применение будут на 11,8 % ниже, чем при применении барицитиниба.

Итак, при сравнении данных стратегий по параметру EASI-75 можно заключить, что дупилумаб в качестве средства таргетной терапии АД среднетяжёлого и тяжёлого течения более экономически целесообразен в сравнении с барицитинибом по соотношению стоимости и эффективности.

Вероятностный анализ чувствительности, выполненный путём многократного одновременного изменения показателей эффективности и стоимости препаратов, подтвердил правильность вышеприведённого вывода.

При проведении АВБ на 100 больных было сделано допущение, что в 0-й год в 100 % случаев стартовой технологией является терапия барицитинибом. Оценены прямые медицинские затраты в случаях увеличения доли дупилумаба вместо барицитиниба в 1-й год до 25 %, 2-й — 50 %, 3-й — 100 % случаев. Графическое представление затрат на лечение целевой популяции в течение трёх лет АВБ представлено на рис. 5.

Таким образом, анализ изменения средневзвешенных затрат демонстрирует следующее: использование дупилумаба в качестве средства таргетной терапии АД среднетяжёлого и тяжёлого течения вместо барицитиниба в целевой популяции приводит к снижению общих затрат на 18,1 % в течение 3 лет.

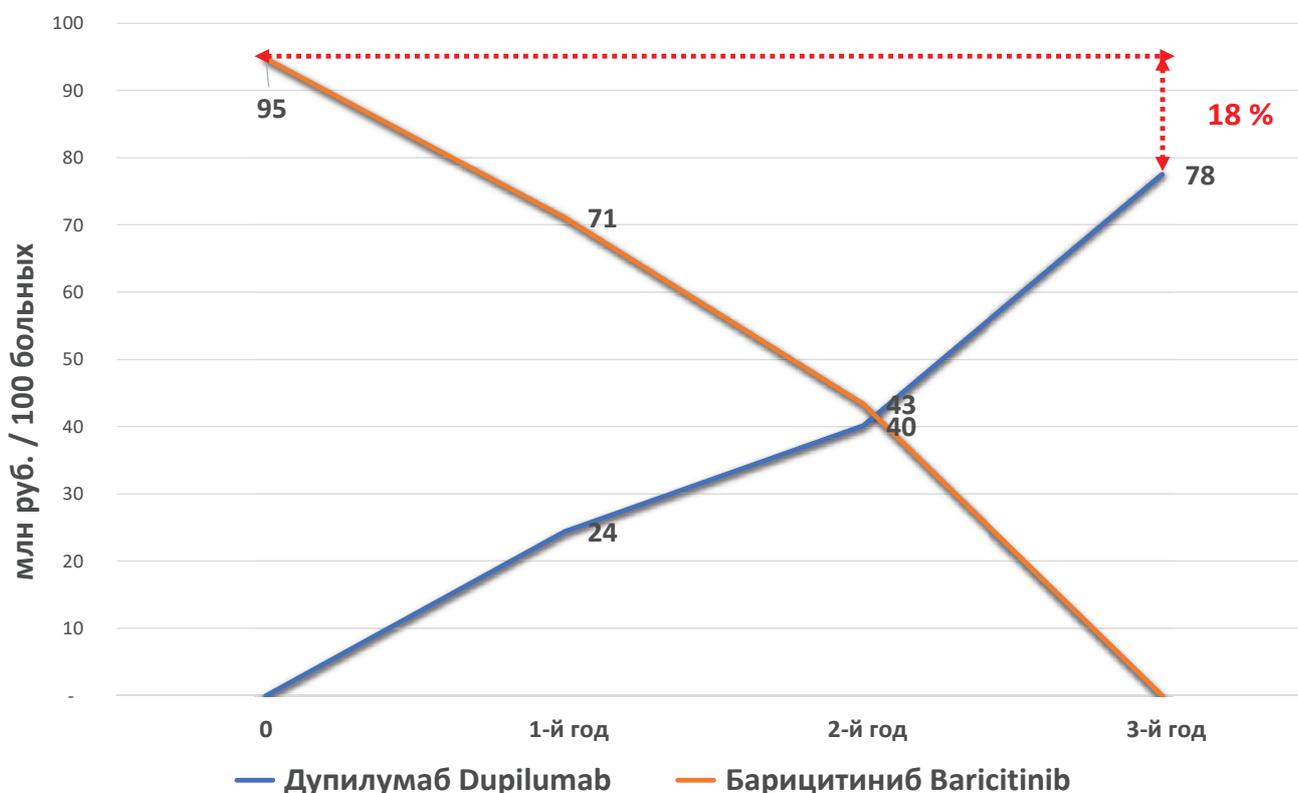


Рис. 5. Изменение прямых медицинских расходов на 100 больных с тяжёлым АД при замене барицитиниба дупилумабом (объяснения в тексте)

Fig. 5. Direct cost changing in the treatment of 100 pts with severe atopic dermatitis in baricitinib substitution on dupilumab (explanation in the text)

Выводы / Conclusions

1. Дупилумаб является экономически оправданным вариантом таргетной терапии атопического дерматита среднетяжёлого и тяжёлого течения у взрослых.
2. Стратегия лечения атопического дерматита среднетяжёлого и тяжёлого течения у взрослых с применением дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели по результатам моделирования прямых медицинских затрат в горизонте одного года экономичнее применения упадацитиниба в дозе 30 мг в сутки на 21 % (993 495 руб. и 1 253 164 руб. на одного больного соответственно по анализу минимизации стоимости).
3. За счёт большей эффективности дупилумаб 300 мг 1 раз в 2 недели на 11,8 % экономичнее, чем барицитиниб 4 мг в сутки по показателю «затраты-эффективность» при лечении АД тяжёлого течения у взрослых в течение года терапии.
4. При моделировании влияния на 3-летний бюджет применения дупилумаба 300 мг 1 раз в 2 недели вместо упадацитиниба 30 мг в сутки или

барицитиниба 4 мг в сутки ожидается снижение прямых медицинских расходов на 44,9 % и на 18,1 % соответственно.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
ADDITIONAL INFORMATION**

Конфликт интересов. Работа выполнена при поддержке АО «Санofi Россия», получены независимые результаты, проверенные многократными анализами чувствительности.

Conflict of interests. JSC “Sanofi Russia” has sponsored of this analysis, independent results were received, numerous analyzes of sensitivity have confirmed results.

Участие авторов. Колбин А. С. — концепция исследования, написание и редактирование статьи; Гомон Ю. М. — литературный поиск, сбор и анализ материала, написание статьи; Проскурин М. А., Балькина Ю. Е. — математическое моделирование.

Participation of authors. Kolbin AS — the concept of research, writing and editing the article; Gomon YuM — literary search, collection and analysis of material, writing the article; Proskurin MA, Balykina YuE — mathematical modeling.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
ABOUT THE AUTHORS****Колбин Алексей Сергеевич**

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Гомон Юлия Михайловна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики — процессов управления, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Балькина Юлия Ефимовна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Kolbin Alexey S.

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Professor of the Department of Pharmacology of the Faculty of Medicine, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Gomon Yulia M.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Dr. Sci. (Med.), assistant of professor of the Department of Clinical pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

Proskurin Maksim A.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>

SPIN code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Balykina Julia E.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>

PhD in Physico-Mathematical Sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, Saint-Petersburg University, Saint-Petersburg, Russia

Список литературы / References

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136–43. doi: 10.1056/NEJMra2023911
2. Nakahara T, Kido-Nakahara M, Tsuji G, Furue M. Basics and recent advances in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2021;48(2):130–9. doi: 10.1111/1346-8138.15664
3. Price KN, Kruse JM, Loh TY et al. Racial and ethnic disparities in global Atopic Dermatitis clinical trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):378–80. doi: 10.1111/bjd.18938
4. Megna M, Patruno C, Balato A et al. An Italian multicenter study on adult atopic dermatitis: persistent versus adult-onset disease. *Arch Dermatol Res.* 2017;309(6):443–52. doi: 10.1007/s00403-017-1739-y
5. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(1):3–12. doi: 10.1016/j.anai.2020.08.002
6. Carrascosa JM, Morillas-Lahuerta V. Comorbidities in Atopic Dermatitis: An Update and Review of Controversies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2020;111(6):481–6. doi: 10.1016/j.ad.2020.04.009
7. Крысанов И. С., Крысанова В. С., Карпов О. И., Ермакова В. Ю. Экономическое бремя тяжёлого атопического дерматита в Российской Федерации. *Качественная клиническая практика.* 2019;(4):4–14. [Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VYu. Social-economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2019;(4):4–14. (In Russ).]. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-14
8. Атопический дерматит. Клинические рекомендации. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава России. [Atopic Dermatitis. Clinical Guidelines 2021 (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/265_2. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
9. Agache I, Song Y, Posso M et al. Efficacy and safety of dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review for the EAACI Biological Guidelines. *Allergy.* 2021;76(1):45–58. doi: 10.1111/all.14510
10. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):21–40. doi: 10.1038/s41573-021-00266-6
11. Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-р. [Govt Order #2406-r from October 12, 2019 (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: <http://base.garant.ru/72861778/>. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
12. Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(5):820–4. doi: 10.1111/ced.14567
13. Новиков П. И., Шевцова Т. П., Щеголева Е. М., Моисеев С. В. Ингибиторы янус-киназа: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. *Клин фармакол тер.* 2021;30(1):51–60. [Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther.* 2021;30(1):51–60 (In Russ).]. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-51-60
14. Chang PH, Huang SF, Chang PS, Yu Y. Safety considerations of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis applications. *J Dermatol.* 2021;48(11):1631–9. doi: 10.1111/1346-8138.16116
15. Инструкция по медицинскому применению ЛС «Олумиант». Государственный реестр лекарственных средств. [Olumiant SMPC. Govt Register of Drugs (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=aeba7a96-640f-4474-8a57-e343a7d864d3&t=. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
16. Инструкция по медицинскому применению ЛС «Ранвэк». Государственный реестр лекарственных средств. [Rinvoq SMPC. Govt Register of Drugs (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1db2dbf3-e296-4fd2-883a-28b5c175b229&t=. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
17. Распоряжение Правительства РФ от 23 ноября 2020 г. № 3073-р. [Govt Order #3073-r from November 23, 2020 (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011250016>. Обращение к ресурсу 13.01.2022.
18. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):338–51. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
19. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2021;157(9):1047–55. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
20. Silverberg JI, de Bruin-Weller M., Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;S0091-6749(21):01212–4. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036
21. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
22. Mohamed MEF, Klunder B, Othman AA. Clinical pharmacokinetics of Upadacitinib: review of data relevant to the Rheumatoid Arthritis indication. *Clin Pharmacokinet.* 2020;59(5):531–44. doi: 10.1007/s40262-019-00855-0
23. Катцунг Б. Базисная и клиническая фармакология / пер. с англ. Э. Э. Звартай. – 2-е издание. – СПб.: Бином, 2008. – 784 с. [Katzung B. Basic and clinical Pharmacology / Translated from English by Zvartau E. 2-d Ed. St-Petersburg: Binom, 2008. (In Russ).].
24. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10086):2287–303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1
25. Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, et al. Long-term efficacy of baricitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis who were treatment responders or partial responders: an extension study of 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2021;157(6):691–9. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.1273
26. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Indirect treatment comparison (ITC). Available at: <https://www.cadth.ca/>. Accessed January 09, 2022.
27. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / ред. В. Б. Герасимов, А. Л. Хохлов, О. И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352 с. [Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology — practice of the right decisions / Ed. VB Gerasimov, AL Khokhlov, OI Karpov. Moscow, 2005. (In Russ).].
28. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 2018;178(5):1083–101. doi: 10.1111/bjd.16156
29. Reich K, Kabashima K, Peris K, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333–43. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.32608
30. Wollenberg A, Nakahara T, Maari C, et al. Impact of baricitinib in combination with topical steroids on atopic dermatitis symptoms, quality of life and functioning in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis from the BREEZE-AD7 phase 3 randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(7):1543–52. doi: 10.1111/jdv.17278
31. Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–81. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-40
32. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183(2):242–55. doi: 10.1111/bjd.18898
33. Ariëns LFM, Gadkari A, van Os-Medendorp H, et al. Dupilumab versus cyclosporin for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: indirect comparison using the eczema area and severity index. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(10):851–7. doi: 10.2340/00015555-3219
34. Государственный реестр лекарственных средств. [Govt Register of Drugs. (In Russ), accessed January 10, 2022]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Обращение к ресурсу 10.01.2022.
35. Российский фармацевтический портал «Фарминдекс.рф». [Pharmaceutical portal PHARMINDEX.RF (In Russ), accessed January 10, 2022]. Доступно по: <https://www.pharmindex.ru/>. Обращение к ресурсу 10.01.2022.

36. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 года № 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». [Govt Order #2505 from Dec 28, 2021 "O Programme gosudarstvennyh garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshchi na 2022 god i na planovuj period 2023 i 2024 godov". (In Russ), accessed January 09, 2022]. Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/de3NXmFdnBk5LLok0KHjVaKd7aw67Ul.pdf>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.

37. Методические рекомендации ФОМС по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского стра-

хования. [FOMS Guidelines about payment for medical aid in frames of obligatory medical insurance fund (In Russ), accessed January 09, 2022]. Доступно по: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2021/04/metodicheskie-rekomendaczii.pdf>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.

38. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 5 апреля 2019 г. № 199 «Об утверждении ведомственной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями». [Order of Minzdrav Russia #199 from April 5, 2019 "Preduprezhdenie i bor'ba s social'no znachimymi infekcionnymi zabolovaniyami". (In Russ), accessed January 13, 2022]. Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/554140339>. Обращение к ресурсу 09.01.2022.