

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов»

На правах рукописи

Новодережкина Евгения Алексеевна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ
ОЦЕНКА ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА В РЕАЛЬНОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
Зырянов Сергей Кенсаринович
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Данные реальной клинической практики.....	13
1.1.1 Сравнительный анализ данных, получаемых в рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики	13
1.1.2 Методы сбора и анализа данных реальной клинической практики.....	20
1.1.3 Клиническое и регуляторное значение данных реальной клинической практики	24
1.3.4. Фармакоэпидемиологические исследования: определения, классификация, методы	33
1.2 Псориаз	44
1.2.1 Патогенез заболевания, классификация, диагностика	44
1.2.2 Эпидемиология (распространенность и заболеваемость).....	48
1.2.3 Подходы к терапии, использование ресурсов здравоохранения.....	50
1.2.4 Обзор данных реальной клинической практики (международные и российские)	54
1.2.5 Международные данные по оценке клинического бремени заболевания (смертность, качество жизни, сопутствующие патологии).....	58
1.2.6 Международные данные по оценке экономического бремени заболевания	62
1.3 Подходы к анализу бремени заболевания	65
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	70
2.1 Цели и задачи исследования.....	70
2.2 Методы фармакоэпидемиологического анализа потребления препаратов для терапии псориаза в России и мире.....	71

2.3 Методы субанализа неинтервенционного кросс-секционного исследования	73
2.4 Методы расчета непрямых затрат, связанных с псориазом	76
2.5 Используемые базы данных при подготовке работы	80
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И НЕПРЯМОЕ БРЕМЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	81
3.1 Фармакоэпидемиологический анализ потребления препаратов для терапии псориаза в динамике в России и в мире за период 2016–2020 гг. ..	81
3.2 Анализ структуры терапии в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и влияния псориаза на основные показатели продуктивности	98
3.2.1 Анализ демографических и клинических показателей обследованных пациентов	98
3.2.2 Анализ структуры терапии псориаза в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях РКП.....	101
3.2.3 Анализ показателей качества жизни и производительности труда у обследованных пациентов с псориазом	103
3.3 Анализ непрямых затрат у пациентов с псориазом в условиях реальной клинической практики	107
3.4 Анализ влияния генно-инженерной биологической терапии на непрямые затраты у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях реальной клинической практики.....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
ВЫВОДЫ	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	130

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	133
ПРИЛОЖЕНИЯ	167
Приложение А (справочное). Анализ взаимосвязи псориаза и других заболеваний	167
Приложение Б (обязательное). Онлайн форма карты пациента (Patient Record Forms, PRF)	170
Приложение В (обязательное). Бумажная форма, заполняемая пациентом в конце визита для сбора данных, сообщаемых пациентами.....	191
Приложение Г (обязательное). Расширенные результаты байесовских сетевых мета-анализов	211
Приложение Д (справочное). Анализ стоимости 1-ого года терапии ГИБП	222

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования.

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) еще с 60-х годов прошлого столетия считают «золотым стандартом» изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов [1–3]. Однако, учитывая, что полученные результаты РКИ нередко сложно экстраполировать на всю популяцию в реальной клинической практике (РКП), разработка новых методов доказательства эффективности и безопасности лекарственных препаратов становится все более актуальным вопросом [4–7].

Данные РКП особенно актуальны и эффективны в области фармакоэпидемиологических исследований, для изучения общих паттернов терапии, эпидемиологии, анализа экономических затрат таких хронических мультифакториальных заболеваний с различными клиническими проявлениями и особенностями течения, как псориаз. Согласно статистическому сборнику департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России заболеваемость псориазом в целом по РФ в расчете на 100 тысяч населения составляет 64,6 пациента на 2017 год [39; 40], распространенность псориаза в 2018 году составляет 242,4 заболевания на 100 тысяч населения; а заболеваемость – уже 66,5 на 100 тысяч населения [41].

Кроме того, согласно результатам анализа GBD («The Global Burden Of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study», «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска») [42; 43], в 2017 году псориаз по всему миру стал причиной 0,22% потерь лет жизни, скорректированных на инвалидность (Disability Adjusted Life Years, DALYs [44]), или 5,6 млн DALY.

При этом псориаз поражает, преимущественно, людей трудоспособного возраста, а ежегодное число впервые поставленного диагноза растет как в России, так и во всем мире. Как показывают российские и зарубежные исследования, псориаз тяжелой и средней формы сопровождается длительно текущим

хроническим воспалением, что часто приводит к снижению трудоспособности, социальной адаптации и качества жизни болеющих.

Российские данные РКИ ведения пациентов с псориазом, включая социально-экономические, клиничко- и фармакоэпидемиологические характеристики, информацию о назначаемой терапии, весьма ограничены. Анализ всех существующих баз данных и публикаций с помощью искусственного интеллекта «Causaly» с ключевыми словами «RWE», «RWD», «Psoriasis», «Russian Federation» показал лимитированное количество исследований [45], одним из которых, последним и наиболее релевантным, является работа, которая легла в основу данной диссертации [46; 47]. Исследование современной модели лечения псориаза, его влияния на производительность труда среди населения Российской Федерации, а также анализ не прямых затрат, связанных со сниженной работоспособностью, и потенциального влияния на затраты изменения модели терапии является актуальной задачей, решение которой может повлиять на клиническую практику ведения пациентов с этим заболеванием, а также на модели оценки экономического бремени столь полиэтиологичных, затрагивающих все сферы жизни пациентов, заболеваний.

Целью настоящего исследования является оценка фармакоэпидемиологических особенностей терапии псориаза и не прямых затрат, связанных с псориазом, а также разработка путей оптимизации фармакотерапии псориаза и повышения эффективности затрат в реальной практике в Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэпидемиологический анализ терапии псориаза.
2. Оценить влияние псориаза на показатели работоспособность в условиях РКИ.
3. Провести анализ не прямых затрат у пациентов с псориазом.
4. Провести байесовские сетевые мета-анализы для сравнения влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на показатели абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

5. Провести фармакоэкономический анализ влияния назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на не прямые затраты у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях РКП.

Научная новизна исследования

Впервые в РФ проведен фармакоэпидемиологический анализ структуры назначения терапии при псориазе в динамике с 2016 по 2020 г., показана динамика изменения соотношений назначения биологической и небологической терапии, а также и изменение структуры назначения биологической терапии как в России, так и в мире. Впервые в РФ в рамках неинтервенционного кросс-секционного исследования было показано влияние псориаза и особенностей клинической картины заболевания на снижение показателей работоспособности (абсентеизм (пропущенное рабочее время) и презентеизм (снижение работоспособности при фактическом присутствии на рабочем месте)) у пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести.

Впервые в условиях нашей страны проведен анализ скрытой экономической нагрузки, связанной с презентеизмом и абсентеизмом у пациентов с псориазом в условиях РКП, было показано, что презентеизм вносит больший по сравнению с абсентеизмом вклад в не прямые экономические затраты, связанные с заболеванием.

Впервые проведены сетевые мета-анализы сравнения влияния ГИБП на показатели абсентеизма и презентеизма, а также проанализировано влияние изменения текущих паттернов терапии псориаза на не прямые затраты.

Практическая значимость исследования

В результате проведенного фармакоэпидемиологического исследования было показано, что во всем мире с 2016 по 2020 год помимо общей положительной динамики рынка (увеличение пациенто-дней терапии с 3 198 951 тыс. до 3 769 249 тыс.), наблюдается абсолютное увеличение пациенто-дней на биологической терапии (с 286 569 тыс. в 2016 году до 526 433 тыс. в 2020 году), а также увеличение доли назначений биологической терапии в общей структуре (с 9% до 14 % с 2016 по 2020 год соответственно). При этом, в РФ, несмотря на положительную

динамику всех назначений (с 83 450 тыс. пациенто-дней в 2016 году до 102 972 тыс. пациенто-дней в 2020 году), а также абсолютное увеличение пациенто-дней биологической терапии (с 1 958 тыс. в 2016 году до 2 463 тыс. в 2020 году), доля биологической терапии в общей структуре остается неизменной (2,3% в 2016 году и 2,4% в 2020 году).

В свою очередь субанализ российской когорты ($n = 300$) кросс-секционального неинтервенционного исследования показал, что большинство участвовавших в этом исследовании пациентов, которым была показана системная терапия, получали только топические препараты (60%), за которыми по распространенности следовали комбинации стандартных системных и топических препаратов (33%). Фототерапия применялась в лечении заболевания у 17% пациентов. ГИБП использовались в 2% случаев. Более того, несмотря на то, что у пациентов, включенных в исследование, имелось показание к назначению системной терапии, каждый четвертый пациент (25%) имел среднюю тяжесть заболевания, а тяжелая форма псориаза выявлена у 10%, что свидетельствует о неудовлетворенной потребности в правильном терапевтическом подходе.

Ранее не оцениваемые в Российской Федерации не прямые затраты, связанные с псориазом, при расчёте бремени абсентеизма и презентеизма через оценку влияния на ВВП составили 10,2 млрд руб./год на 100000 пациентов (или 101862 руб./год на 1 пациента), а через применение рыночной стоимости рабочего времени – 17,9 млрд руб./год на 100000 пациентов (или 178921 руб./год на 1 пациента), при этом на долю абсентеизма приходится 25% не прямых экономических затрат. Общие не прямые затраты составили 15,1 млрд руб./год (или 150941 руб./год на 1 пациента) и 22,8 млрд руб./год (или 228000 руб./год на 1 пациента) соответственно.

Все проанализированные ГИБП показали тенденцию к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в группе секукиумаба были продемонстрированы статистические значимые различия в снижении показателей презентеизма по опроснику WPAI (опросник производительности труда и повседневной активности, work productivity and activity impairment questionnaire) относительно группы контроля. Увеличение

доли пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию, сократило бы ежегодные не прямые затраты, связанные с абсентеизмом и презентеизмом, на 4,9 млрд рублей на 100000 экономически активных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом при расчете через оценку влияния на ВВП и до 8,6 млрд рублей в год при расчете через применение рыночной стоимости рабочего времени, а общие не прямые затраты на 7,4 млрд рублей и 11,1 млрд рублей соответственно.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач на основании анализа доступной литературы были разработаны теоретические основы и подходы к практической реализации проведения данной работы. Методологической основой послужили современные концепции фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований, а также проведения байесовских сетевых мета-анализов.

Исследование выполнялось в четыре этапа:

На первом этапе выполнен фармакоэпидемиологический анализ потребления препаратов для терапии псориаза в России и в мире за период 2016-2020 гг.

Дизайн фармакоэпидемиологического исследования представляет собой ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование потребления терапии псориаза, основанное на аналитических отчетах исследовательской организации IQVIA за 2016-2020 гг. Источниками данных аналитических отчетов были данные продаж компаний и аналитического блока MIDAS (Market Information Data Analytics System). Для оценки потребления препаратов для терапии псориаза использовалась методология расчета пациенто-дней, в основе которой лежит методология ВОЗ АТС/DDD.

На втором этапе выполнен субанализ неинтервенционного кросс-секционного исследования для определения влияния псориаза на работоспособность, а также выявления структуры назначения терапии для терапии псориаза в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом. Источником данных для этого субанализа влияния псориаза на работоспособность

и структуры терапии в российской когорте пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести являлась глобальная программа сбора доказательных данных в условиях реальной практики терапии псориаза (Growth from Knowledge (GfK) Disease ATLAS). Сбор данных осуществлялся с сентября 2015-го по январь 2016 года с использованием онлайн формы карты пациента (Patient Record Form, PRF) и бумажной формы, заполняемой самим пациентом в конце визита (Patient Self-Completion, PSC) для сбора данных, сообщаемых пациентами (patient reported outcomes, PRO). В данном исследовании приняли участие 50 врачей-дерматовенерологов (23 специалиста – в Приволжском федеральном округе; 9 (18%) – в Сибирском; 9 (18%) – в Южном; 7 (14%) – в г. Москве; 1 (2%) – в Северо-Западном федеральном округе; 1 (2%) – в Северо-Кавказском федеральном округе) и 300 пациентов с псориазом, соответствующих критериям включения.

На третьем этапе выполнен фармакоэкономический анализ непрямых затрат у пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

На четвертом этапе проведен байесовский сетевой мета-анализ для сравнения влияния генно-инженерной биологической терапии на показатели абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также фармакоэкономический анализ влияния назначения генно-инженерной биологической терапии на непрямые затраты

Положения, выносимые на защиту

1. Несмотря на рост всех назначений, а также абсолютное увеличение пациентодней биологической терапии, доля биологической терапии в общей структуре назначений при терапии псориаза остается неизменной с 2016 до 2020 год и низкой по сравнению с мировыми показателями.
2. У пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести отмечается снижение работоспособности, регистрируемое в виде абсентеизма и презентеизма.
3. Непрямые затраты, связанные со снижением работоспособности у пациентов с псориазом, составляют 10,2 млрд руб./год на 100 000 пациентов с псориазом через оценку влияния на ВВП и 17,9 млрд руб./год через применение рыночной стоимости рабочего времени при большем вкладе презентеизма. Общие

непрямые затраты, связанные с псориазом, на 100 000 пациентов составляют 15,1 млрд руб./год и 22,8 млрд руб./год соответственно.

4. Использование ГИБП приводит к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.
5. Назначение ГИБП, несмотря на очевидное увеличение прямых затрат, может приводить к снижению ежегодных непрямых затрат, связанных с заболеванием.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертационной работы соответствуют шифру специальности 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология, а также областям исследования (пункты 14, 18, 19).

Публикации результатов исследования. По результатам выполненных исследований опубликовано 7 печатных работ, в том числе 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных работ. В изданиях, входящих в системы цитирования Web of Science и Scopus, опубликовано 5 работ.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством включенных в анализ пациентов и врачей, комплексным подходом к проведению исследования, использованными валидированными опросниками, методами анализа и обзора литературы, включая системы, основанные на искусственном интеллекте, применимыми статистическими методами и подходами. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

Достоверность первичных материалов, положенных в основу диссертационной работы, и личный вклад автора подтверждены заключением комиссии кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института РУДН.

Основные положения работы и результаты исследований были доложены на XXIX Международной научно-практической конференции «EUROPEAN RESEARCH», состоявшейся 7 ноября 2020 г. в г. Пенза, на международной конференции ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes

Research) (Montreal, Canada), проходившей с 17 по 20 мая 2021 г., а также на заседании кафедры общей и клинической фармакологии медицинского института Российского университета дружбы народов 5 октября 2021 г. (протокол № 0300-21-08/2).

Этические принципы. Исследовательская работа была одобрена на заседании Комитета по Этике Медицинского института РУДН от 21 апреля 2022 года (протокол №7).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 224 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, списка литературы, включающего 333 наименований, в том числе 37 отечественных и 296 зарубежных источника, а также 5 приложений. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 28 рисунками.

Личный вклад автора. Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора, как на этапе постановки цели и задач, разработки методологических подходов, так и при обработке, анализе и обобщении полученных результатов. Личный вклад автора является определяющим, заключается в непосредственном участии на всех этапах работы и составляет более 80%.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Данные реальной клинической практики

1.1.1 Сравнительный анализ данных, получаемых в рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики

РКИ считаются золотым стандартом для доказательства эффективности лекарственных препаратов с 1960-х годов [1–3].

Так как в большинстве случаев для регистрации препарата обычно необходимо как минимум 2 регистрационных клинических исследования, процесс становится очень время затратным, дорогим, и более того, данные, получаемые в результате, имеют очень ограниченное приложение и экстраполяцию на всю популяцию с данным заболеванием в условиях РКП. В связи с этим разработка новых методов доказательства эффективности и безопасности лекарственных препаратов становится все более и более актуальным вопросом [4–7]. Одной из важных тенденций мирового и российского здравоохранения является активное использование и развитие исследований РКП. В отличие от контролируемых исследований, которые проводятся в искусственных, жестко контролируемых условиях, исследования РКП могут быть более показательны. Исследования РКП позволяют оценить эффективность различных методов лечения, бремя болезни и стоимость лечения, а также выявить неудовлетворенные медицинские потребности в рутинной практике.

В исследованиях РКП наблюдают и анализируют эпидемиологические и фармакоэпидемиологические параметры, демографические характеристики, эффективность и безопасность проводимого лечения, обычно используя административные базы данных о здоровье, страховые базы, регистры или реестры; при этом при проведении исследований РКП не происходит вмешательства в сам процесс оказания медицинской помощи. Эти исследования характеризуются отсутствием строгих критериев включения и исключения пациентов, слабым контролем приверженности лечению, а также выбором конечных точек для оптимальной выполнимости оценки в условиях реальной практики и с максимальным клиническим значением [8].

До сих пор в международном эпидемиологическом и фармакологическом сообществах идут дискуссии о терминологии и определениях двух основных понятий: данные РВП (real world data, RWD) и доказательства, полученные в результате анализа данных РВП (real world evidence, RWE).

Рабочая группа международного общества исследований в области фармакоэкономики и клинических исходов (ISPOR) принимала активное участие в разработке определений данных терминов. Первичной целью рабочей группы ISPOR является разработка руководства/консенсуса стандартов надлежащей практики для исследований исходов, и таким образом создание основы для лиц, принимающих решения, для использования данных и доказательств РВП при потенциальной оценке препаратов и их имплементации в клиническую практику [48]. В 2019 году была создана инициатива прозрачности данных и результатов анализа данных РВП при партнерстве ISPOR, международного общества по фармакоэпидемиологии (International Society For Pharmacoepidemiology, ISPE), центра Duke-Margolis по политикам в области организации системы здравоохранения и Национального фармацевтического совета [49], а в конце 2020 г. был выпущен новый отчет с рекомендациями по прозрачной и открытой публикации и регистрации исследований, в которых используются вторичные данные РВП для генерации гипотезооценивающих результатов рутинной практики [50].

Данные РВП в стандартном и наиболее частом понимании представляют собой зонтичный термин относительно данных по эффектам интервенций (например, безопасность, эффективность, использование ресурсов системы здравоохранения), которые собираются вне рамок регистрационных РКИ. Данные РВП могут быть собраны в рамках проспективного первичного анализа или вторичного анализа имеющихся данных, уже собранных в рутинной клинической практике. Данные, собираемые в РВП, включают (но не ограничены) следующие параметры/конечные точки: клинические и экономические исходы, исходы, репортируемые пациентами (PRO), качество жизни, обусловленное здоровьем (health-related quality of life, HRQoL). Данные РВП могут быть собраны из

множества источников, включая пациентские регистры, электронные медицинские карты, страховые базы данных, проспективные неинтервенционные исследования и др.

То есть, данные РКП (RWD) – это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациентов и/или оказанию медицинской помощи, регулярно собираемые из различных источников. Они включают элементы данных, зафиксированных в электронных медицинских картах пациентов, в административных и претензионных базах больниц, полученных непосредственно от пациентов или поставщиков медицинских услуг в ходе наблюдательных исследований, и из других источников информации, генерируемой пациентом вне клинических условий (например, устройства мониторинга на дому, носимые технологии, фитнес-трекеры), а также в реестрах и регистрах.

Помимо своей основной роли в оказании медицинской помощи, возмещении расходов, оценке и улучшении состояния здоровья, данные РКП служат еще более широкому кругу целей. Они могут поддерживать планирование здравоохранения и административные операции системы здравоохранения, отчетность по качеству медицинского обслуживания, деятельность по повышению качества и управлению затратами, связь непосредственно с пациентом или поставщиком медицинских услуг, управление самообслуживанием пациентов, а также эпидемиологические исследования и исследования в области здравоохранения. Кроме того, данные рутинной практики могут играть важную роль в разработке более эффективных клинических исследований, например, путем выявления потенциальных исследовательских центров для РКИ.

Доказательства, полученные путем анализа данных РКП (RWE) – это доказательства, полученные посредством применения определенных методов исследований, обработки и анализа к данным РКП, собранным из различных источников. Для регуляторных целей доказательства, полученные путем анализа данных РКП, можно определить как клинические доказательства потенциальных преимуществ или рисков медицинского продукта, полученные в результате анализа

данных РКИ. Исследования данных РКИ направлены на то, чтобы предоставить ряд доказательств, дополняющих данные РКИ.

РКИ – это хорошо зарекомендовавшая себя методология сбора надежных доказательств безопасности и эффективности медицинских вмешательств. В РКИ используются рандомизация, заслепление, строгие критерии включения и исключения пациентов. Однако, популяции, включенные в РКИ, могут существенно отличаться от тех, которые встречаются в повседневной практике. Строгие критерии включения и исключения могут исключить большинство пациентов, наблюдаемых в рутинной медицинской практике (например, в РКИ не включают пациентов моложе 18 и старше 65 лет, пациентов, имеющих сопутствующие патологии, принимающие препараты определённых групп, беременных и кормящих женщины), а часто используемые суррогатные конечные точки не удовлетворяют интерес научного сообщества и систем возмещения затрат, поэтому исследования РКИ дают возможность получить интересующую исследователей информацию в более разнообразных клинических условиях [51; 52]. Исследования РКИ являются источником ряда дополнительных доказательств. В то время как РКИ предоставляют доказательства действенности, исследования РКИ являются источником доказательств о терапевтической эффективности в реальных условиях [8–14].

Данные исследований РКИ информируют клиницистов о том, как осуществляется вмешательство за пределами узких рамок исследовательской среды, предоставляя важную информацию о долгосрочной безопасности и эффективности препарата в более широких популяциях, его экономических показателях, а также могут являться источником сравнительной оценки эффективности с другими методами лечения.

Помимо информирования системы здравоохранения, страховых компаний, врачей и пациентов, данные РКИ и доказательства, выводы, полученные на основании этих данных имеют огромный потенциал на каждой из стадий разработки фармацевтических продуктов, – с самых ранних стадий определения

потенциальной мишени и вплоть до пострегистрационного наблюдения, а также изучения системы здравоохранения [6; 53–55].

Так, в период с января по февраль 2020 года центр по изучению проблем здравоохранения Deloitte провел опрос руководителей 17 фармацевтических компаний, касающийся возможности реализации проектов в области данных РКИ в их организациях [5]. Анкета включала вопросы текущего и перспективного использования данных и доказательств РКИ в области инвестиций, стратегического развития/партнёрства, исследований и разработок. Основные выводы, полученные в результате опроса демонстрируют, что Руководители высшего звена:

- уже рассматривают данные и доказательства РКИ как важный элемент стратегического развития;

- осознают место данных и доказательств РКИ в качестве важной инновации в таких областях как: регуляторные требования и нормативная документация, контроль качества оказания медицинской/лекарственной помощи;

- ожидают снижения как финансовых затрат на РКИ, так и вероятности установления неэффективности/небезопасности медицинских технологий в ходе РКИ за счет использования данных и доказательств РКИ при планировании;

- ожидают создания надежных облачных платформ с широкими возможностями, включая приложения для персонализации лечения;

- иницируют проекты с целью доступа к данным РКИ.

С совершенствованием методологических подходов, применяемых к исследованиям РКИ, наряду с увеличением доступности более качественных, более крупных массивов данных растет важность результатов этих исследований, и наблюдается все больший и больший интерес как со стороны индустрии, так и со стороны системы здравоохранения. Если в 2019 году доказательства, полученные путем анализа данных РКИ, занимали третье место в рейтинге трендов развития здравоохранения по данным ISPOR, то в 2020 году данные и доказательства РКИ занимают уже лидирующую позицию, играя значимую роль в принятии решений, касающихся сектора здравоохранения [56]. Именно поэтому регуляторных

агентства многих стран разработали/разрабатывают руководства по правильному сбору данных РКП, их анализу, а также дальнейшему использованию, в том числе при взаимодействии с регуляторным органом в целях регистрации или расширения регистрационного профиля продуктов. Ценность данных РКП была признана многими регулируемыми органами и агентствами по оценке медицинских технологий, в том числе, управлением по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) [10; 33; 34; 57], Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) [4; 19; 58], Национальным институтом здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании (United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [59].

Таким образом, исследования РКП являются ключевой тенденции развития системы здравоохранения в целом, а также подходов к получению социально и фармакоэпидемиологических и клинико-и фармакоэкономических характеристик заболеваний и их паттернов терапии, имея при этом определенные преимущества и недостатки, к которым, например, можно отнести следующее:

- качество сбора информации может быть ниже, чем в РКИ;
- выявленные различия между группами пациентов, получающими ту или иную терапию, могут быть связаны с различными характеристиками популяций пациентов, организации системы здравоохранения, приверженности к терапии и т.д.;
- часто отсутствует валидация конечных точек, несмотря на вводимые статистические поправки, некоторые из кофаундинг-факторов исключить невозможно;
- существует высокий риск потери данных; данные, получаемые в РКП, рекомендуется рассматривать как гипотезогенерирующие.

Однако в то же время, в отличие от РКИ, в большинстве исследований РКП нет четко ограниченных популяций пациентов, жесткой схемы процедур и контроля за ними, ограниченных протоколом размеров выборки и длительности наблюдения за пациентами. Данные, полученные в РКП (регистры, страховые записи, электронные

медицинские записи, наблюдательные исследования, опросники качества жизни и др.), являются отражением реальной практики ведения пациентов.

Разнообразие источников данных РКИ велико, причем каждый из источников имеет свои сильные стороны и подходит для определенных исследовательских целей. Так, например, электронные медицинские записи и регистры являются бесценным источником информации о терапевтических паттернах, клинических характеристиках пациентов, тогда как из баз возмещения затрат / страховых баз данных можно получить больше информации о пациентском пути, использованных медицинских ресурсах и т. д. [60].

Ответы на определённые исследовательские вопросы не могут быть получены при использовании только одного источника информации. Поэтому в настоящий момент разрабатываются и используются новые подходы: например, связывание различных источников данных (включая национальные регистры смертности), что дает более полную картину о терапевтических паттернах и пути пациента; или усиление данных за счет использования дополнительной вводной информации (например, за счет контроля медицинских записей, а также добавления локально собранной информации об исходах, сообщаемых пациентами); кроме того, возможно создание сетей данных для ответов на исследовательские вопросы, на которые ни одна индивидуальная база данных ответа дать не может [60].

При этом каждый из источников данных РКИ, использованных в исследовании, должен отвечать следующим критериями: данные должны быть доступны (что включает в себя наличие достаточного количества пациентов, возможность быстрого и время- и финансовоприемлемого доступа), релевантны (что означает наличие репрезентативной выборки пациентов и необходимой глубины собираемых параметров, а также соответствие используемых методологических подходов задачам исследования) и надежны (то есть процесс сбора данных точен, а собранные данные верифицируются и валидируются) [61].

Кроме того, появляются новые подходы, совмещающие определенным образом оба типа исследований, например, рандомизированные исследования,

основанные на данных, собираемых в регистрах (registry-based randomized clinical trials, RRCT) [15–18]. К основным преимуществам данного типа исследования можно отнести следующее: рандомизация пациентов в регистре сочетает в себе методы проспективного РКИ и крупномасштабного клинического регистра; исследования на базе регистров менее избирательны, что приводит к быстрому набору пациентов, предоставляют возможность очень длительного наблюдения; недорогие и достаточно простые дизайны являются наиболее сильными сторонами данного типа исследований; регистры могут быть использованы для идентификации пациентов, рандомизации, сбора исходных значений параметров, оценки конечных точек.

Итак, исследования РКП становятся все более важными элементами системы здравоохранения для разработки новых терапевтических подходов, всестороннего анализа существующих паттернов терапии, подтверждения эффективности лечения в клинической практике. В то время как РКИ являются «золотым стандартом» для оценки безопасности и эффективности новых терапевтических агентов, наличие строгих критериев включения и исключения означает, что исследуемые популяции часто не репрезентативны и не могут быть гарантированно экстраполированы на популяции пациентов в рутинной клинической практике [62].

1.1.2 Методы сбора и анализа данных реальной клинической практики

Данные РКП могут быть собраны и проанализированы множеством разных путей. Данные РКП делятся на первичные и вторичные в зависимости от подхода, используемом при их получении: при активном сборе данных они носят название первичные, при анализе уже существующих – вторичные.

Источников данных также множество: страховые базы данных, электронные медицинские записи/карты, регистры, опросники, наблюдательные исследования, исследование эффективности в условиях реальной клинической практики (прагматические исследования) и др. (Рисунок 1.1).

Двумя основными источниками данных РКП в медицинских исследованиях США и Европы являются электронные медицинские карты (ЭМК) и данные о

страховых выплатах. ЭМК можно рассматривать как более «медицинский» компонент информации о здоровье пациентов. Они содержат данные о диагнозах, обследованиях и лечении, задокументированные медицинской организацией.

Данные ЭМК пациента от конкретной медицинской организации не всегда включают информацию, собранную другими медицинскими организациями. Например, больница, которую посетил пациент, может не иметь доступа к предыдущей информации ЭМК пациента, поскольку эти записи могут находиться в отдельных репозиториях, уникальных для каждой медицинской организации.



Рисунок 1.1 – Типы и дизайны проводимых исследований, источников данных и генерируемых доказательств [54]

Между тем, данные о заявках на возмещение страховых выплат представляют собой более «административную» часть истории болезни пациента. Они возникают в результате взаимодействия между поставщиком и плательщиком и могут включать в себя документацию, которая была представлена, одобрена или переведена для оплаты. Из-за первоначального намерения, связанного с выставлением счетов, данный тип данных может быть ограничен информацией, подтверждающей возмещение.

Массивы данных РКИ часто относятся к категории «больших» данных, требующих многостороннего анализа нескольких источников для предоставления

более полной картины. Например, может потребоваться связать воедино информацию о клинических исходах (из электронных медицинских карт), данных о выдаче лекарств (из баз данных аптек) и страховых выплат (из административных баз данных), чтобы определить, является ли конкретный вариант лечения эффективным и доступным [63]

Существует несколько подходов, доступных исследователям, с рядом фундаментальных элементов дизайна исследований, которые могут объединяться для получения доказательств с необходимой достоверностью. Они включают в себя элементы, связанные с назначением лечения и отбором группы сравнения, использованием проспективных и ретроспективных моделей наблюдения, а также выбором аналитических и статистических методов.

Неинтервенционные проекты позволяют проследить естественную связь между воздействием и интересующими исходами. Эти исследования могут проводиться проспективно или ретроспективно, причем оба типа имеют свои преимущества и ограничения. Проспективные проекты следуют за субъектами во времени и хорошо подходят для сбора данных РКИ, при котором исследователи нуждаются в большей определенности относительно временной взаимосвязи между воздействием, исходными переменными и исходами. При данном типе исследований гипотеза и конечные точки должны быть сформулированы с самого начала исследования, основываясь на которых, как и в случае стандартных РКИ, рассчитываются длительность наблюдения и количество включенные пациенты. При данном подходе исследователи ограничены определенной выборкой участвующих субъектов, что, с одной стороны, может ограничить потенциал для дальнейших ретроспективных анализов полученного пула данных, а с другой стороны, повысить уверенность в результатах самого проспективного исследования относительно исходно сформулированной гипотезы [62; 64; 65].

Ретроспективные проекты, с другой стороны, часто опираются на существующие базы данных, используемые в общественном здравоохранении, для научных исследований или ведения пациентов больничными системами. В отличие от проспективных проектов, ретроспективные подходы применяются для анализа

периода наблюдения, который уже завершён [63]. Эта особенность делает ретроспективные исследования подходящими, когда требуются более длительные периоды наблюдения. Они также, как правило, менее затратные и быстрее проводятся. Валидность данных и доказательств РКП, полученных путем ретроспективного анализа вторичных данных зависит от предварительно сформулированного плана анализа, статистических методов, объема выборки, достоверности и репрезентативности используемых данных, а также воспроизводимости результатов в различных базах данных [66–68].

Наконец, исследователям необходимо выбирать из множества аналитических методов, которые направлены на контроль известных и неизвестных различий в исходных характеристиках между группами лечения. В то время как наблюдательные исследования (как проспективные, так и ретроспективные) имеют определенные ограничения, новые подходы к исследованиям используют порой более сложные аналитические методы сопоставления, стратификации, взвешивания и/или многомерных регрессионных моделей. Используемые методы могут устранить некоторые потенциальные ошибки, присущие нерандомизированным исследованиям, и потенциально повысить применимость результатов этих исследований в нормативном контексте. Уменьшение погрешности измерений, увеличение мощности, корректный подбор конечных точек, моделирование и прогнозирование, понимание и нивелирование влияния определенных ограничений баз данных на достоверность выводов (например, путаница из-за изменений обработки, произошедших в ходе исследования) также будут неотъемлемой частью выбора соответствующих аналитических методов [69–72]

Взаимодействие всех этих элементов и потребности в определенных данных и доказательствах будут диктовать общий тип дизайна исследования. Существует множество различных факторов, определяющих конкретные проектные решения в рамках отдельных программ исследований РКП. Дизайн, гипотеза, конечные точки исследования РКП зависят от клинических или нормативных/регуляторных целей,

терапевтической области, страны, доступных источников данных, а также целей и задач инициаторов проведения исследования.

Таким образом, проводя исследования РКП, исследователи (врачи, система здравоохранения, индустрия) выходят за рамки традиционных РКИ, которые все еще считаются «золотым» стандартом научных исследований. При этом либо используются и анализируются уже существующие медицинские и страховые базы данных, реестры и регистры пациентов с определенным заболеванием, либо проводятся проспективные неинтервенционные исследования, включая инновационные подходы, такие как моделирование и реплицирование возможных исходов запланированных, идущих и завершенных РКИ [71; 73–76].

1.1.3 Клиническое и регуляторное значение данных реальной клинической практики

Одним из основных преимуществ данных РКП является то, что они могут дополнять данные РКИ, то есть могут являться комплементарным источником информации, обладающим высокой внешней валидностью.

Данные и доказательства РКП имеют множество применений в научно-исследовательской и практической работе. Они предоставляют ценную информацию об эффективности лечения в реальных условиях среди различных групп населения. Данные РКП могут быть собраны впервые (первичные данные) для каких-либо исследовательских, клинических, регуляторных целей, например, проспективные неинтервенционные исследования, опросники пациентов, или получены в ходе анализа вторичных данных, например, ЭМК, существующих регистров, страховых баз данных.

Некоторые из основных применений данных и доказательств, полученных из РКП, представлены ниже [5; 6; 25–28; 77; 12; 13; 19–24] (Рисунок 1.2):

1. Разработка лекарств. Разработка лекарств – сложный процесс, в котором безопасность и эффективность стоят на первом месте. Данные РКП могут использоваться для изучения природы заболевания, существующей клинической практики, эпидемиологии. Информация, полученная из РКП, способствует более

грамотному, подходящему под потребности конкретной нозологии, планированию дизайна РКП, обнаружению и сегментации пациентов, может являться источником генерации гипотез для дальнейшей валидации (например, в случае сбора геномных данных, биомаркеров), а также основой для приоритизации целей и задач системы здравоохранения, бизнес-целей фармацевтических компаний. Кроме того, данные РКП уже сейчас могут использоваться в качестве частичной замены группы сравнения, то есть выступать в качестве внешней/исторической контрольной группы [78].



Рисунок 1.2 – Существующие модели применения данных и доказательств РКП регуляторными органами при оценке и финансировании медицинской помощи, а также врачами и пациентами при принятии терапевтических решений [12; 89; 90]

2. Инновационные типы исследований: рандомизированные исследования, основанные на данных, собираемых в регистрах (registry-based randomized clinical trials, RRCT) [18; 79], использование в качестве группы контроля/сравнения подобранной в соответствии с критериями включения/исключения когорты пациентов из РКП (например, в случаях, когда получение пациентами плацебо является неэтичным) [80; 81], моделирование и реплицирование исходов запланированных, идущих и завершенных РКП соответственно [71; 73–76].

3. Результаты анализа данных РКП могут играть значимую роль в одном из таких современных направлений исследований, как имплементационные

исследования / наука, целью которых, как правило, является сокращение существующего разрыва между результатами РКИ и эффективностью технологии / подхода / лекарственного препарата, показываемой в условиях реальной практики, то есть «трансляция знаний и результатов» и их успешная имплементация в реальных клинических условиях для большой популяции пациентов [84–88].

4. Данные РКИ являются базой соглашений и моделей вывода лекарственных препаратов на рынок, основанных на добавленной ценности, -ценностно-ориентированный подход инновационных моделей лекарственного обеспечения (“value-based contracts”).

5. Фармакоэкономический анализ, оценка медицинских технологий, схемы возмещения / реимбурсация. Данные и доказательства, полученные из РКИ, могут быть использованы в различных типах фармакоэкономического анализа. При этом в фармакоэкономические анализы могут быть включены локальные демографические показатели, данные по распространенности и заболеваемости, применяемые методы терапии и соотношение между используемыми лекарственными препаратами, более того, помимо эффективности, фармакоэкономические анализы могут учитывать качество жизни пациентов, данные абсентеизма и презентеизма, и многие другие показатели, которые могут быть получены только в исследованиях РКИ.

6. Данные РКИ все чаще могут использоваться для регистрации лекарственных препаратов, при расширении показаний, при адаптивных путях рассмотрение фармацевтического продукта или медицинской технологии [1–3; 89; 90].

7. Фармаконадзор. Классический и наиболее ранний подход к использованию данных, полученных в РКИ.

Таким образом, данные реальных клинических исследований предоставляют важную информацию, которая может дополнить или расширить информацию, полученную в РКИ. Фактические данные и доказательства РКИ могут как генерировать гипотезы, требующие дальнейшего изучения в РКИ, так и давать ответы на некоторые исследовательские вопросы, которые не могут быть разрешены с помощью РКИ.

Достаточно давно данные РКП собирались с целью мониторинга фармакобезопасности, например, ЕМА использовало данные регистра и страховых баз Дании и Великобритании 2001–2011 гг. для оценки риска лактацидоза в случае приема метформина пациентами с нарушением функции почек [91]. Вследствие чего соответствующее противопоказание было добавлено в инструкции по медицинскому применению (ИМП). В США Управлением по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) в 2008 году была инициирована программа для сбора данных фармакобезопасности, в ходе которой оценивали данные 223 миллионов резидентов США с целью мониторинга безопасности одобренных препаратов [92].

С улучшением дизайна исследований, методологическими достижениями и инновационным развитием источников данных спектр исследований РКП продолжает расширяться, и все чаще в научном сообществе обсуждается использование данных РКП не только как источника дополнительной, комплементарной, порой стратегически направляющей, информации, но и при регистрации лекарственных препаратов и медицинских технологий. Введение в 2016 году документа «21st century cures act» обязало создать определенное руководство для оценки данных РКП для регуляторных целей (одобрение новых показаний и удовлетворение требований после одобрения) [92]. А в декабре 2018 FDA сделало первый шаг в этом направлении, выпустив первое руководство по программам РКП [33], которое обозначило некоторые цели и вопросы, которые необходимо решить, например, как данные РКП будут использоваться для принятия регистрационных решений, при рассмотрении дизайна наблюдательных и рандомизированных интервенционных исследований, стандартов данных для подачи в регуляторные органы, нормативных вопросов, связанных с использованием электронных источников данных и т. д. Затем в мае 2019 года последовал фактический проект руководства для подачи досье с использованием данных РКП и доказательств, полученных путем анализа данных РКП [57]. В 2020 году FDA объявило о специальной программе грантов для разработки подходов использования данных РКП в принятии регуляторных решений (RFA-FD-20-020).

Целями данной инициативы являлись усиление и масштабирование генерации данных путем связи РКИ и РКП, применение новых статистических подходов для разработки концепции гибридных моделей РКИ, включающих данные из источников РКП, усовершенствование стандартов и методологий генерации данных и доказательств РКП, а также трансформирование неструктурированных и структурированных источников данных РКП (Transforming Real-world evidence with Unstructured and Structured data to advance Tailored therapy, TRUST) [32]. В то же время Управление по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (UK's Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) выпускает черновой вариант руководства опять же по использованию данных и доказательств РКП в клинических исследованиях [30].

Тем временем, ЕМА также обращает свое внимание к данным и доказательствам, полученным в условиях РКП. В статье, опубликованной в журнале *Clinical Pharmacology & Therapeutics* в октябре 2019 года, официальные лица ЕМА, отметили озабоченность по поводу того, что «принятие методологий, не относящихся к РКИ, равносильно снижению качества доказательств, потому что эти методы подвержены несметному количеству необнаруженных или необнаруживаемых ошибок» [93].

Однако, несмотря на множество обсуждений важности тестирования и валидации, критериев, которым должны удовлетворять данные, полученные в РКП и подаваемые в регуляторные органы, а также отсутствие регламентирующих документов, за последние несколько лет было, как минимум, 6 примеров, когда данные, полученные в РКП, сыграли ключевую роль при рассмотрении подач ЕМА [94].

ЕМА принимает данные РКП, «где имеющиеся доказательства эффективности требуют контекстуализации», или когда имеется неопределенность в отношении «долгосрочной безопасности и эффективности», – сообщили три высокопоставленных должностных лица ЕМА [95]. По словам авторов, Элисон Кейв, Ксавьера Курца и Питера Арлетта, которые работают в отделе фармаконадзора и эпидемиологии ЕМА, данные РКП сыграли решающую роль в

поддержке первоначального нормативного решения или обязательств по постмаркетинговым наблюдениям. ЕМА использовало данные РКП для одобрений в тех случаях, когда было необходимо обеспечить «безопасный и ранний доступ к перспективным лекарственным препаратам для пациентов с ограниченными вариантами текущей терапии» [95]. Однако даже в европейских странах после единого одобрения ЕМА уровень использования и принятия данных РКП и доступа к медицинской технологии/лекарственному препарату различается между странами в зависимости от стадии разработки препарата или медицинской технологии, типа организации системы страхования, подходов медицинского сообщества [12]. В нескольких странах данные и доказательства РКП могут использоваться при определенных условиях и типах нозологии в целях оценки медицинских технологий и реимбурсации на основании специально разработанных подходов к валидности и достоверности источников данных [96–98], страховые компании США могут использовать данные эпидемиологии для оценки доли пациентов, которые наиболее вероятно обратятся за терапией, а в Канаде принимаются все релевантные данные, включая РКП, для демонстрации эффективности и безопасности без ограничений, связанных с дизайнами исследований [92; 99].

Наш анализ подач регистрационных досье, поданных с 2017 по март 2020 г. в FDA, ЕМА, TGA (The Therapeutic Goods Administration, Австралийская Администрация лекарственных средств, Управление по контролю товаров медицинского назначения) и Министерство здравоохранения Канады (Health Canada, HC), показал, что использование данных РКП значительно увеличилось в 2018 г. и 2019 г. по сравнению с 2017 г., что является следствием повышения приемлемости этого типа данных регуляторными агентствами. Так, 44% всех подач содержали какой-то тип данных РКП (55% – из исследований, основанных на регистрах). В около 10% всех одобрений доказательства, полученные на основании РКП, служили основными данными, играя важную роль при оценке эффективности и безопасности. В ряде случаев (от 5% (TGA) до 10% (ЕМА)) одобрений данные РКП использовались как внешняя контрольная группа. В некоторых случаях (от 1% (TGA) до 5% (HC)) одобрений источниками доказательств эффективности/безопасности служили

программы благотворительно-испытательного использования / программы расширенного доступа или другие доступные данные [100–103].

Кроме того, данные РКП могут служить дополнительными доказательствами, и быть частью обязательств по генерации данных после одобрения.

Данные РКП подавались как дополнительные доказательства (сверх регистрационного досье) для подтверждения профиля эффективности/безопасности, использовались в качестве эпидемиологической информации в приблизительно половине досье всех одобренных ЕМА продуктов (эпидемиология-стандартная часть ЕРАР). Ниже представлена схемы потенциальной роли данных, полученных в РКП, в принятии регуляторных решений (Рисунок 1.3).

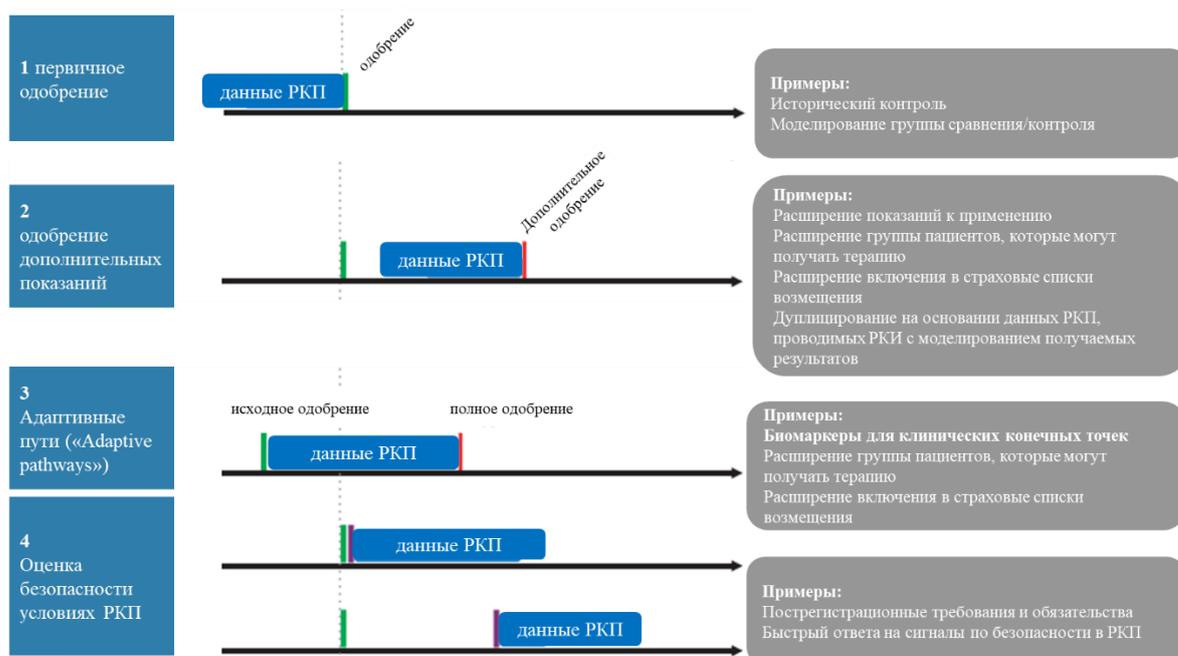


Рисунок 1.3 – Схемы потенциальной роли данных, полученных в РКП, в принятии регуляторных решений при одобрении, одобрении дополнительных показаний, при использовании в адаптивных путях принятия решения, а также при оценки безопасности в условиях РКП [74; 75; 80; 104]

Помимо достаточно хорошо изученных подходов использования РКП (Рисунки 1.2 и 1.3) [104], например, пострегистрационные требования и обязательства по сбору и мониторингу сигналов безопасности, подбор внешней группы сравнения из имеющегося пула данных при проведении регистрационного

РКИ [26; 80], использование данных РКП для подачи досье для расширения показаний или группы пациентов, которые могут получать данный тип терапии; сейчас активно изучаются абсолютно новые стратегии использования данных РКП, например, реплицирования идущих долгосрочных РКИ на основании имеющихся данных и характеристик пациентов в источниках РКП с последующим моделированием полученных результатов [73–76].

Кроме того, ЕМА инициировало пилотный проект по изучению и поддержке использования адаптивных и ускоренных путей рассмотрение лекарственных препаратов (Рисунок 1.4). Так, первоначальная условная регистрационная лицензия выдается для возможности назначения препарата ограниченной группе пациентов с высоким уровнем неудовлетворенных медицинских потребностей на основе данных биомаркеров или небольших клинических испытаний. Затем, для получения полного одобрения, от спонсора/компании, подающего/ей досье, требуется собрать дополнительные данные для подтверждения терапевтической эффективности и безопасности [58; 105–107]. Одним из способов предоставления таких дополнительных данных является неинтервенционное наблюдение и мониторинг пациентов, получающих препарат в течение периода условной авторизации, например, в регистре или другой системе/источнике данных РКП.

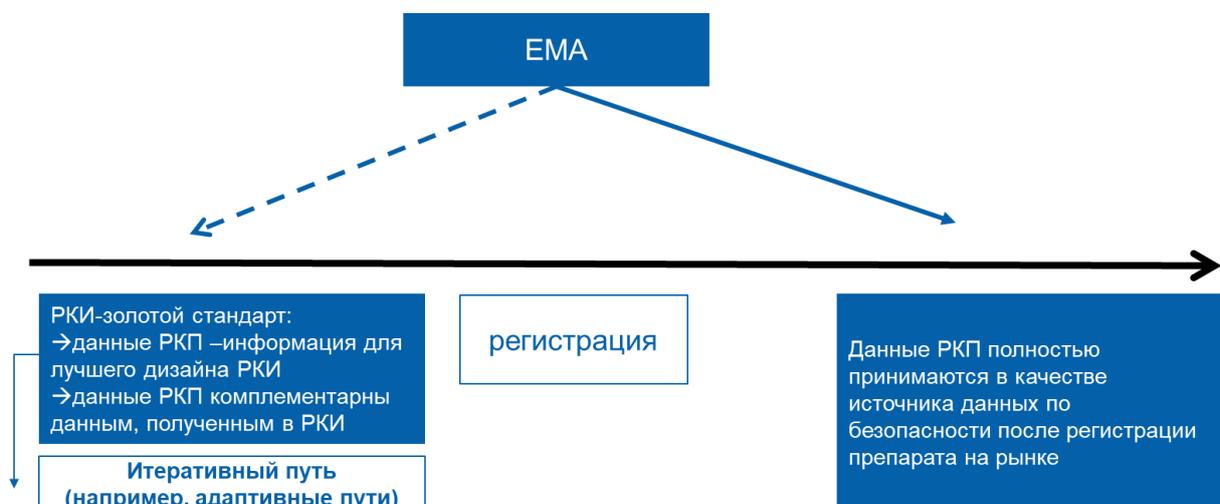


Рисунок 1.4 – ЕМА использует и принимает анализ данных РКП для постмаркетинговых целей. На этапе предварительного утверждения ЕМА стимулирует использование данных РКП в качестве дополнения к традиционным

РКИ. Недавно было реализовано несколько инструментов для реализации этой стратегии, например, пилотная схема адаптивных и ускоренных путей рассмотрение лекарственных препаратов

Определенным прорывом в области использования данных РКИ стал 2020 год, когда ЕМА опубликовало аналитический материал, содержащий прогноз до 2025 года, который предусматривает использование РКИ при принятии решений в качестве одной из своих целей [108]. Например, в настоящий момент на рассмотрении находится руководство по исследованиям, основанным на пациентских регистрах. Документ будет включать как рекомендации по планированию, проведению, анализу данных, полученных в таком типе исследований, так и юридические и регуляторные требования к ним [31]. В августе 2020 года ЕМА начало поиск организаций, способных разработать и поддерживать сеть электронных баз данных в масштабах Европейского Союза (ЕС), а также платформу для анализа данных систем здравоохранения [35]. Инициатива «Data Analysis And Real-World Interrogation Network (DARWIN)» разрабатывается в настоящий момент в соответствии с рекомендацией рабочей группы ЕМА по большим данным [36–38]. Проект направлен на объединение различных баз данных РКИ, представленных на территории Европы, в единую безопасную сеть. Предполагаемый старт инициативы состоится в 2023 году, DARWIN позволит регулирующим органам использовать возможности больших данных при принятии решений на протяжении всего жизненного цикла продукта. Это будет включать следующие возможности:

- направление разработок фармацевтических продуктов путем выявления неудовлетворенных медицинских потребностей, исторического контроля, демографических параметров населения и выбора баз данных для последующих долгосрочных исследований;

- поддержка регистрации новых лекарственных средств, выступая в качестве дополнительного/комплементарного к данным РКИ источника данных как для первоначальной регистрации, так и для расширения показаний;

- мониторинг эффективности и безопасности лекарственных средств в РКИ.

Подобные платформы уже используются в других странах, например, система Sentinel в США [109], Канадская сеть наблюдательных исследований (Canadian Network for Observational Drug Effect Studies, CNODES) Министерства здравоохранения Канады [110] и международное некоммерческое сотрудничество в области науки о данных в области здравоохранения и информатики (international not-for-profit Observational Health Data Sciences and Informatics collaboration, OHDSI) [111]. Однако эти платформы не могут применяться в контексте ЕС из-за особенностей ландшафта данных и систем здравоохранения, структуры доступа к данным, регуляторной базы и законов о защите персональных данных.

Исходно DARWIN будет направлен на различные источники/базы данных РКИ (такие как регистры, реестры, страховые записи, электронные медицинские записи/карты) и в основном будет использоваться регулирующими органами ЕС в области обращения лекарственных средств. Однако планируется, что проект будет развиваться, и в него войдут другие типы «больших» данных, а в будущем DARWIN также будет использоваться агентствами по оценке медицинских технологий, страховыми структурами и другими организациями системы здравоохранения государственного сектора [35].

1.3.4. Фармакоэпидемиологические исследования: определения, классификация, методы

Фармакоэпидемиология применяет эпидемиологические концепции в разрезе клинической фармакологии. Эта дисциплина появилась в 1960-х годах, и с тех пор были разработаны различные методы и методики для сбора и анализа данных о лекарственных препаратах [317]. В современном понимании область фармакоэпидемиологии является неотъемлемой частью области данных и доказательств РКИ. Главная задача обзора фармакоэпидемиологических исследований – выявить пользу и потенциальный риск приема лекарственных средств, а также выделить наиболее эффективные препараты.

Фармакоэпидемиологические исследования (pharmacoepidemiology studies) изучают с помощью эпидемиологических методов эффективность и

безопасность лекарственных средств в условиях РКП на уровне популяции или больших групп пациентов, способствуя рациональному и экономически приемлемому применению наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов. Фармакоэпидемиология является основной дисциплиной, которая изучает сравнительную эффективность (comparative effectiveness research) лекарственных средств, используя строгие методы для сравнения результатов двух или нескольких терапевтических альтернатив. Кроме того, фармакоэпидемиологические исследования позволяют определить затраченные финансовые средства на лечение заболевания, поэтому их результаты можно использовать для дальнейшего анализа в клинико-экономических (фармакоэкономических) исследованиях.

Фармакоэпидемиологические методы могут относиться как к неинтервенционным («случай – контроль», когортные, «экологические»), соответственно к ним применяются правила Надлежащей практики фармакоэпидемиологических исследований (GPP), так и к интервенционным (РКИ), к которым применяются требования Надлежащей клинической практики (GCP). По источнику получаемой информации и дизайну фармакоэпидемиологические исследования можно разделить на две основные категории: описательные и аналитические (рисунок. 1.5).



Рисунок 1.5 – Различные подходы к классификации фармакоэпидемиологических исследований

Граймс, Д. А. и Шульц, К. Ф. дают определение описательным исследованиям (descriptive studies), как исследованиям, описывающим

закономерности возникновения заболеваний в зависимости от таких переменных, как характеристики пациента, сопутствующие факторы, место, время и т.д. Они часто являются первым шагом или первоначальным гипотезогенерирующим исследованием новой темы, события, заболевания или состояния. Отчеты о случаях, о сериях случаев, перекрестные исследования, эпидемиологические исследования для оценки распространенности и заболеваемости могут быть отнесены к описательной категории исследований. Хотя описательные исследования могут выявить корреляции между переменными или между воздействием и исходными переменными, они не могут установить причинно-следственную связь. В описательных исследованиях нет группы сравнения (контрольной), а также не используются методы инференциальной статистики. Однако они могут предложить гипотезы, которые могут быть проверены в аналитических наблюдательных исследованиях [318].

Сферы использования описательных исследований в фармакоэпидемиологии представлены на рисунке 1.6.

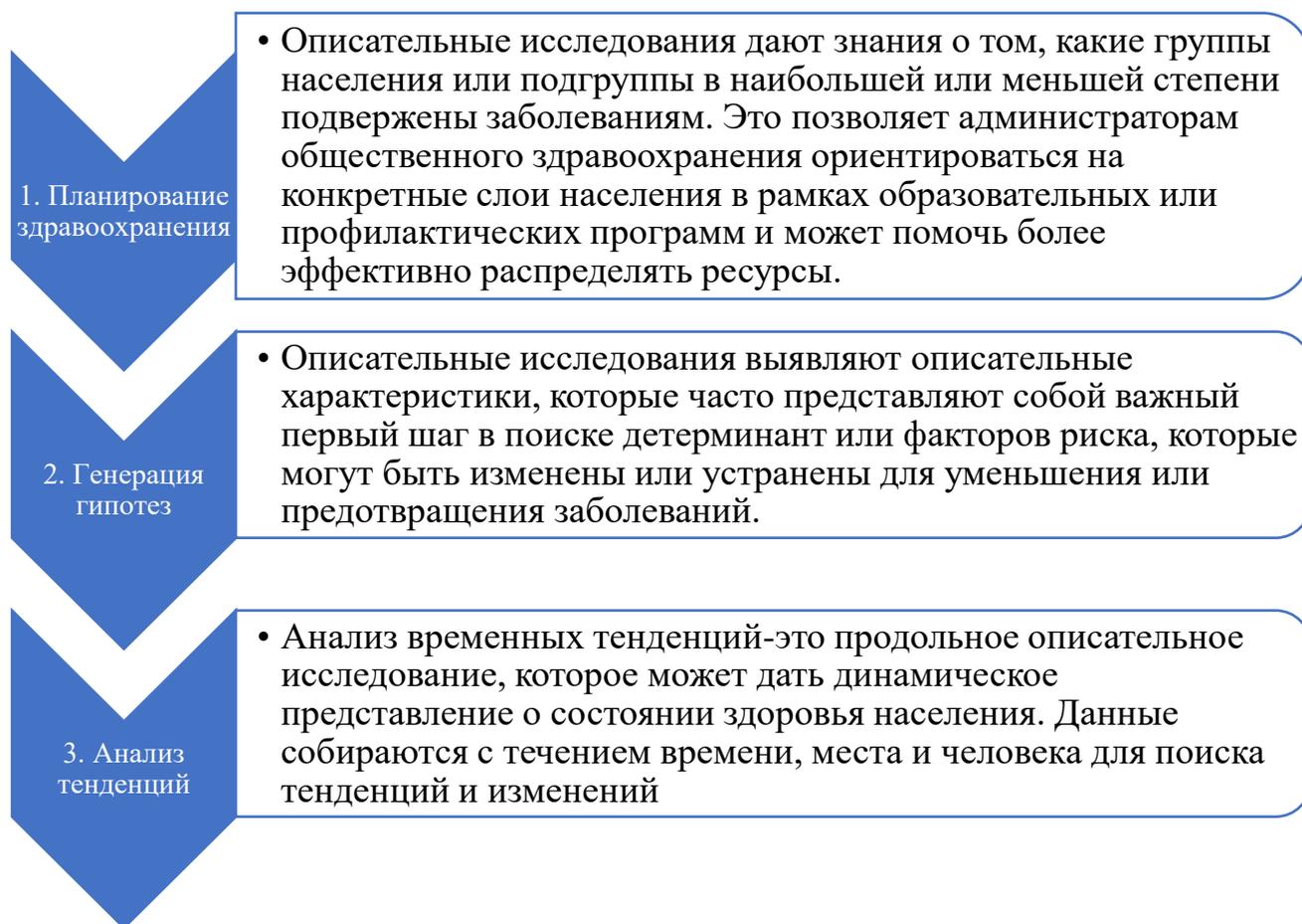


Рисунок 1.6 – Использование описательных исследований

В руководстве по написанию отчетов о случаях заболевания Р. Рисон дает характеристику следующему такому методу фармакоэпидемиологических исследований как описание случая (case report), который представляет собой описание одного клинического случая или отчет о случае заболевания. Это подробный отчет о симптомах, признаках, диагностике, лечении и последующем наблюдении за отдельным пациентом. По методике автора отчеты о случаях обычно описывают необычное или новое событие и, как таковое, остаются одним из краеугольных камней медицинского прогресса и предоставляют много новых идей в медицине [319].

Исследование серии случаев (case series) Галанкин Т.Л. описывает как группу отчетов о случаях, в которых участвовали пациенты, которым проводилось аналогичное лечение. Отчеты о случаях и серии случаев обычно содержат демографическую информацию о пациентах, например, возраст, пол, этническое

происхождение. Когда включена информация о более чем трех пациентах, серия случаев считается систематическим исследованием, направленным на получение обобщаемых знаний, и поэтому требуется представление такого исследования в этический комитет [320].

Экологические исследования в фармакоэпидемиологии или экологическая эпидемиология, как отмечает в своем исследовании Greenland, S., расширяет круг проблем за счет включения биологических, физических или химических факторов, которые могут быть связаны с особенностями здоровья и заболеваемостью населения. В целом экологическая эпидемиология является скорее наблюдательной, чем экспериментальной наукой. Ее основная цель заключается в выявлении факторов риска, которые могут быть предотвращены или снижены, с тем чтобы предотвратить или снизить риск будущих заболеваний и способствовать улучшению популяционного здоровья. По мнению автора, экологические исследования изучают корреляцию между заболеванием и предполагаемым воздействием в больших группах населения/популяциях. Наблюдаемые ассоциации могут оказаться основой при планировании дальнейших исследований. Также, Greenland, S. считает, что ряд достижений способствовал увеличению числа экологических исследований, включая разработку систем эпидемиологического надзора, усовершенствование баз данных о воздействии на окружающую среду и расширение доступности сложных инструментов, таких как географические информационные системы. Ценность экологических исследований может возрасти по мере совершенствования методов оценки воздействия [321].

В статье Белоусова Д.Ю. и Чеберды А.Е. аналитические исследования (analytical studies) включают два типа исследований: неинтервенционные («случай – контроль», когортные) и интервенционные исследования (РКИ). Аналитические исследования сравнивают группу воздействия с контрольной и, как правило, планируются с целью проверки какой-либо гипотезы. Аналитические исследования ставят своей целью связать данные о потреблении лекарственных средств с социально-значимыми показателями, такими как заболеваемость, смертность, а также с безопасностью – развитие нежелательных реакций (определить

соотношение польза – риск), результаты лечения и качество медицинской помощи с тем, чтобы определить, является ли лекарственная терапия рациональной [323].

Аронсон С. М. в статье об эпидемиологии описывает понятие и характеристики исследования «случай – контроль» (case control studies), которые, по его мнению, предназначены для того, чтобы помочь определить, связано ли воздействие с исходом (т.е. с заболеванием или состоянием, представляющим интерес). Теоретически подход к планированию исследования «случай-контроль» автор описывает следующим образом: определяются пациенты с интересующим событием, то есть «случаи» (группа, о которой известно, что у пациентов ее составляющих есть определенный исход) и пациенты без событий (группа, о которой известно, у пациентов в нее входящих нет интересующего нас исхода); затем необходимо проанализировать, какие субъекты в каждой группе подвергались определенному типу воздействия, сравнивая частоту воздействия в группе пациентов с контрольной группой [324]. По определению, исследование «случай – контроль», как отмечает Аронсон С.М., всегда ретроспективно, потому что оно начинается с результата, а затем прослеживается в обратной последовательности к воздействию. Когда субъекты зачисляются в свои соответствующие группы, исходы уже известны. Тот факт, что чаще используются ранее собранные данные, делает этот тип исследований «ретроспективными» [324]. Несмотря на то, что исследования типа «случай-контроль» могут считаться менее ценными, они являются эффективным способом выявления связи между воздействием и результатом. Иногда они являются единственным этичным способом установления связи. Если внимательно подходить к определениям, выбору случаев контроля и снижению вероятности предвзятости, исследования типа «случай-контроль» могут являться ценным источником информации [324].

Таблица 1.1 – Преимущества и недостатки исследований «случай-контроль»:

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> – быстрое получение результатов; – минимальное финансирование; 	<ul style="list-style-type: none"> – Не является подходом изучения эпидемиологических показателей;

<ul style="list-style-type: none"> – возможно проведение в случае редких заболеваний; – возможно исследование нескольких воздействий. 	<ul style="list-style-type: none"> – Велика вероятность систематических ошибок; – Ретроспективная природа исследования – В случае нередких заболеваний возможно получение только отношения шансов, но не отношение рисков
---	--

Когортные исследования (cohort studies). В руководстве Европейской сети центров фармакоэпидемиологии и фармаконадзора (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance, ENCePP) по методологическим стандартам в фармакоэпидемиологии когортные исследования обычно используются для изучения использования, эффективности и безопасности лекарственных средств. В данных исследованиях идентифицируют группу населения (когорту), подверженную риску интересующего исхода, и следуют за ними в течение определенного заданного времени, чтобы по заранее определенному плану исследования оценить, например, возникновение интересующего события [325]. Основные преимущества когортного исследования, выделенные в руководстве ENCePP, это возможность рассчитать непосредственно интерпретируемые показатели заболеваемости и исследовать несколько исходов для данного воздействия. Недостатками являются необходимость большого объема выборки и, возможно, длительная продолжительность исследования для изучения редких событий, хотя использование существующих баз данных электронных медицинских карт позволяет ретроспективно анализировать большие когорты [325].

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) – особый тип когортных исследований. В области фармакоэпидемиологии РКИ являются лучшим способом оценить эффекты вмешательства за счет снижения вероятности систематических ошибок. Ключевыми свойствами РКИ Торгерсон Д. Дж., Робертс С. считают следующие характеристики:

- заранее спланированный эксперимент, обеспечивающий внутреннюю валидность;

- случайное распределение между группами / рандомизация, снижающая вероятность систематической ошибки отбора и ошибки при распределении в группы;
- ослепление, которое позволяет избежать систематической ошибки наблюдателя (хотя некоторые РКИ не ослеплены);
- формальный расчет размера выборки для обеспечения приемлемой мощности исследования;
- минимизация пропущенных данных и систематический сбор результатов для предотвращения искажения информации [326].

Брэдфорд Хилл перечисляет несколько критериев, повышающих уверенность в том, что связь является причинно-следственной (Таблица 1.2 для этих критериев применительно к медицинским наукам). Он утверждает, что экспериментальная природа дизайнов исследований является основным способом оценки наличия причинно-следственной связи [327].

Таблица 1.2 – Критерии Брэдфорда Хилла для причинно-следственной связи применительно к медицинским наукам [327]

Сила ассоциации	Чем сильнее связь, тем более вероятно, что эффект является причинно-следственным
Постоянство	Воспроизводимость
Специфичность	Конкретное воздействие приводит к конкретному результату
Распределение во времени/временной фактор	Воздействие должно предшествовать результату
Биологический градиент	Зависимость доза–реакция; чем больше воздействие, тем больше эффект
Правдоподобие	Соответствует научному пониманию
Согласованность	Согласуется с другими теориями
Эксперимент	Результат может быть изменен, улучшен или отменен с помощью эксперимента – «здесь может быть выявлена самая сильная поддержка причинно-следственной связи».

При этом РКИ имеют ограничения, в частности, касающиеся ограниченной внешней валидности. Другие ограничения РКИ включают ограничения по длительности наблюдения и размерам выборки. Длительность и/или большие выборки приводят к увеличению затрат на проведение, сокращение же длительности исследования и размеров выборки может привести к недостаточной мощности исследования для оценки эффекта лечения и (чаще всего) редких исходов, связанных с безопасностью [328].

В 60-х годах прошлого века было появилось новое направление в фармакоэпидемиологии – исследования использования лекарственных средств («drug utilization studies», ИИЛС). ИИЛС включают изучение и анализ назначений, распределения и использования лекарственных препаратов в условиях РКИ, а также исследование всего комплекса факторов, оказывающих влияние на применение лекарственных средств в обществе, в т.ч. нефармакологических (социальных, поведенческих, экономических и т.д.) [329].

Принято выделять несколько видов ИИЛС, предусматривающих различные цели, задачи и методологию проведения: анализ практики использования лекарственных средств (drug utilization review), программа оптимизации использования лекарственных средств (drug utilization review program), обзор потребления лекарственных средств (survey of drug usage/consumption). ИИЛС, в частности, анализы практики использования лекарственных средств – это непрерывный, систематический процесс, предназначенный для поддержания надлежащего и эффективного использования лекарств. Он включает в себя всесторонний обзор лекарственных средств пациента и истории болезни до, во время и после назначения, чтобы попытаться достичь принятия надлежащих терапевтических решений и наилучших исходов для пациентов [330].

ИИЛС определяется как санкционированный, структурированный, постоянный обзор назначения, выдачи и использования лекарственных средств. ИИЛС включает в себя анализ назначений лекарственных средств по заранее определенным критериям, которые приводят к изменениям в лекарственной

терапии, когда эти критерии не соблюдаются. Данный тип исследований включает в себя всесторонний анализ данных о назначениях и получении для обеспечения принятия решений, гарантирующих наилучшие исходы терапии [329].

ИИЛС классифицируется по трем категориям:

- проспективная оценка лекарственной терапии до получения лекарственных средств пациентом;
- одновременный – постоянный мониторинг лекарственной терапии в течение курса лечения;
- ретроспективный анализ – обзор лекарственной терапии после того, как пациент получил ЛС [331].

Американское общество фармацевтов системы здравоохранения (American Society Of Health-System Pharmacists, ASHP) в настоящее время поддерживает номенклатурную оценку использования лекарственных средств, основная задача которой состоит в улучшении пациентских исходов за счет постоянной оценки и оптимизации назначений лекарственных средств (Medication Use Evaluation, MUE) [332]. Национальный комитет по обеспечению качества (National Committee for Quality Assurance, NCQA) в настоящее время называет этот процесс Управлением использованием фармацевтических препаратов с определенными принципами (National Committee for Quality Assurance. NCQA Health Plan Accreditation, 2009. Available at www.ncqa.org). При этом, например, спонсорам Medicare Part D следует использовать эффективные одновременные и ретроспективные программы по анализу практики использования и оптимизации использования лекарственных средств [333].

С помощью ИИЛС анализируется потребления лекарственных средств (затраты, количество упаковок лекарственных средств, выписанные рецептов, и т.д.) на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение, область, государство), такие данные как количество рецептов, первый рецепт для конкретного пациента, повторный рецепт, стоимость лекарства по конкретному рецепту. Для оценки потребления лекарственных средств используется разработанная в 1975 г и стандартизированная единица измерения Defined daily

dose (DDD), которая с 1981 г. рекомендуется Европейским отделением ВОЗ для проведения международных сравнительных фармакоэкономических исследований (<https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>).

Таким образом, можно заключить, что ИИЛС является эффективным фармакоэпидемиологическим методом анализа потребления препаратов для оказания помощи в рамках систем здравоохранения в понимании, интерпретации, оценке и совершенствовании назначения, приема и использования лекарственных средств.

Подводя итоги обзора литературы по фармакоэпидемиологии, необходимо отметить, что фармакоэпидемиология, является относительно недавно появившейся областью знаний и развившейся на грани двух наук (эпидемиологии и клинической фармакологии), в современном видении может быть отнесена к области данных и доказательств РКП. Выделяют два основных типа фармакоэпидемиологических исследований: описательные и аналитические. Описательные исследования описывают закономерности назначения лекарственных средств и выявляют проблемы, заслуживающие более детального изучения, являясь гипотезогенерирующими по своей природе. Аналитические исследования используются для тестирования гипотез, установления причинно-следственных связей и т.д. При этом отдельного внимания заслуживает относительно недавно появившийся тип фармакоэпидемиологических исследований, -ИИЛС, которые находят все большее применение в современной системе здравоохранения.

1.2 Псориаз

1.2.1 Патогенез заболевания, классификация, диагностика

Псориаз (происходит от греческого слова psora, что означает «зуд») был впервые определен как кожное заболевание в 1841 году [112]. Псориаз представляет собой иммуноопосредованное, хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим

значением в развитии генетических факторов, поражающее в основном кожу и характеризующееся различными клиническими особенностями.

Причины псориаза остаются неясными, однако существует множество потенциальных факторов риска; наличие семейного анамнеза (генетический компонент), травмы, повреждения кожи, наличие в анамнезе каких-либо заболеваний кожи, курение, ожирение, прием определенных препаратов, например, β -блокаторов, препаратов лития [113–115].

В ряде проведенных исследований было показано, что у около 35% пациентов, страдающих псориазом, один или более членов семьи также имели это заболевание. Исследования риска возникновения/развития псориаза в течение жизни показало, что риск составляет 4% для людей без семейного анамнеза псориаза, 28% – когда один из родителей страдает заболеванием, и 68% – когда оба родителя страдают псориазом [116]. Близнецовые исследования также демонстрируют повышенный риск; так, уровень конкордантности составил от 35% до 72% для монозиготных близнецов и от 15% до 23% для дизиготных (гетерозиготных) близнецов; в других исследованиях были получены другие значения, хотя ни одно из них не показало 100% соответствия, что позволяет сделать вывод о наличии дополнительных факторов риска развития псориаза [117–122].

Дерматологические проявления псориаза разнообразны; обыкновенный псориаз также называют вульгарным псориазом или псориазом бляшечного типа, он является наиболее распространенным типом и составляет около 90% всех случаев псориаза. Другие типы включают псориаз сгибательных поверхностей (обратный псориаз или псориаз обратного типа, инверсный псориаз), каплевидный псориаз, пустулезный псориаз (генерализованный Цумбуша, пальмовый пустулезный псориаз (ППП) и континуальный акродерматит Аллопо), эритродермический псориаз (псориатическая эритродермия), экссудативный псориаз, себорейный псориаз [41; 113; 123–126].

Классические клинические проявления вульгарного псориаза: резко очерченные, эритематозные, зудящие бляшки, покрытые серебристо-белыми

чешуйками. Бляшки могут сливаться и покрывать большие участки кожи. Наиболее часто встречающиеся места локализации вульгарного псориаза включают туловище, разгибательные поверхности конечностей и волосистую часть головы [127].

Псориаз – заболевание динамическое; морфологические изменения сопровождают эволюцию новообразованного поражения в развитую бляшку, которая может медленно увеличиваться (активные поражения, имеющие большую часть гистологических особенностей вновь образованных поражений) или оставаться статичными (стабильные поражения, сохраняющие морфологию продвинутой стадии) [128], то есть в зависимости от состояния выделяют псориаз в прогрессирующей стадии, в стационарной стадии и псориаз в стадии регресса.

Псориаз обычно поражает кожу, но может также поражать суставы и быть связанным с рядом сопутствующих заболеваний, т. к. воспаление не ограничивается псориатической кожей и влияет на различные органы и системы органов. То есть псориаз является системным заболеванием. Среди пациентов с псориазом отмечается повышенная распространенность сопутствующих состояний, включая хронические и острые ССЗ [129], метаболический синдром, ожирение [130–133], и ПсА [134]. Клинически ПсА проявляется олигоартикулярным или полиартикулярным дактилитом и энтезитом. Полиартикулярный вариант часто связан с поражением ногтей.

Отличительным признаком псориаза является стойкое воспаление, которое приводит к неконтролируемой пролиферации кератиноцитов и дисфункциональной дифференцировке. Гистология псориатической бляшки показывает акантоз (эпидермальную гиперплазию), который покрывает воспалительные инфильтраты, состоящие из дермальных дендритных клеток, макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов. Неоваскуляризация также является важной особенностью псориаза.

За развитие и поддержание псориатического воспаления ответственны нарушения врожденного и адаптивного кожного иммунного ответа [135]. Активация врожденной иммунной системы, управляемая эндогенными сигналами

опасности и цитокинами, обычно сосуществует с сохранением аутовоспалительного процесса у одних пациентов и управляемыми Т-клетками аутоиммунными реакциями у других. Таким образом, псориаз проявляет черты аутоиммунного заболевания на воспалительном фоне, причем оба механизма перекрывают и усиливают друг друга [136].

Основные клинические проявления псориаза находятся в самом внешнем слое кожи, который состоит из кератиноцитов. Однако развитие псориатической бляшки не ограничивается воспалением в эпидермальном слое, а формируется взаимодействием кератиноцитов с различными типами клеток (клетками врожденного и адаптивного иммунного ответа, сосудистой сетью), охватывающими дермальным слой кожи.

Существует множество методов оценки тяжести псориаза [137], например, с помощью оценки степени и тяжести клинических кожных проявлений (по индексу PASI (Psoriasis Area and Severity Index, индекс площади и тяжести псориатических поражений)) и/или площади пораженной поверхности тела (BSA (Body Surface Area, Площадь Поверхности Тела)) [138].

Диапазон изменений PASI от 0 до 72, при этом чем выше значение, тем тяжелее степень псориаза. PASI рассчитывается для четырех областей (голова, туловище, руки, ноги), для каждой из которых оценивают площадь, эритему, инфильтрацию и шелушение, оценка производится специалистом здравоохранения [139; 140]. Согласно российским клиническим рекомендациям тяжелая степень заболевания ставится при PASI больше 20 [141].

Оценка эффектов псориаза на качество жизни (QoL, Quality of Life, Качество жизни) осуществляется с помощью множества опросников, включая многофункциональные инструменты, например, такие как краткий опросник оценки общего состояния здоровья, состоящий из 12 вопросов, SF-12 (Short Form Health Survey-12, краткий опросник оценки общего состояния здоровья, состоящий из 12 вопросов)) и специфичные для дерматологических заболеваний инструменты такие как, например, Skindex и индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях (DLQI, Dermatology Life Quality Index) [137; 139; 142; 143].

Также имеются специфичные для псориаза инструменты оценки качества жизни, например, PDI (Psoriasis Disability Index) [143].

Хотя использование многофункциональных инструментов может позволить сравнить влияние псориаза на качество жизни с другими заболеваниями, более специфичные инструменты дают более точные и применимые к псориазу результаты. DLQI является наиболее часто используемым в дерматологии специфичным опросником [144], диапазон получаемых значений от 0 (нет влияния на качество жизни) до 30 (качество жизни значительно ухудшилось) [145].

В настоящий момент наблюдается возросший интерес к влиянию псориаза на качество жизни [146], это объясняется тем, что более низкие показатели качества жизни более точно могут предсказать социальную нагрузку заболевания по сравнению с клинической тяжестью заболевания [147–149]. Однако при принятии клинических решений основным ориентиром в большей степени остается тяжесть заболевания, нежели влияние заболевания на качество жизни [138].

При этом значение PASI отдельно не учитывает, например, локализацию псориазных бляшек на видимых или невидимых областях, так же как и влияние проявлений псориаза на психофизическое состояние в целом. Напротив, DLQI оценивает эффекты псориаза на качество жизни и общее психоэмоциональное благополучие [138].

Уровень корреляции значений индекса PASI и DLQI сильно варьирует от исследования к исследованию, однако был показан значительный уровень корреляции между отдельными компонентами PASI, например, расположением бляшек на видимых областях тела, и ухудшением качества жизни пациентов [139; 150].

1.2.2 Эпидемиология (распространенность и заболеваемость)

Распространенность псориаза во всем мире оценивается примерно в 2–3% [151]. Анализ литературных источников показал, что распространенность псориаза у детей колеблется от 0% (Тайвань) до 2,1% (Италия), а у взрослых – от 0,91% (США) до 8,5% (Норвегия). Сообщается, что у детей заболеваемость псориазом в

США составляет 40,8 случаев на 100 000 человек. У взрослых она варьирует от 78,9 случаев на 100 000 человек (США) до 230 случаев на 100 000 человек (Италия). Эти данные свидетельствуют о том, что частота возникновения псориаза варьирует в зависимости от возраста и географического региона, причем псориаз чаще встречается в странах, более удаленных от экватора [152].

В региональном масштабе встречаемость заболевания среди населения варьирует от 0,11% в Восточной Азии до 1,58% (от 0,50% до 5,73%) в Австралии и 1,52% (от 0,87% до 2,74%) в Западной Европе.

По данным Rosa Parisi (2020), распространенность псориаза в разных странах существенно различается. Самые высокие показатели заболеваемости псориазом в Австралии (1,88%, 0,59–6,10%), Норвегии (1,86%, 0,94–3,97%), Израиле (1,81%, 0,83–4,44%) и Дании (1,79%, 0,91–3,61%). Распространенность псориаза в странах Восточной Азии была намного ниже, а Тайвань является страной с самой низкой распространенностью в мире (0,05%; 0,02–0,16%) [153].

Псориаз чаще встречается у взрослых, чем у детей. Распространенность псориаза у детей колеблется от 0,02% в Восточной Азии до 0,22% в Австралии и 0,21% в Западной Европе. У взрослых заболеваемость варьирует от 0,14% в Восточной Азии до 1,99% в Австралии. Другими регионами с заболеваемостью выше 1% являются Западная Европа (1,92%), Центральная Европа (1,83%), Северная Америка (1,50%) и южная часть Латинской Америки (1,10%). Вульгарный псориаз реже встречается в тропических странах и у лиц со смуглой кожей [154]. Распространенность псориаза у афроамериканцев составляет 1,3% по сравнению с 2,5% у представителей белой расы [152].

Согласно статистическому сборнику департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России заболеваемость псориазом в целом по РФ в расчете на 100 тысяч населения составляет 64,6 пациента на 2017 год [39; 40], распространенность псориаза в 2018 году составляет 242,4 заболевания на 100 тысяч населения; а заболеваемость – уже 66,5 на 100 тысяч населения [41].

Учитывая тесную связь псориаза с возрастом, распространенность псориаза отличалась в разных странах из-за различий в возрастных структурах регионов и стран. Странами с наибольшим количеством взрослых с поставленным диагнозом псориаз являются США (3,4 млн), Индия (2,9 млн), Китай (2,3 млн), Германия (1,5 млн.), Бразилия (1,2 млн), Франция (1,0 млн) и Великобритания (1,0 млн). По проведенным оценкам, в 2017 году во всем мире псориазом болели 29,5 миллиона взрослых, что соответствует распространенности в течение жизни 0,59% взрослого населения во всем мире.

Кроме того, согласно результатам анализа GBD («The Global Burden Of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study», «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска») [42; 43], в 2017 году псориаз по всему миру стал причиной 0,22% потерь лет жизни, скорректированных на инвалидность (Disability Adjusted Life Years, DALYs [44]), или 5,6 млн DALY.

Таким образом, псориаз поражает 2–4% населения, показатели распространенности зависят от возраста, географического положения и генетического фона. Исследования распространенности и заболеваемости псориазом способствуют лучшему пониманию бремени болезни. Необходимы дальнейшие исследования для решения существующих проблем в понимании эпидемиологии псориаза и тенденций заболеваемости с течением времени.

1.2.3 Подходы к терапии, использование ресурсов здравоохранения

Как и в случае с другими иммуноопосредованными комплексными заболеваниями, не существует лекарственных препаратов или методов терапии, которые позволили бы полностью излечить от псориаза, доступное лечение является симптоматическим.

Всего 426 молекулы, находящиеся на различных стадиях изучения, разработки, применения (по состоянию на 16 октября 2020 г.) [155] (Рисунок 1.7).



Рисунок 1.7 – Стадии исследований и соотношение доли молекул, находящихся на различных стадиях клинической разработки по показанию «псориаз», октябрь 2020, Cortellis [155]

Классические методы лечения включают в себя местные методы лечения (смягчающие средства, местные кортикостероиды, наружные средства, содержащие салициловую кислоту, для уменьшения интенсивности шелушения аналоги метаболитов витамина D), используемые при псориазе легкой и средней степени тяжести до фотохимиотерапии (ПУВА), фототерапии УФА/УФВ или системной терапии, предназначенной для случаев средней и тяжелой степени. Среди системной терапии в качестве первой линии лечения часто используется антагонист фолиевой кислоты метотрексат, который обладает иммунодепрессивной, цитостатической и противовоспалительной активностью и является довольно недорогим. Однако классическая терапия не полностью удовлетворяет потребности пациентов, особенно в самых тяжелых случаях. В последнее десятилетие лучшее понимание иммунопатогенеза заболеваний было успешно воплощено в новых лекарствах, известных как «генно-инженерные биологические препараты» [156; 157].

УФ-фототерапия – это распространенный метод лечения псориаза, основанный на облучении ультрафиолетовым (УФ) светом, который улучшает состояние кожи [158]. УФ-фототерапия обычно проводится последовательно, в

зависимости от типа ультрафиолетовой терапии 2–4 раза в неделю, 15–35 процедур в течение курса. УФ-свет, используемый в фототерапии, можно разделить на УФА и УФВ по их длинам волн (320–400 нм и 280–320 нм соответственно). Используются как широкополосные (280–320 нм), так и узкополосные (309–313 нм) УФ-процедуры. При распространенных высыпаниях, – псориазе средней и тяжелой степени тяжести, –рекомендуется назначать методы средневолновой фототерапии (УФВ / узкополосная средневолновая УФВ-311) и методы ПУВА [159–164].

В качестве системных препаратов используют метотрексат, ацитретин и циклоспорин. Метотрексат ингибирует синтез фолата, который необходим для синтеза ДНК и РНК, и таким образом влияет в основном на быстро делящиеся клетки [165]. Он появился на рынке в 1950-х годах и был первым системным средством, используемым для лечения псориаза.

Циклоспорин – это иммунодепрессант, который снижает активность Т-клеток. Циклоспорин нельзя применять в течение длительного периода времени из-за его кумулятивной нефротоксичности. Циклоспорин рекомендовано использовать для лечения обострений псориаза, после ремиссии его следует заменить на другие методы лечения [166]. Также сообщается о том, что циклоспорин может увеличить риск развития рака кожи у пациентов, использующих УФ-фототерапию [167; 168].

Ацитретин – это пероральный ретиноид, который действует на ядерные факторы транскрипции через ретиноидные рецепторы и уменьшает пролиферацию кератиноцитов. Ацитретин обладает высокой тератогенной активностью. Он может применяться в комбинации с УФ-фототерапией, при этом снижаются дозы ацитретина, приводит к уменьшению проявлений побочных эффектов этого лекарственного вещества.

При отсутствии клинического эффекта от применения системных методов терапии (включая циклоспорин, ацитретин, метотрексат и ПУВА-терапию) либо в случаях непереносимости или наличия противопоказаний, пациентам со среднетяжелым и тяжелым псориазом (после прохождения необходимых

исследований и отсутствии противопоказаний) рекомендуются селективные иммунодепрессанты (ингибитор фосфодиэстеразы-4 апремиласт, ингибитор Янускиназ (JAK) тофацитиниб), а также иммунодепрессанты, являющиеся генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по способу производства, – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ингибиторы интерлейкина (IL, ИЛ) [41] (схематичное изображение существующих терапевтических подходов представлено на рисунке 1.8).



Рисунок 1.8 – Терапия псориаза в зависимости от тяжести клинических проявлений

Санаторно-курортное лечение рекомендуется проводить в регрессирующую стадию заболевания, а также в период ремиссии [41].

Эффективность в отношении изменений состояния кожи и качества жизни может зависеть от таких факторов, как наличие сопутствующих заболеваний [169–172], длительность заболевания [173], локализация бляшек [174–176] и сопутствующая терапия с применением препаратов для местного лечения псориаза [150; 177; 178]. Более глубокое осознание важности этих факторов поможет врачам повысить эффективность терапии и привести ее в соответствие с ожиданиями пациентов.

1.2.4 Обзор данных реальной клинической практики (международные и российские)

Существует достаточно много полученных в последние годы путем анализа различных баз данных, а также проспективного планирования и генерации, данных РКИ терапии псориаза в странах Европы, США, Канады, Азиатского региона. Дизайны исследований РКИ и подходы к анализу данных в области псориаза отличаются разнообразием и полнотой охвата, так, при анализе используются многие существующие регистры заболевания, являющиеся бесценным источником данных [179–181], анализируются страховые базы данных и ЭМК, также проводятся опросы пациентов и врачей [182], организуются исследования «поперечного среза», неинтервенционные проспективные исследования, проспективные когортные исследования, прагматические исследования и др. В результате данных исследований можно получить информацию об эпидемиологии заболевания, паттернах терапии, эффективности, безопасности как для каждого препарата, так и в сравнительном контексте, данные об использовании ресурсов системы здравоохранения, бремени болезни, а также о непрямой нагрузке, связанной с заболеванием.

В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании ЭМК, включавшем 82621 взрослых пациентов с псориазом [183], которые посещали дерматологические клиники в США в период 1 сентября 2014 г. – 1 сентября 2015 г., оценивали эффективность проводимой терапии по мнению пациентов,

анализировали терапевтические паттерны (длительность, переключение, прекращение терапии), а также использование ресурсов здравоохранения, включая частоту и сложность визитов, стоимость терапии. Оценка эффективности лечения самими пациентами была исследована на 2200 пациентах. Доля пациентов, ответивших «полностью согласны» на вопрос о том, было ли их лечение эффективным, была самой высокой для биопрепаратов (73%), а также среди наиболее приверженных терапии пациентов (55%). У пациентов, получавших системную монотерапию, реже производилось переключение (смена) терапии по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию. Среди наиболее частых причин прекращения приема биопрепаратов были потеря эффективности и побочные эффекты. Среди 28754 пациентов с псориазом более высокая тяжесть заболевания была ассоциирована с повышенным использованием ресурсов здравоохранения (увеличение частоты и сложности посещений врачей). Интересно, что при сравнении групп лечения ($n = 10454$), использование ресурсов здравоохранения было самым высоким в случае фототерапии. Годовые затраты на лекарственные препараты были выше для биопрепаратов (21977 долларов), чем для пероральных системных препаратов (3413 долларов) [183].

В Чешской Республике были получены интересные данные о паттернах терапии псориаза, присущих странам Восточной Европы: в среднем до получения/назначения биологической терапии пациент с псориазом получает около 5 различным лекарственных препаратов в течение более чем трех лет, всего около 1,5% пациентов с псориазом получают биологическую терапию [184]

Помимо исследований, направленных на изучение общих паттернов терапии псориаза, эпидемиологии и анализа затрат, проводимых на базах существующих регистров заболевания, реестров препаратов, ЭМК, страховых баз учета, было проведено/проводится множество исследований для изучения эффективности и безопасности конкретных лекарственных препаратов в условиях РКП, либо также путем ретроспективного анализа существующих баз данных, либо путем организации проспективных неинтервенционных исследований. Например, безопасность и эффективность апремиласта были многократно исследованы в

европейских странах [185–187], в 2019 году [188] были описаны данные РКИ терапии апремиластом у японских пациентов с псориазом. Были получены данные обо всех пациентах, получавших апремилласт в университетской больнице Куруме в период с мая 2017 года по июнь 2018 года. Эффективность анализировали с помощью индексов PASI50, PASI75 и PASI90; безопасность лекарственных препаратов оценивалась по количеству сообщенных нежелательных явлений (НЯ). 33,3% пациентов достигли PASI75/90; 32% пациентов прекратили прием апремиласта к моменту концу изучения. О серьезных НЯ не сообщалось; наиболее частой причиной отмены апремиласта была первичная или вторичная неэффективность.

Также в 2019 году были представлены результаты оценки эффективности метотрексата в условиях РКИ, полученные на базе неинтервенционного регистра пациентов с псориазом «SDNTT» (Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies, NCT01706692) [189]. 18% всех пациентов достигли PASI 75 через 12 недель терапии, и только 6% достигли полной ремиссии (PASI 100), что значительно меньше, чем уровень ответа на терапию, показанный в РКИ [189; 190]

Одноцентровое исследование [191] было проведено для оценки в реальной практике эффективности секукинумаба до 104 недели лечения хронического бляшечного псориаза умеренной и тяжелой степени, включая поражение кожи головы и ладонно-подошвенной области. Из 83 включенных пациентов у 94% имелись поражения кожи головы, у 25,3% – поражение ладонно-подошвенной области и у 43,9% – поражение суставов. На 16-й неделе PASI75/PASI90/PASI100 достигался в 83,8/70,0/46,3% пациентов соответственно. Через 104 недели наблюдалось значительное улучшение качества жизни. Наилучший результат был достигнут в группе пациентов без ПсА, ранее не получавших биологической терапии.

Промежуточный анализ проспективного неинтервенционного исследования, направленного на оценку эффективности секукинумаба и влияния на качество жизни пациентов с активным ПсА в Германии, показал улучшение среднего абсолютного значения PASI с 8,1 (n = 211, 32,9%) до 1,2 на 52-й неделе (n = 147,

22,9%). К 52-й неделе более половины пациентов (51 из 94) достигли 100% снижения (PASI 100) проявления кожных симптомов. Среднее количество болезненных суставов уменьшилось с 7,6 (n = 436; 68,0%) / 3,9 (n = 437; 68,2%) до 3,0 (n = 241; 37,6%) / 0,7 (n = 242; 37,8%) на 52-й неделе [192]. В 2020 году был проведен мета-анализ 43 исследований РКП секукиумаба [193]. Другое гуманизированное моноклональное антитело к цитокину ИЛ-17А, иксекизумаб, также многократно доказало свою эффективность в условиях РКП в исследованиях с различными типами дизайнов, более того анализ базы IBM Watson Health MarketScan® показал некоторые сравнительные преимущества относительно ингибиторов ФНО- α [194–197]. Аналогично существует множество данных по эффективности в РКП препаратов, мишенью которых является ФНО- α , а также их биосимиляров [198]. Особенностью псориаза является то, что из-за разнообразия существующих терапевтических подходов, а также препаратов, направленных на одну мишень или на один биохимический каскад, было проведено большое количество сравнительных исследований РКП, например, ретроспективные исследования сравнения секукиумаба и устекиумаба [199], иксекизумаба и устекиумаба [200], проспективное когортное исследование на базе регистра для сравнения вероятности сохранения терапии адалимумабом, устекиумабом и секукиумабом [181].

Кроме того, планирование исследование в условиях РКП позволяет наблюдать за пациентами в течение достаточно продолжительного периода времени [201] и оценивать параметры, связанные с качеством жизни, удовлетворенностью терапии, влиянием на продуктивность и работоспособность, что особенно важно при терапии псориаза.

Российские данные РКП ведения пациентов с псориазом весьма ограничены. Анализ всех существующих баз данных и публикаций с помощью искусственного интеллекта «Causaly» с ключевыми словами «RWE Data», «Psoriasis», «Russian Federation» показал лимитированное количество исследований [45], одним из которых, последним и наиболее релевантным, является работа, которая легла в основу данной диссертации [46; 47]. Исследование направлено на столь актуальные

и мало изученные вопросы как современные модели лечения псориаза и влияние псориаза, его тяжести и сопутствующих патологий на качество жизни и производительность труда среди пациентов, которым показана системная терапия псориаза в России. Практика лечения больных псориазом в России в основном базировалась на топической терапии (в 60% случаев) и комбинированной терапии с традиционными системными и топическими препаратами (у 33% пациентов). Биологические препараты на момент проведения назначались лишь очень небольшой доле пациентов (2%).

1.2.5 Международные данные по оценке клинического бремени заболевания (смертность, качество жизни, сопутствующие патологии)

В настоящее время признано, что у пациентов с псориазом сопутствующие системные патологии встречаются значительно чаще, чем в целом по популяции, помимо сопутствующих заболеваний, пациенты страдают от клинических проявлений псориаза, что сказывается на их качестве жизни, социальном статусе и психоэмоциональном состоянии.

По данным С. Е. М. Griffith (2018), из выборки, состоящей из 3821 участников, 105 (3%) имели ССЗ, 624 (16%) страдали ПсА, 248 (7%) – ожирением, 186 (5%) – СД 2-го типа и 539 (14%) – депрессией. Распространенность соматических (кроме СД 2-го типа) и психологических сопутствующих заболеваний увеличивалась с увеличением тяжести псориаза [202]. Так, метаболический синдром, атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов с псориазом встречаются в 2 раза чаще, чем у людей без псориаза [131]. В ряде крупных исследований была показана более высокая распространенность СД 2-го типа и ССЗ у пациентов с псориазом [132, 133].

Существуют различные мнения относительно вклада псориаза как независимого фактора риска ССЗ; однако установлено, что псориаз увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта и смерти из-за ССЗ [203]

У 7–42% пациентов с псориазом развивается ПсА, наиболее реальным является значение 30% [131, 204]. При этом считается, что около 15% пациентов с псориазом имеют недиагностированный ПсА [205].

Помимо повышенного риска кардиометаболических заболеваний, псориаз связан с более высокой распространенностью желудочно-кишечных заболеваний и хронических заболеваний почек. Локусы восприимчивости, общие для псориаза и воспалительного заболевания кишечника, подтверждают эту связь, в частности, в отношении болезни Крона [206; 207].

Кроме того, псориаз тесно взаимосвязан с ухудшением эмоционального, социального, трудового и физического функционирования пациентов [208]. У пациентов с псориазом выше риск развития депрессии, тревожности, появления суицидальных мыслей [131; 182; 209].

Более низкий уровень удовлетворенности жизни приводит к снижению качеству жизни и более высокому значению распространенности депрессивных симптомов [210].

Распространенность депрессии среди пациентов с псориазом варьирует от 16,5% до 32% [182; 209]. Высокая распространенность депрессивных симптомов наблюдается среди большинства дерматологических заболеваний, однако у пациентов с псориазом регистрируются наихудшие значения, более того, около 7,2% думали о суициде [131]. Было показано, что контроль проявлений псориаза ассоциирован с улучшением психологического состояния пациентов [211].

Во множестве проведенных исследований было показано, симптомы псориаза, такие как боль, зуд, шелушение, доставляют значительный физический дискомфорт [212; 213]. Тяжесть зуда и боли негативно отражается как на физическом, так и на ментальном компонентах здоровья [213]. С 2003 по 2011 г. Национальный Фонд Псориаза США проводил опрос (N = 5604) пациентов с псориазом, более 80% опрошенных сообщили, что псориаз влияет на их физическое и социальное здоровье [212].

Более того, в исследовании, выполненном методом «поперечного среза», наличие и степень клинических проявлений увеличивались по мере увеличения тяжести псориаза [214].

Пациенты с тяжелой формой псориаза с большей вероятностью страдали от зуда тяжелой/средней степени по сравнению с пациентами средней или легкой

формы псориаза (72,7%, 54,6% и 6,4% соответственно; $p < 0,05$), от средней/тяжелой степени боли по сравнению с пациентами средней или легкой формы псориаза (36,4%, 20,8% и 2,15% соответственно; $p < 0,05$), средней/тяжелой степени шелушения по сравнению с пациентами средней или легкой формы псориаза (81,8%, 68,6% и 7,3% соответственно; $p < 0,05$). Пациенты со среднетяжелым и тяжелым псориазом показали наименьшее значение качества жизни по шкале Европейского опросника оценки качества жизни (EuroQol-5 Dimensions, EQ-5D) (0,47 и 0,88 vs 0,95 при легкой форме псориаза, $p < 0,05$), а также значительно большее снижение продуктивности, больше пропущенного рабочего времени (абсентеизм) и снижение работоспособности при присутствии на рабочем месте (презентеизм) [214].

Исследование 323 пациентов со средней и тяжелой формами хронического бляшечного псориаза, наблюдавшихся в 17 дерматологических клиниках Италии, показало, что наличие псориаза усиливало злость и раздражимость почти у 50% включенных в исследование пациентов [215].

Аспекты жизни, затрагиваемые и лимитируемые заболеванием, включают широкий спектр активностей: от выбора одежды (57%) и социальных взаимодействий (43%) до личной гигиены (31%). Заболевание воспринимается самими пациентами как нечто необъяснимое, неизлечимое и неконтролируемое [215].

Результаты исследования, проведенного в США, говорят о том, что 82,9% пациентов часто или всегда испытывают необходимость прикрытия/закрытия областей кожи, пораженных псориазом, а 74,3% пациентов сообщали, что псориаз, как минимум, часто влияет на их уровень уверенности в себе [216]. Медиана по шкале EQ-5D была на 13% ниже среди пациентов с псориазом по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) [216].

Более того, тяжелая форма псориаза оказывала большее влияние [217] на качество жизни, чем легкая форма (среднее значение индекса качества жизни при дерматологических заболеваниях (Dermatology Life Quality Index, DLQI) 8,5 vs 6,4; $p = 0,002$) [218]. Пациенты со средней/тяжелой формами псориаза имели

значительно более низкие значения EQ-5D по сравнению с общей популяцией [216; 219]. Более того, пациенты с псориазом и коморбидностями (ССЗ, ожирением, ПсА, депрессией) имели статистически значимое ухудшение качества жизни и продуктивности (о чем свидетельствуют результаты оценки по шкалам SF-12, DLQI, EQ-5D по сравнению с пациентами с псориазом без этих сопутствующих заболеваний [202]).

Они также имеют большую вероятность психических расстройств, особенно депрессии и тревоги [220]. В свою очередь, эти сопутствующие физические и психологические заболевания связаны с пониженным качеством жизни, социальной стигматизацией, высоким уровнем стресса, физическими ограничениями, низкой самооценкой и т. д. [214; 221; 222].

В Приложении А представлена дендрограмма анализа взаимосвязи псориаза и других заболеваний, полученная с помощью искусственного интеллекта базы Causaly [223–225].

Таким образом, псориаз часто сопровождается целым рядом сопутствующих заболеваний: ПсА, ССЗ, ожирением, метаболическим синдромом, а также психоэмоциональными нарушениями. Как следствие этих сопутствующих заболеваний, пациенты с псориазом испытывают снижение качества жизни и работоспособности, им с большей вероятностью потребуется госпитализация и амбулаторная специализированная помощь.

1.2.6 Международные данные по оценке экономического бремени заболевания

Любое заболевание влечет за собой экономические последствия, определяющие в денежном выражении издержки общества, государства и отдельных его субъектов, связанные с необходимостью проведения профилактики и лечения болезни, с производственными потерями в результате временной или стойкой нетрудоспособности работников, преждевременной смертности, с болью и страданиями заболевших и членов их семей.

Исследования подчеркивают важность экономических аспектов лечения псориаза [142; 226]. Несмотря на то, что псориаз не является опасным для жизни заболеванием, установлено, что влияние псориаза на качество жизни пациента настолько велико, что приводит к значительному экономическому бремени [227; 228].

Затраты, связанные с лечением и повышением качества жизни пациентов с псориазом, представляют собой значительное экономическое бремя. Среди европейских стран исследования показали, что годовая общая стоимость лечения одного пациента с псориазом составляет 11928 евро в Швеции, 8372 евро в Италии, 2866–6707 евро в Германии и 7999 канадских долларов в Канаде [229]. Основной вклад в прямые затраты вносили стоимость лекарственных препаратов, приемы врача, стоимость госпитализации, прием, назначение и мониторинг фармако- и фототерапии. Снижение продуктивности, пропущенные рабочие дни пациентом и лицом, осуществляющим уход, а также ограничение дней активности являлись основными компонентами не прямых затрат [229].

Прямые затраты, которые несут пациенты с псориазом, зависят от тяжести заболевания. В Испании по данным Carrascosa и соавт. общие прямых и косвенные затраты составляли 890,50 евро и 188,50 евро на пациента в год (PPPY) соответственно. Общие затраты составили 893 евро при PASI < 10, 1265 евро при PASI 10–20 и 2169 евро при PASI > 20 [230]. В Италии прямые затраты PPPY при средней тяжести псориаза (PASI ≤ 20) и тяжелой форме псориаза (PASI > 20) составили 3643 евро и 7683 евро соответственно. Косвенные затраты PPPY при

средней тяжести ($PASI \leq 20$) и тяжелой форме ($PASI > 20$) составили 1583 евро и 3751 евро соответственно [231].

В США ежегодные национальные прямые медицинские затраты, связанные с псориазом, составляют 5,17 млрд долларов США [232]. В анализе 2017 года оценивали дополнительные, связанные с коморбидностями, прямые и непрямые затраты путем проведения ретроспективного когортного исследования большой базы данные для оплаты медицинской помощи (MarketScan®). Всего в анализ были включены 56406 пациентов. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертония (34,3%), гиперлипидемия (33,5%), ССЗ (17,7%), диабет (14,2%) и ПсА (9,9%). Как и было показано ранее [233], пациенты с псориазом и сопутствующими заболеваниями использовали больше ресурсов здравоохранения, чем пациенты без сопутствующих заболеваний. Среднегодовая скорректированная разница прямых затрат на пациентов с псориазом и сопутствующими заболеваниями и без них составила 9914,3 долларов США, 8386,5 долларов США и 8275,1 долларов США для ПсА, заболеваний периферических сосудов и ССЗ соответственно [234]. Причем большая часть сопутствующих заболеваний значительно влияет на качество жизни пациентов с псориазом, приводя к снижению продуктивности и большему количеству пропущенных дней работы, то есть увеличивая непрямые затраты [202; 235]. Средняя годовая финансовая нагрузка на систему здравоохранения в случае пациентов с псориазом средней и тяжелой форм и психиатрическими заболеваниями составляло по результатам анализа 2011 года 17637,66 долларов США, в случае же пациентов без психиатрических расстройств финансовое бремя на систему здравоохранения было равно 10362,80 долларов США ($p < 0,001$) [236].

Таким образом, наличие сопутствующих заболеваний связано с более высоким использованием ресурсов здравоохранения и расходами на пациентов с псориазом.

В Европе расходы пациента на лечение псориаза, оплачиваемые собственными средствами, оцениваются в диапазоне от 543 до 1562 евро на пациента [218; 237–240]. Однако методы, используемые для оценки этих затрат, и

стоимость каждого из компонентов различаются в разных странах и исследованиях. В исследовании 2010 года Meyer и соавт. [218], проведенном во Франции, экономическая нагрузка на пациента составляла в среднем 543 евро, из чего большая часть приходилась на покупку средств гигиены и увлажняющих продуктов. Авторы подсчитали дополнительное время, затрачиваемое на уборку, стирку и уход за кожей, а также помощь, получаемую вследствие псориаза, однако не оценили экономическую нагрузку, связанную с этими непрямыми компонентами. В немецком исследовании 2006 года Sohn и соавт. [237] учитывалось больше типов затрат, которые потенциально могут нести пациенты с псориазом, и годовая сумма уже составила 791 евро. В этом исследовании большая часть расходов приходилась на оплату медицинских услуг и лекарственных препаратов, транспорт, а также мази [237]. Исследование Navarini и соавт. установило финансовую нагрузку на пациентов с псориазом в Швейцарии. Годовое расходу в случае легкой формы заболевания составили 400 евро, тогда как пациенты с тяжелой формой тратили в среднем 1560 евро [240].

Интересна оценка затрат, не связанных с лекарственными препаратами, которые несут лично пациенты с псориазом. В немецком исследовании Schoffski и соавт. оценили ежедневное время, необходимое для ухода за кожей: от 50 до 61,5 минут в зависимости от типа лечения пациенты тратили на уход за кожей [80]. В голландском исследовании [241], проведенном в 2010 году, было подсчитано, что пациенты ежегодно для посещения врачей проезжают в среднем 882 километра до назначения биологических препаратов и 766 километров – при получении биологических препаратов. Средние транспортные расходы в год оценивались в 177 евро в немецком исследовании [237] и 204 евро в шведском исследовании [242], что также показало, что косвенные расходы, связанные со временем в пути, были почти такими же высокими, как и транспортные расходы. В малазийском исследовании [243] транспортные расходы составили 10% от общих расходов на лечение псориаза.

Значительное влияние на экономическое бремя заболевания оказывает УФ-фототерапия, которая связана со значительными транспортными расходами. В исследовании de Rie и соавт. [244] установлено, что затраты времени и денег на

дорогу для получения сеанса УФ-фототерапии составляют 75% всех расходов на УФ-фототерапию, так, на один сеанс УФ-фототерапии пациент в среднем тратит 110 минут, из которых 60 минут уходят на дорогу. Подсчитано, что стоимость затрат на дорогу для трехмесячного курса лечения псориаза УФ-фототерапией обойдется пациенту от 461 до 2306 долларов США в зависимости от расстояния в 10 и 50 миль соответственно [245].

В оценки экономической нагрузки псориаза как на систему здравоохранения, так и на пациента, его работодателя, необходимо также включать не прямые затраты, связанные с потерей производительности труда [246–248].

Так, в Канаде пациенты с псориазом пропускали в среднем вдвое больше рабочих дней по причине временной нетрудоспособности, чем население в целом [249]. Косвенные затраты из-за потери производительности труда, по оценкам, превышают прямые затраты среди пациентов с псориазом и другими хроническими воспалительными заболеваниями [250, 251].

Таким образом, пациенты с псориазом и сопутствующими заболеваниями используют больше ресурсов здравоохранения и имеют более высокие прямые и косвенные затраты из-за кратковременной нетрудоспособности по сравнению с пациентами без сопутствующих заболеваний.

1.3 Подходы к анализу бремени заболевания

Анализ заболеваемости и смертности является ключевым фактором для оценки бремени болезней среди населения, однако он не дает полной картины негативного воздействия заболеваний на благосостояние людей. В частности, как хронические, так и острые состояния могут иметь серьезные экономические последствия для общества в целом.

При проведении оценки экономического бремени учитывается экономическое воздействие исследуемого заболевания как на сектор здравоохранения, так и на секторы, не связанные со здравоохранением, на микроэкономическом и макроэкономическом уровнях. Экономическое бремя

определяется путем проведения анализа стоимости болезни, в рамках которого оцениваются прямые и непрямые расходы, обусловленные заболеванием.

В условиях российского здравоохранения при проведении фармакоэкономического анализа затраты делятся на прямые (медицинские и немедицинские), непрямые и неосязаемые [252–254].

К прямым медицинским затратам относятся расходы, связанные с непосредственным оказанием медицинской помощи, например, затраты на фармакотерапию; расходуемые материалы; лабораторные и диагностические исследования; визиты к врачу; врачебные манипуляции и др. К прямым немедицинским затратам можно отнести расходы других областей хозяйствования, например, расходы социальных служб, немедицинского персонала, расходы самого пациента, например, оплата проезда к месту лечения, а также затраты, связанные с изменением образа жизни вследствие болезни.

К неосязаемым (неизмеримым, нематериальным) затратам относятся субъективно оцениваемые пациентом потери, связанные с болезнью, например боль, страдания, снижение качества жизни как самого пациента, так родных и близких.

Непрямые или косвенные затраты – это затраты, косвенно связанные с заболеванием. Чаще всего этот тип затрат включает потери общества, государства, системы здравоохранения или конкретного человека вследствие сниженной производительности из-за временной или стойкой потери работоспособности, смены работы, адаптации к новому рабочему месту и преждевременной смертности, то есть это недополученные ресурсы, которые могли быть созданы в случае отсутствия заболевания [249; 255–257]. Также затраты, связанные с оплатой листов временной утраты трудоспособности, зависят от возраста пациента и включают трудовой стаж, статьи расходов вследствие недополученного ВВП; затраты, связанные с выплатой по листам временной утраты трудоспособности, – распространяются лишь на пациентов, находящихся в экономически активном возрасте.

Среди имеющихся возможностей оценки снижения продуктивности наиболее часто используемыми подходами являются включение в расчеты абсентеизма [148; 237; 238; 242; 243; 249; 257; 258]. Оценка презентеизма в настоящее время все чаще учитывается в фармакоэкономических анализах, в частности, в разделе оценки бремени заболевания [257; 259–263]. Однако до сих пор возникают трудности при переводе параметров презентеизма в экономические потери общества, государства или системы здравоохранения [148]. Кроме того, в обществе имеется значительный скептицизм относительно включения непрямых затрат в фармакоэкономический анализ, так как это может рассматриваться как тактика для улучшения отношения затраты – эффективность для новых интервенций и терапии. Некоторые эксперты считают, что включение непрямых затрат может привести к двойному учету затрат, тогда как другие выражают обеспокоенность относительно возможного неравенства (например, для общества может оказаться выгоднее оказывать медицинскую помощь людям работоспособного возраста), перспектив и методологии оценки [264–267]. В фармакоэкономических анализах абсентеизм и презентеизм упоминаются как наиболее важные аспекты при оценке снижения продуктивности, которые должны учтены при фармакоэкономических расчетах [268; 269].

Согласно приказу Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии) от 11 июня 2014 года N 568-ст. с 1 июня 2015 года в силу вступил национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» [270; 271]. Для оценки затрат на заболевание с позиции с государства наиболее корректно использовать термин «бремя болезни», что соответствует действующему национальному стандарту (ГОСТ Р 56044-2014). Однако в зарубежной и российской литературе понятия «бремя болезни» («burden of disease», BOD) и «стоимость болезни/заболевания» («cost-of-illness», COI) часто используются как эквивалентные [253], однако в зависимости от контекста могут различаться тонкости интерпретации. Чаще анализ «бремени болезни» является более полным термином, включающим прямые и непрямые затраты.

Всего существует два основных подхода к оценке потерянного рабочего времени при анализе не прямых немедицинских затрат: метод человеческого капитала (human capital method (HCM)) и метод фрикционных затрат (friction cost method (FCM)) [272–277], в зарубежной литературе также может встречаться еще один подход Washington Panel Approach (WPA) [275].

Первым методом оценивают затраты на потерю продукции как сумму заработной платы (как показатель стоимости предельного продукта труда) за время отсутствия пациента, тогда как второй метод учитывает только переходные затраты до тех пор, пока производство условного товара не будет восстановлено до прежних уровней (например, замещение работника), так как когда кто-то отсутствует на работе, производительность падает только на ограниченный период времени, пока замещающий работник не заменит отсутствующего работника и производственные потери не будут сведены к минимуму [269; 273; 274]. В одном из исследований снижения продуктивности при псориазе использовался фрикционный период равный 6 месяцам [277]. При более коротком периоде абсентеизма (до 6 месяцев) оба метода могут приводить к сопоставимым результатам, но при более длительном периоде абсентеизма (выход на пенсию) метод фрикционных затрат приведет к меньшим непрямым затратам.

Псориаз является хроническим воспалительным заболеванием, которое поражает людей работоспособного возраста [246]. В нескольких исследованиях было показано, что псориаз от средней до тяжелой степени тяжести может приводить к значительному (15–20%) снижению производительности и возможности работать [218; 257; 261]. Непрямые затраты в случае псориаза огромны [142; 2374 278; 279].

Псориаз влияет на продуктивность, работоспособность, абсентеизм и вероятность сохранения работы [250; 255; 257]. Многим пациентам с псориазом приходится менять сферу деятельности, уровень ответственности, профессию из-за существующих в обществе предубеждений относительно псориаза [257]. Непрямая нагрузка, связанная с потерей продуктивности, может даже превышать прямые затраты в случае псориаза и других хронических воспалительных

заболеваний [148; 238; 251; 280; 281]. В ряде других исследований было показано, что хоть и не прямые затраты составляют существенную долю экономического бремени псориаза, в процентном эквиваленте на не прямые затраты приходится около 20–36% всех затрат [231; 237; 242; 258; 282].

На бремя презентеизма в случае псориаза может приходиться около половины всех затрат, связанных со сниженной продуктивностью [148; 242; 283]. Интересно, что в некоторых исследованиях даже было показано, что презентеизм вносит больший по сравнению с абсентеизмом вклад в не прямое бремя заболевания [256; 284; 285]. Например в исследовании Vanderpuye-Orgle снижение продуктивности вследствие презентеизма, опосредованного псориазом, обходилось в 4,4 млрд долл. ежегодно, а абсентеизма, связанного с псориазом, – в 2,9 млрд долл. [284]

Затраты/бремя, связанные с презентеизмом, являются достаточно важными расходами при оценке бремени болезни в целом [246–248; 258; 286; 287]. Однако эти затраты сложны для оценки и определения и часто просто не оценивались в фармакоэкономических анализах, хотя в то же время в последнем десятилетии наблюдаются тенденция к включению данного типа затрат в фармакоэкономические анализы [246; 247; 281; 286; 287].

Таким образом, принимая во внимание профиль заболевания, восприятие и уровень вовлеченности пациентов, имеющиеся международные и российские данные, уровень экономического бремени, а также нарастающую роль данных и доказательств РКП, которые имеют огромное клиническое значение, могут быть использованы для фармакоэкономических анализов, а в некоторых странах могут быть использованы в регуляторных целях, представляется особенно актуальным изучение профиля пациентов с псориазом в России, сопутствующие патологии, паттерны терапии, влияние заболевания на качество жизни и продуктивность, а также проведение оценки не прямой финансовой нагрузки, связанной с абсентеизмом и презентеизмом, которая до этого никогда не учитывалась и не была рассчитана, основываясь на данных РКП и ответах пациентов с псориазом средней/тяжелой формы.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Цели и задачи исследования

Целью настоящего исследования является оценка фармакоэпидемиологических особенностей терапии псориаза и не прямых затрат, связанных с псориазом, а также разработка путей оптимизации фармакотерапии псориаза и повышения эффективности затрат в реальной практике в Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэпидемиологический анализ терапии псориаза.
2. Оценить влияние псориаза на показатели работоспособности в условиях РКП.
3. Провести анализ не прямых затрат у пациентов с псориазом.
4. Провести байесовские сетевые мета-анализы для сравнения влияния генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на показатели абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.
5. Провести фармакоэкономический анализ влияния назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на не прямые затраты у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях РКП.

Исследование выполнено в четыре этапа:

На первом этапе выполнен фармакоэпидемиологический анализ потребления препаратов для терапии псориаза в России и в мире за период 2016-2020 гг.

На втором этапе выполнен субанализ неинтервенционного кросс-секционного исследования для оценки влияния псориаза на показатели работоспособности, а также выявления структуры назначения терапии для терапии псориаза в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

На третьем этапе выполнен фармакоэкономический анализ не прямых затрат у пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

На четвертом этапе проведен байесовский сетевой мета-анализ для сравнения влияния генно-инженерной биологической терапии на показатели

абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также фармакоэкономический анализ влияния назначения генно-инженерной биологической терапии на не прямые затраты.

2.2 Методы фармакоэпидемиологического анализа потребления препаратов для терапии псориаза в России и мире

Выбор назначения системной терапии для пациентов с псориазом – это сложный процесс, основанный на различных факторах, включая тяжесть псориаза, сопутствующие заболевания, доступность медицинской помощи, а также предпочтения как пациента, так и врача. Дизайн проведенного фармакоэпидемиологического исследования представляет собой ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование потребления терапии псориаза, основанное на аналитических отчетах исследовательской организации в сфере коммерциализации лекарств IQVIA за 2016-2020 гг.

Анализ структуры назначения препаратов для терапии псориаза важен для понимания использования ресурсов системы здравоохранения и улучшения исходов терапии для пациентов.

Источниками данных аналитических отчетов были данные продаж компаний и аналитического блока MIDAS (Market Information Data Analytics System) (рис. 2.1).

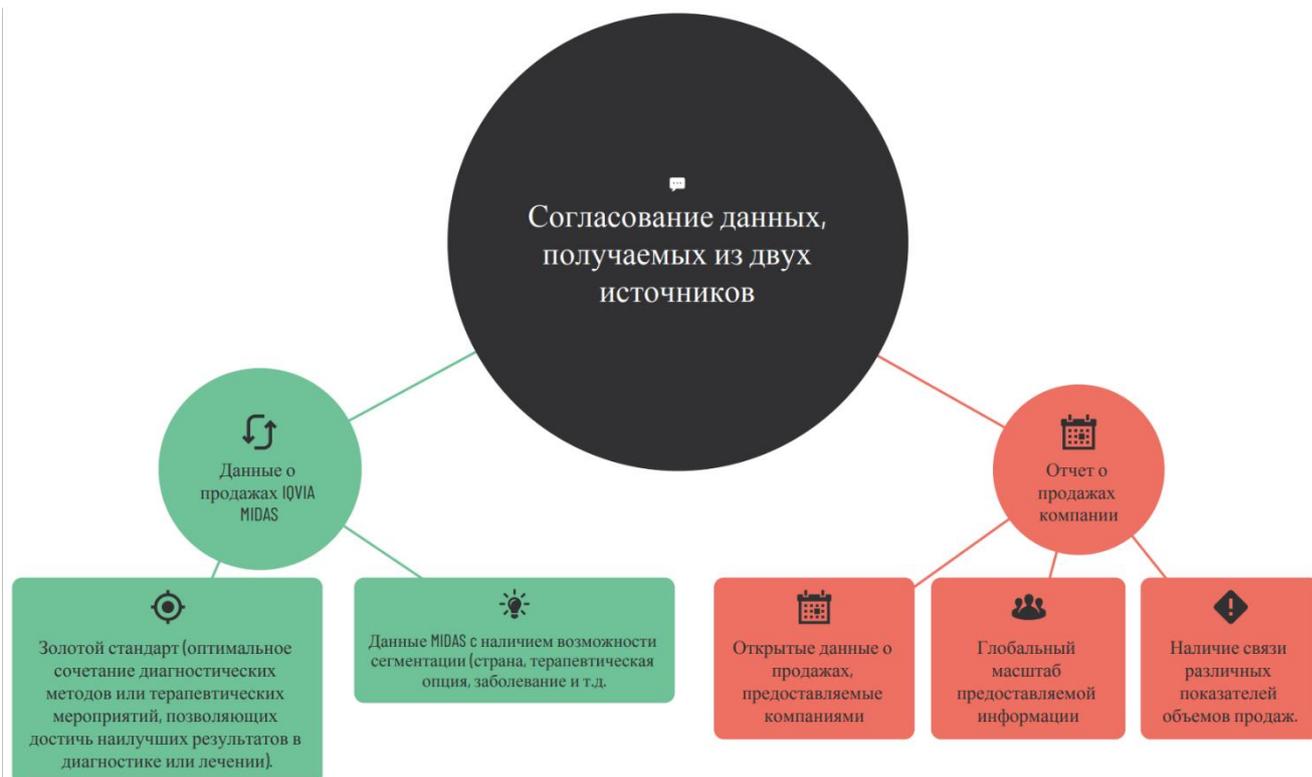


Рисунок 2.1 – Методология фармакоэпидемиологического аналитического блока MIDAS

Для оценки потребления препаратов для терапии псориаза использовалась методология расчета пациенто-дней (ПД) по формуле (2.1), в основе которой лежит методология ВОЗ АТС/DDD.

$$\text{ПД} = \frac{\text{Количество ЛС (SU)}}{\text{Установленная суточная доза ЛС (DDD)}} \quad (2.1)$$

ЛС – лекарственное средство (ЛС),

ПД – пациенто-день,

SU – стандартная единица лекарственного средства,

DDD – установленная суточная доза лекарственного средства.

Схематичное изображение расчета пациенто-дней с учетом категорий лекарственных средств и временных рамок терапии представлено на рисунке 2.2.

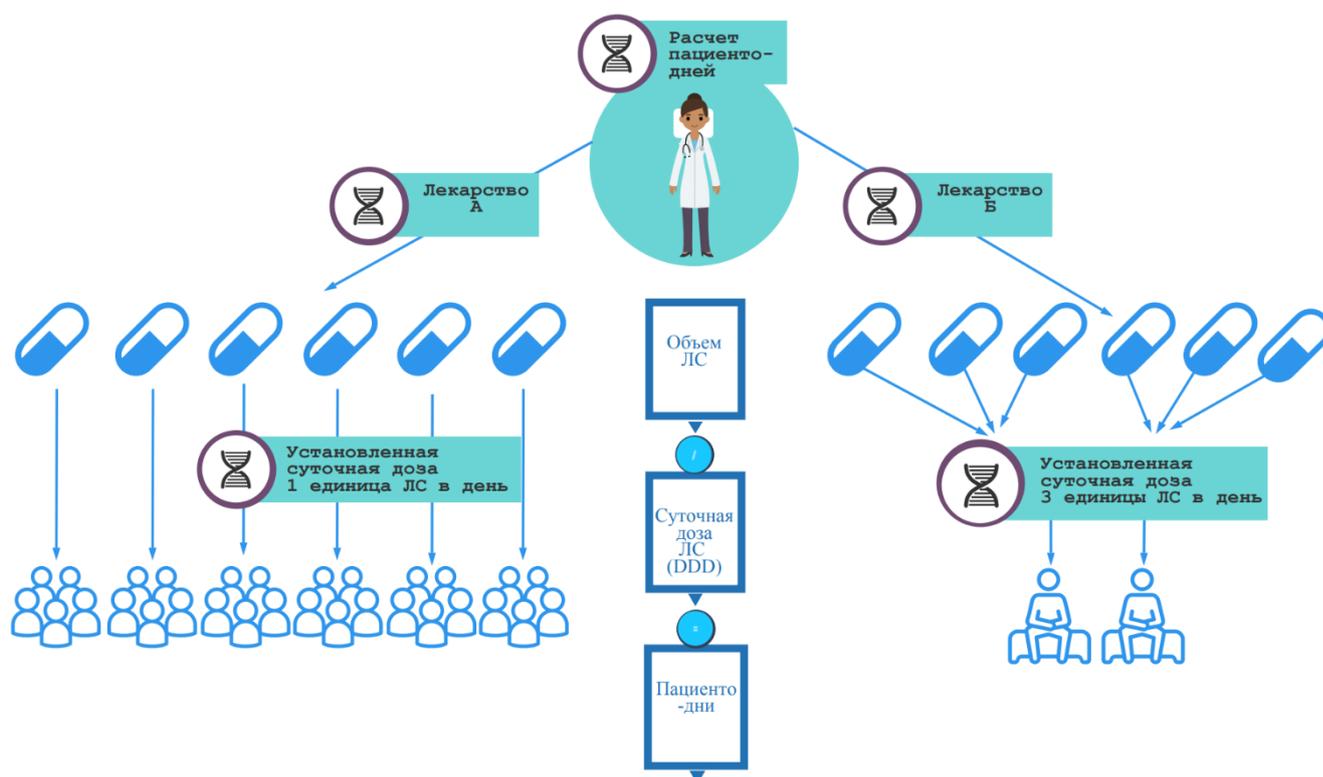


Рисунок 2.2 – Схема расчета пациенто-дней с учетом суточных доз и временных рамок терапии

Анализ по формуле 2.1 и схемам, представленным на рисунках 2.1 – 2.2, проводился отдельно для России и для мира для различных классов терапии, отдельно для биологической терапии, отдельно для ингибиторов интерлейкинов (ИЛ/IL) и отдельно для ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО α /TNF α).

2.3 Методы субанализа неинтервенционного кросс-секционного исследования

А. Источники данных, размер выборки

Источником данных в этой части работы являлась глобальная программа сбора доказательных данных в условиях реальной практики терапии псориаза (GfK Disease ATLAS). Программа являлась неинтервенционным (наблюдательным) исследованием, выполненным методом «поперечных срезов», проводимым среди дерматологов и их пациентов, у которых имелись показания к назначению системной терапии. Всего в исследование были включены девять стран

Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Россия, Южная Корея, Бразилия и Мексика, 524 дерматологов и 3821 пациента. Сбор данных осуществлялся с сентября 2015 г. по январь 2016 г. с использованием специально разработанной онлайн формы карты пациента (PRF) (Приложение Б) и бумажной формы, заполняемой самим пациентом в конце визита (PSC) (Приложение В) для сбора данных, сообщаемых пациентами (PRO). Все ответы были анонимными для сохранения полной конфиденциальности и избегания ошибок при сборе и анализе данных [46; 288; 289].

В отличие от клинических исследований, направленных на тестирование определённых гипотез, целями данного исследования было генерация гипотез путем анализа доступных данных. Расчет размера выборки не требовался, а включенное количество врачей и пациентов является достаточным для анализа данных.

Для ответа на задачи исследования был выполнен субанализ когорты участников исследования в российских центрах. В России в данном исследовании приняли участие 50 врачей-дерматовенерологов (23 специалиста – в Приволжском федеральном округе; 9 (18%) – в Сибирском; 9 (18%) – в Южном; 7 (14%) – в г. Москве; 1 (2%) – в Северо-Западном федеральном округе; 1 (2%) – в Северо-Кавказском федеральном округе) и 300 пациентов с псориазом, соответствующих критериям включения.

Б. Дизайн исследования, критерии включения

Глобальная программа сбора доказательных данных в условиях реальной практики терапии псориаза (GfK Disease ATLAS) представляет собой неинтервенционное (наблюдательное) исследование, выполненное методом «поперечных срезов».

Дизайн исследования и критерии включения врачей и пациентов представлены на Рисунке 2.3.



Рисунок 2.3.– Дизайн исследования и критерии включения в исследование

В. Оцениваемые параметры

Для решения поставленных задач в исследовании оценивались перечисленные ниже параметры.

- 1) демографические характеристики (возраст, пол);
- 2) характеристики заболевания (тип псориаза, тяжесть, BSA, текущее абсолютное значение PASI);
- 3) терапевтический режим (получаемая терапия, частота смены терапии);
- 4) сопутствующие заболевания (коморбидности);
- 5) нагрузка/бремя заболевания, качество жизни, потеря/снижение продуктивности. Оценка осуществлялась опосредованно с помощью:

- SF-12,
- DLQI [290],
- EQ-5D,
- визуальной аналоговой шкалы (visual analog scale, VAS),
- опросника производительности труда и повседневной активности (WPAI)[291];

Г. Методы статистической обработки данных

Анализ включал дескриптивный подходы.

Категориальные данные анализировались в абсолютном количестве соответствующих пациентов и в процентном отношении для каждой категории. Непрерывные переменные суммировались в виде среднего и стандартного отклонения (standard deviation (SD), CO).

Все переменные, по которым не было сообщено ответа, были исключены и не учитывались при подсчете среднего, количества для каждой группы (подстановка недостающих данных не производилась).

Таблица 2.1 – Формат представления результатов дескриптивного и бивариантного анализов

Переменная	Субпопуляция 1		Субпопуляция 2		Значение p
	среднее	стандартное отклонение (CO)	среднее	стандартное отклонение (CO)	
Непрерывная переменная					однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), значение p
Категориальная переменная					Тест χ -квадрат, значение p
Категория 1	N (абсолютное количество)	% (процентное отношение)	N (абсолютное количество)	% (процентное отношение)	
Категория 2					
Категория 3					

Значение p оценивалось для тестирования статистической значимости ассоциации между подгруппами (в соответствии с задачами исследования) и характеристиками (тяжести заболевания и бремени заболевания). Тест χ -квадрат применялся для всех категориальных зависимых. Для непрерывных переменных применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA).

2.4 Методы расчета непрямых затрат, связанных с псориазом

Негативный эффект псориаза на продуктивность и работоспособность является хорошо установленным фактом, непрямые затраты, связанные с потерей продуктивности следует включать в фармакоэкономические оценки влияния псориаза [246; 268]. Не учет затрат (недополученной ценности), связанных со снижением продуктивности может приводить к принятию субоптимальных решений [268]. Псориаз может оказывать негативное влияние на доходы пациентов

[292]. Так, в Канаде в среднем пациенты с псориазом пропускают в два раза больше рабочих дней по сравнению с общей популяцией [249]. Непрямые затраты, связанные с потерей продуктивности, как было показано в одном пуле исследований, превосходят прямые затраты у пациентов с псориазом и другими хроническими заболеваниями [148; 238; 251; 280; 281]. Однако, как показано в других исследованиях, – несмотря на то, что непрямые затраты играют значительную роль, они составляют около 20–40% от общих затрат на заболевание [148; 231; 237; 242; 249; 282].

Разброс в оценке связан с тем, что не существует четко определенной и единой для всех стран методологии оценки непрямые затрат и снижения продуктивности [268].

Вопрос о том, стоит ли включать непрямые затраты в фармакоэкономическую оценку обсуждался многими авторами, например Williams [293] и Olsen и Richardson [294] высказывают некоторую настороженность относительно включения затрат, связанных со снижением продуктивности в фармакоэкономическую оценку. Одним из аспектов может быть то, что программы здравоохранения, направленные на увеличение производительности граждан работоспособного возраста могут привести к значительной социальной выгоде. Включения непрямые затрат, таким образом, ведет к более благоприятному исходу анализов затраты – эффективность для работающих пациентов по сравнению с неработающими. Следствием может стать неравномерное распределение ресурсов со смещенным фокусом в сторону занятых на рабочих местах пациентов, что может считаться неправомерным и неэтичным. Однако полное исключение такого типа затрат также не может считаться корректным, так как даже прямые затраты часто различаются в зависимости от социальных и клинических характеристик пациента [267; 296].

В данной работе при расчете непрямые затрат учитывались потери, связанные со снижением трудоспособности/продуктивности, затраты, связанные с оплатой листков нетрудоспособности, а также затраты, связанные с выплатами при инвалидизации пациентов.

Существует два метода определения стоимости единицы снижения рабочей продуктивности: отражение снижения продуктивности на внутреннем валовом продукте (ВВП) и рыночной стоимости рабочего времени [275; 297; 298].

В русскоязычных публикациях непрямые затраты, связанные со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), чаще всего оцениваются методом человеческого капитала через потери ВВП, а также непосредственно через социальные выплаты [252; 253; 299; 300].

В данном исследовании для расчета не прямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом по причине псориаза, использовались два подхода: через оценку влияния на ВВП (I) и через применение рыночной стоимости рабочего времени (II).

Данные заболеваемости и распространенности псориаза получены из статистических отчетов ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения», а также клинических рекомендаций [40; 41].

Расчет не прямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, через оценку влияния на ВВП. Данные ВВП взяты из отчета Федеральной службы государственной статистики (Росстат) [300].

1. Первым этапом было определение ВВП на душу населения в год. Среднедушевой ВВП [252; 253] в год:

$$ВВП_n = \frac{ВВП}{П}, \quad (2.2)$$

где **ВВП** – совокупный ВВП за год, руб. РФ;

ВВП_n – ВВП на душу населения в год, руб. РФ;

П – численность трудоспособного экономически активного населения, чел.

2. Следующим этапом было определение *среднедушевого ВВП_n в час*. Количество рабочих часов (**a**) определялось путем умножения на среднего количество рабочих недель в год (48 недель) после вычета средней длительности оплачиваемого отпуска, на среднее количество рабочих часов (38 часов) согласно данным Росстата [300]. **ВВП_n** в час определялся по формуле:

$$b = \frac{\text{ВВП}_n}{a}, \quad (2.3)$$

где b – ВВП_п в час, руб.;

a – среднее количество рабочих часов в год, ч.

3. Оценка экономического влияния абсентеизма и презентеизма в расчете на 100 000 пациентов с псориазом производилась по следующей формуле:

$$\begin{aligned} \text{НЕПРЯМЫЕ затраты}_{A+P} \\ = 100\,000 * ((\alpha * a * A * b) + (\alpha * (a - A * a) * P * b)), \end{aligned} \quad (2.4)$$

где α – эластичность выпуска по труду Кобба – Дугласа (output elasticity of labor) в РФ [301, 302];

a – среднее количество рабочих часов в год, ч;

b – среднедушевой ВВП (ВВП_п) в час, руб. РФ;

A – средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46,47];

P – средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46,47].

Расчет не прямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом через применение рыночной стоимости рабочего времени (Π). Расчет производился аналогичным образом, как и при учете влияния на ВВП с тем изменением, что вместо среднедушевого ВВП_п использовался показатель среднемесячной начисленной заработной платы (l) [303]. Также в данном случае не было необходимости учитывать в расчетах эластичность выпуска по труду.

$$\begin{aligned} \text{НЕПРЯМЫЕ затраты}_{A+P} = 100\,000 * \left(a * A * \frac{12 * l}{48 * 38} + (a - a * A) * P * \right. \\ \left. \frac{12 * l}{48 * 38} \right), \end{aligned} \quad (2.5)$$

где a – среднее количество рабочих часов в год, ч;

l – среднемесячная начисленная заработная плата, руб. РФ;

A – средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46,47];

P – средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46,47].

Расчет затрат, связанных с пособиями по временной нетрудоспособности, основывался на среднем дневном заработке, скорректированном на средневзвешенный процент оплаты дней временной нетрудоспособности согласно Федеральному закону от 29.12.06 №255-ФЗ и количеству дней временной нетрудоспособности в году. При этом длительность временной нетрудоспособности при псориазе согласно письму ФСС РФ ОТ 01.09.2000 N 02-18/10-5766 составляет в среднем 18 дней в год.

Расчет выплат при инвалидизации производился на основании данных Пенсионного фонда РФ с учетом ранее опубликованных данных по инвалидизации пациентов с псориазом, составляющей 0,5% [333].

Для оценки влияния ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные с псориазом, был выполнен байесовский сетевой мета-анализ на основе симуляций Монте-Карло в Марковской цепи (Markov chain Monte Carlo (MCMC) simulation), для выполнения которого использовался пакет GeMTC 0.8-8 и программа JAGS (Just Another Gibbs Sampler) по исходам, основанным на непрерывных данных. Систематический поиск и отбор исследований для сетевого мета-анализа проводился с помощью платформы обработки и анализа медицинской информации Dr.Evidence [304] по clinicaltrials.gov [305], Eu Clinical Trials [306], Pubmed [307], WHO ICTRP [308], medRxiv [309].

2.5 Используемые базы данных при подготовке работы

Поиск литературных источников осуществлялся в базах PubMed (включая Medline), Embase, Web of Science, Scopus, eLibrary, GoogleScholar. Также поиск осуществлялся с помощью ресурсов Causaly <https://med.causaly.com/> [223], Clarivate Analytics [310], Cortellis [155], Dr.Evidence [304] и по регистрам клинических

исследований <https://clinicaltrials.gov/> [305], Eu Clinical Trials [306], WHO ICTRP <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> [308], medRxiv <https://www.medrxiv.org/> [309].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ. ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И НЕПРЯМОЕ БРЕМЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Первый этап работы заключался в выполнении фармакоэпидемиологического анализ потребления препаратов для терапии псориаза в России и в мире за период 2016-2020 гг. для выявления общих тенденций и закономерностей.

3.1 Фармакоэпидемиологический анализ потребления препаратов для терапии псориаза в динамике в России и в мире за период 2016–2020 гг.

Пациенты с псориазом, как правило, проходят через несколько вариантов терапии, но реальных данных, описывающих схемы лечения, недостаточно. Учитывая данный факт, нами был организован фармакоэпидемиологический анализ потребления препаратов для терапии псориаза в России и в мире за период 2016-2020 гг. Для оценки потребления лекарственных средств использовалась методология расчета пациенто-дней, основанная на методологии ВОЗ АТС/DDD.

В таблице 3.1. представлена структура назначений всех препаратов для терапии псориаза в России в период с 2016 по 2020 г. (пациенто-дни, %). Показатели назначения рассматриваемых препаратов были структурированы по данным компании, собирающей и анализирующей данные в сфере здравоохранения, IQVIA. С помощью данных IQVIA нами был выполнен фармакоэпидемиологический мониторинг назначений препаратов при лечении псориаза в России и по всему миру. На основании чего была составлена таблица 3.1., где соотношение значений пациенто-дней и долей назначаемых препаратов представлены в формате убывания показателей, в результате чего мы видим группу наиболее распространенных препаратов, которые назначались пациентам с псориазом в рассматриваемый период в нашей стране.

Таблица 3.1 – Структура потребления препаратов при лечении псориаза в России в период с 2016 по 2020 г. (пациенто-дни, %)

МНН	2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	83 450 (тыс.)	100 %	96 584 (тыс.)	100 %	99 985 (тыс.)	100 %	104 620 (тыс.)	100 %	102 972 (тыс.)	100 %
БЕТАМЕТАЗОН + САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА	29 859	35,8	35 987	37,3	38 034	38	41 384	39,6	41 308	40,1
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА	14 048	16,8	14 557	15,1	12 956	13	12 070	11,5	10 971	10,7
БЕТАМЕТАЗОН	5 902	7,1	7 890	8,2	7 863	7,9	8 625	8,2	9 256	9
МЕТОТРЕКСАТ	5 888	7,1	6 850	7,1	7 516	7,5	7 397	7,1	6 631	6,4
ФЛУОЦИНОЛОНАЦЕТОНИД	5 177	6,2	5 292	5,5	5 032	5	5 257	5	5 006	4,9
КЛОБЕТАЗОЛ	2 786	3,3	3 569	3,7	3 894	3,9	4 234	4	4 108	4
МЕЛОКСИКАМ	1 865	2,2	2 226	2,3	2 258	2,3	2 370	2,3	2 130	2,1
САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА	1 670	2	1 866	1,9	1 807	1,8	1 981	1,9	2 113	2,1
БЕТАМЕТАЗОН + КАЛЬЦИПОТРИОЛ	1 488	1,8	1 602	1,7	2 554	2,6	2 560	2,4	2 578	2,5
ЦИКЛОСПОРИН	1 402	1,7	1 572	1,6	1 318	1,3	1 288	1,2	1 190	1,2
ФЛУМЕТАЗОН + СЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА	1 310	1,6	1 258	1,3	1 254	1,3	1 156	1,1	972	0,9
МОМЕТАЗОН	1 215	1,5	1 330	1,4	1 346	1,3	1 790	1,7	1 704	1,7
КАЛЬЦИПОТРИОЛ	882	1,1	1 017	1,1	1 316	1,3	1 234	1,2	1 222	1,2
ПАРАФИНОВОЕ МАСЛО	874	1	960	1	972	1	1 004	1	841	0,8
МОМЕТАЗОН + СЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА	806	1	748	0,8	697	0,7	113	0,1	148	0,1
СУЛЬФАСАЛАЗИН	761	0,9	976	1	1 144	1,1	1 283	1,2	1 231	1,2
МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОН	714	0,9	756	0,8	745	0,7	877	0,8	1 222	1,2
КАЛЬЦИЯ ФОЛИНАТ	694	0,8	1 086	1,1	1 489	1,5	1 570	1,5	1 849	1,8
КЛИОХИНОЛ + ФЛУМЕТАЗОН	599	0,7	579	0,6	529	0,5	515	0,5	470	0,5
ДИКЛОФЕНАК	593	0,7	663	0,7	642	0,6	588	0,6	579	0,6
ТРИАМЦИНОЛОНА АЦЕТОНИД	495	0,6	511	0,5	495	0,5	494	0,5	414	0,4
МЕТИЛПРЕДНИЗОЛОНА АЦЕПОНАТ	467	0,6	554	0,6	625	0,6	686	0,7	692	0,7
ИНДОМЕТАЦИН	406	0,5	448	0,5	435	0,4	381	0,4	367	0,4
ПРЕДНИЗОЛОН	394	0,5	508	0,5	613	0,6	601	0,6	614	0,6
КЕТОПРОФЕН	385	0,5	422	0,4	420	0,4	421	0,4	476	0,5

МНН	2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
	83 450 (тыс.)	100 %	96 584 (тыс.)	100 %	99 985 (тыс.)	100 %	104 620 (тыс.)	100 %	102 972 (тыс.)	100 %
ГИДРОКОРТИЗОН	332	0,4	382	0,4	387	0,4	410	0,4	326	0,3
БЕТАМЕТАЗОН + ГЕНТАМИЦИН	261	0,3	321	0,3	319	0,3	347	0,3	301	0,3
БЕТАМЕТАЗОН + КЛОТРИМАЗОЛ + ГЕНТАМИЦИН	234	0,3	292	0,3	309	0,3	335	0,3	335	0,3
ЭТОРИКОКСИБ	227	0,3	300	0,3	385	0,4	500	0,5	544	0,5
ЛЕФЛУНОМИД	220	0,3	283	0,3	334	0,3	457	0,4	500	0,5
МОЧЕВИНА	208	0,2	238	0,2	276	0,3	327	0,3	306	0,3
МЕТРОНИДАЗОЛ	173	0,2	194	0,2	173	0,2	205	0,2	200	0,2
ЭТАНЕРЦЕПТ	160	0,2	206	0,2	268	0,3	295	0,3	262	0,3
АДАЛИМУМАБ	147	0,2	183	0,2	240	0,2	270	0,3	263	0,3
ЦЕЛЕКОКСИБ	137	0,2	202	0,2	238	0,2	261	0,2	243	0,2
АЦИТРЕТИН	123	0,1	112	0,1	148	0,1	91	0,1	2	0
УСТЕКИНУМАБ	111	0,1	116	0,1	141	0,1	179	0,2	191	0,2
КЕТОКОНАЗОЛ	90	0,1	98	0,1	108	0,1	111	0,1	99	0,1
ИНФЛИКСИМАБ	79	0,1	63	0,1	75	0,1	63	0,1	60	0,1
ИНФЛИКСИМАБ	79	0,1	63	0,1	75	0,1	63	0,1	60	0,1
НАПРОКСЕН	56	0,1	68	0,1	133	0,1	148	0,1	146	0,1
ПИМЕКРОЛИМУС	39	0	56	0,1	67	0,1	75	0,1	75	0,1
ГИДРОКСИХЛОРОХИН	36	0	44	0	54	0,1	72	0,1	225	0,2
СЕКУКИНУМАБ	0	0	20	0,1	96	0,1	227	0,1	255	0,2
ГОЛИМУМАБ	35	0	55	0,1	76	0,1	89	0,1	91	0,1
ДИФЛУКОРТОЛОН + ИЗОКОНАЗОЛ	26	0	26	0	23	0	22	0	21	0
ЦЕРТОЛИЗУМАБ ПЕГОЛ	24	0	38	0	61	0,1	87	0,1	91	0,1
ФЛУТИКАЗОН	23	0	34	0	41	0	25	0	82	0,1
ФЛУМЕТАЗОН	15	0	3	0	0	0	0	0	0	0
МЕТОКСАЛЕН	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ЦИКЛОПИРОКС	7	0	7	0	5	0	4	0	1	0
ГУСЕЛЬКУМАБ	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0
ПАРАЦЕТАМОЛ + ТРАМАДОЛ	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0

Из данных таблицы 3.1. видно, что лидирующие позиции в структуре потребления лекарственных средств для терапии псориаза в России занимают топические препараты (бетаметазон + салициловая кислота, бетаметазон, флуоцинолона ацетонид), а среди системных, – метотрексат. Остальные препараты, представленные в таблице 3.1, не так активно назначаются российскими дерматологами. Схематично динамику назначений в исследуемый период можно увидеть на рисунке 3.1.

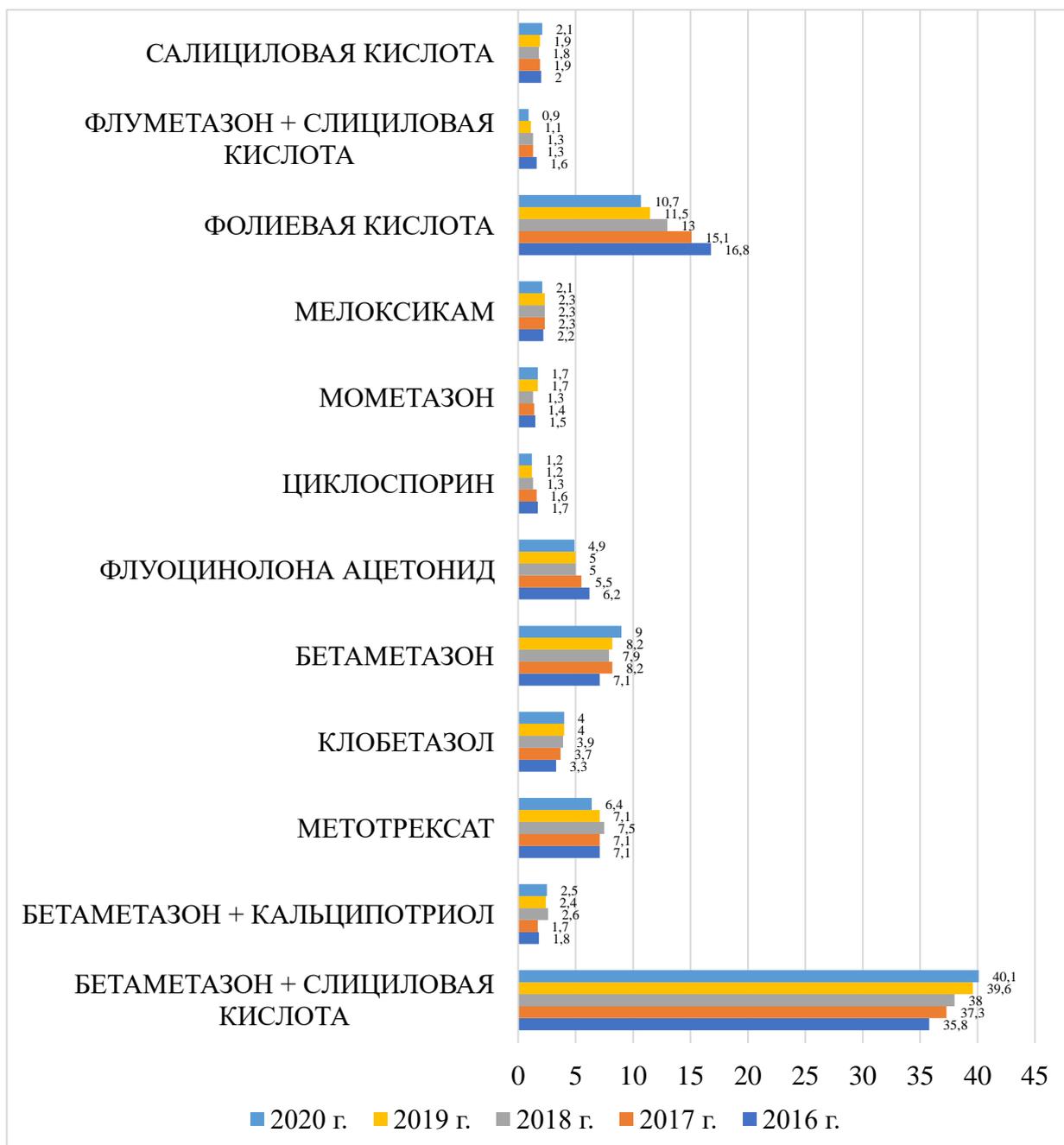


Рисунок 3.1 – Структура потребления препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в РФ.

Все представленные системные препараты были сгруппированы по двум основным категориям: небиологические и биологические.

В таблице 3.2. и на рисунках 3.2. и 3.3 представлены российские показатели; в таблице 3.3. и на рисунках 3.4 и 3.5. – мировые показатели потребления препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. (тыс. пациенто-дней, %).

Таблица 3.2 – Российские показатели структуры потребления препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. (пациенто-дни, %)

		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
		пац-дни, тыс.	%								
ВСЕГО		83 450	100%	96 584	100%	99 985	100%	104 620	100%	102 972	100%
	Небиологические препараты	81 492	97,65%	94 324	97,66%	97 680	97,69%	102 077	97,57%	100 509	97,61%
	Биологические препараты	1 958	2,35%	2 260	2,34%	2 306	2,31%	2 543	2,43%	2 463	2,39%
	Секукинумаб	0	0,00%	20	0,02%	96	0,10%	227	0,22%	255	0,25%
	Устекинумаб	111	0,13%	116	0,12%	141	0,14%	179	0,17%	191	0,19%
	Икекизумаб	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,00%	10	0,01%
	Гуселькумаб	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	11	0,01%
% от всей терапии	ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб)	111	0,13%	136	0,14%	237	0,24%	408	0,39%	467	0,45%
% от биологической терапии			5,67%		6,02%		10,28%		16,04%		18,96%
	Цертолизумаб Пегол	24	0,03%	38	0,04%	61	0,06%	87	0,09%	91	0,09%
	Голимумаб	35	0,04%	55	0,06%	76	0,08%	89	0,09%	91	0,09%
	Этанерепт	160	0,19%	206	0,21%	268	0,27%	295	0,30%	262	0,26%
	Адалимумаб	147	0,18%	183	0,19%	240	0,24%	270	0,27%	263	0,26%
	Инфликсимаб	79	0,09%	63	0,07%	75	0,08%	63	0,06%	60	0,06%
% от всей терапии	ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб)	445	0,53%	545	0,56%	720	0,72%	804	0,77%	767	0,74%
% от биологической терапии			22,73%		24,12%		31,22%		31,62%		31,14%

		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
		пац- дни, тыс.	%								
% от всей терапии	Ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб) и ингибиторы ФНО-а		0,67%		0,71%		0,96%		1,16%		1,20%
	другое, отмеченное в биологической терапии		1,63%		1,59%		1,34%		1,24%		1,20%
% от биологической терапии	Ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб) и ингибиторы ФНО-а	556	28,40%	681	30,13%	957	41,50%	1 212	47,66%	1 234	50,10%
	другое, отмеченное в биологической терапии	1402	71,60%	1579	69,87%	1349	58,50%	1331	52,34%	1229	49,90%

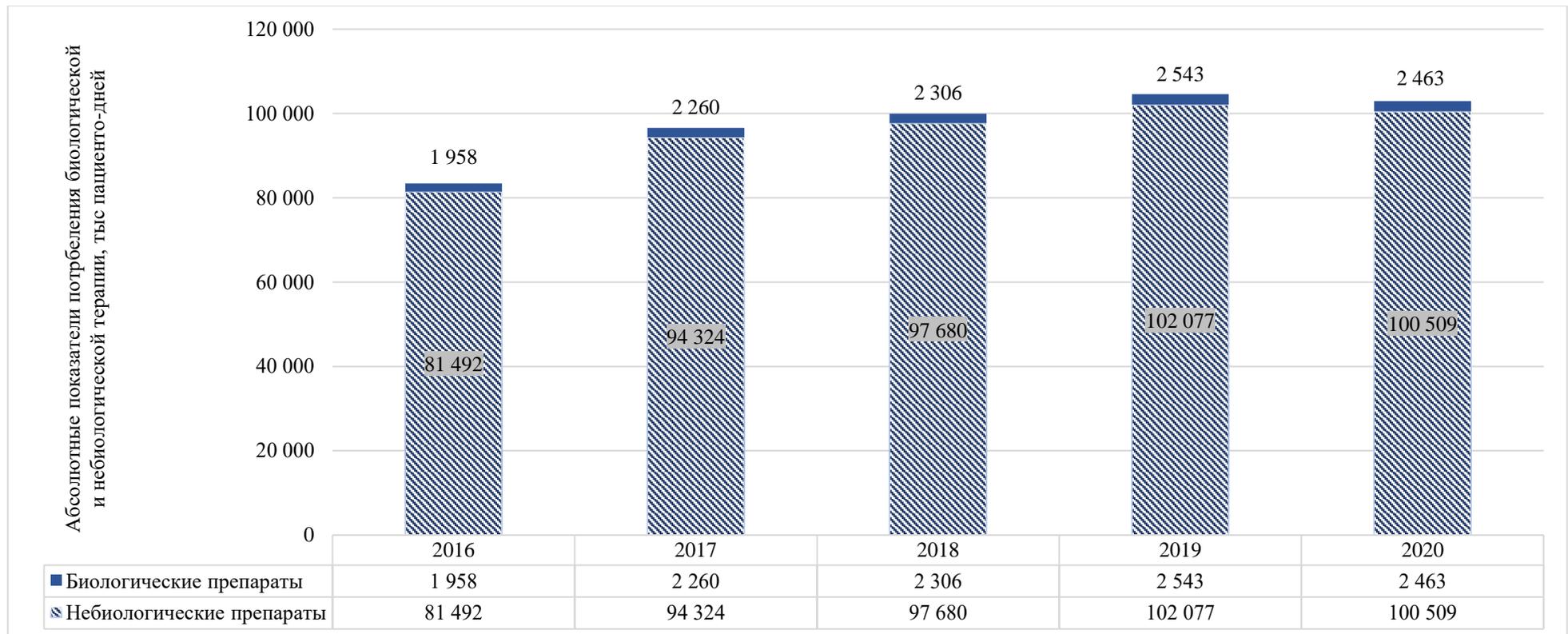
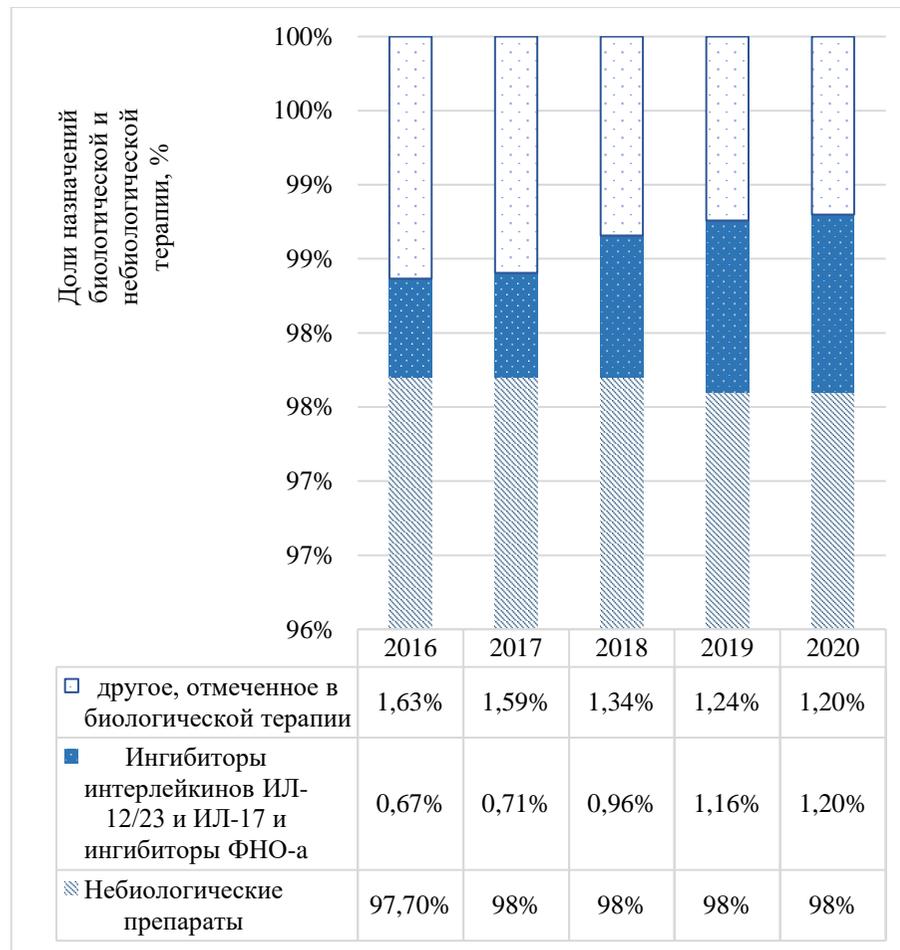
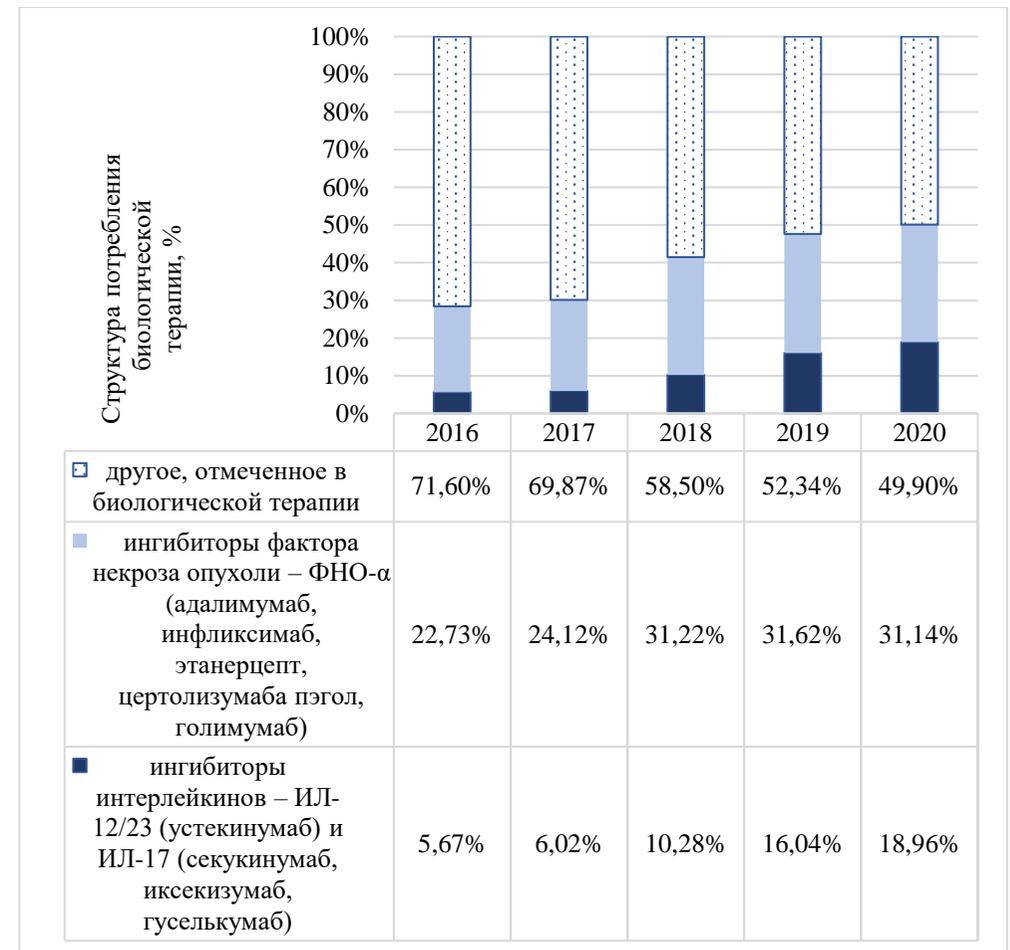


Рисунок 3.2 – Динамика абсолютных показателей потребления биологических и небиологических препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в РФ, тыс. пациенто-дней



А



Б

Рисунок 3.3 – А-Динамика соотношения потребления биологической и небиологической терапии при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в РФ, %; Б -Динамика соотношения потребления ингибиторов фактора некроза опухоли – ФНО-α и ингибиторов интерлейкинов – ИЛ-12/23 и ИЛ-17 при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в РФ, %

		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
		пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%
	Голимумаб	6 989	0,22%	7 562	0,23%	8 521	0,24%	9 367	0,25%	9 990	0,27%
	Этанерцепт	38 272	1,2%	38 016	1,15%	38 421	1,09%	38 063	1,03%	37 397	0,99%
	Адалимумаб	65 787	2,06%	69 962	2,12%	74 387	2,11%	81 946	2,21%	89 748	2,38%
	Инфликсимаб	16 570	0,52%	17 503	0,53%	18 567	0,53%	19 675	0,53%	20 698	0,55%
% от всей терапии	ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб)	133 318	4,17%	139 207	4,21%	147 113	4,18%	157 531	4,26%	167 303	4,44%
% от биологическо й терапии			46,52%		42,18%		38,2%		34,5%		31,8%
% от всей терапии	ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб, ризанкизумаб, гуселькумаб, тилдракизумаб) и ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб) и ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт,		6,04%		6,92%		7,93%		9,21%		10,8%

		2016 г.		2017 г.		2018 г.		2019 г.		2020 г.	
		пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%	пац-дни, тыс	%
	цертолизумаба пэгол, голимумаб)										
	другое, отмеченное в биологической терапии		2,96%		3,08%		3,07%		3,19%		3,19%
% от биологическо й терапии	ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб, ризанкизумаб, гуселькумаб, тилдракизумаб) и ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, бродалумаб) и ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб)	193 361	67,47%	228 416	69,2%	279 191	72,4%	340 900	74,56 %	407 532	77,4%
	другое, отмеченное в биологической терапии	93 208	32,53%	101 612	30,79%	106 196	27,6%	116 344	25,4%	118 901	22,6%

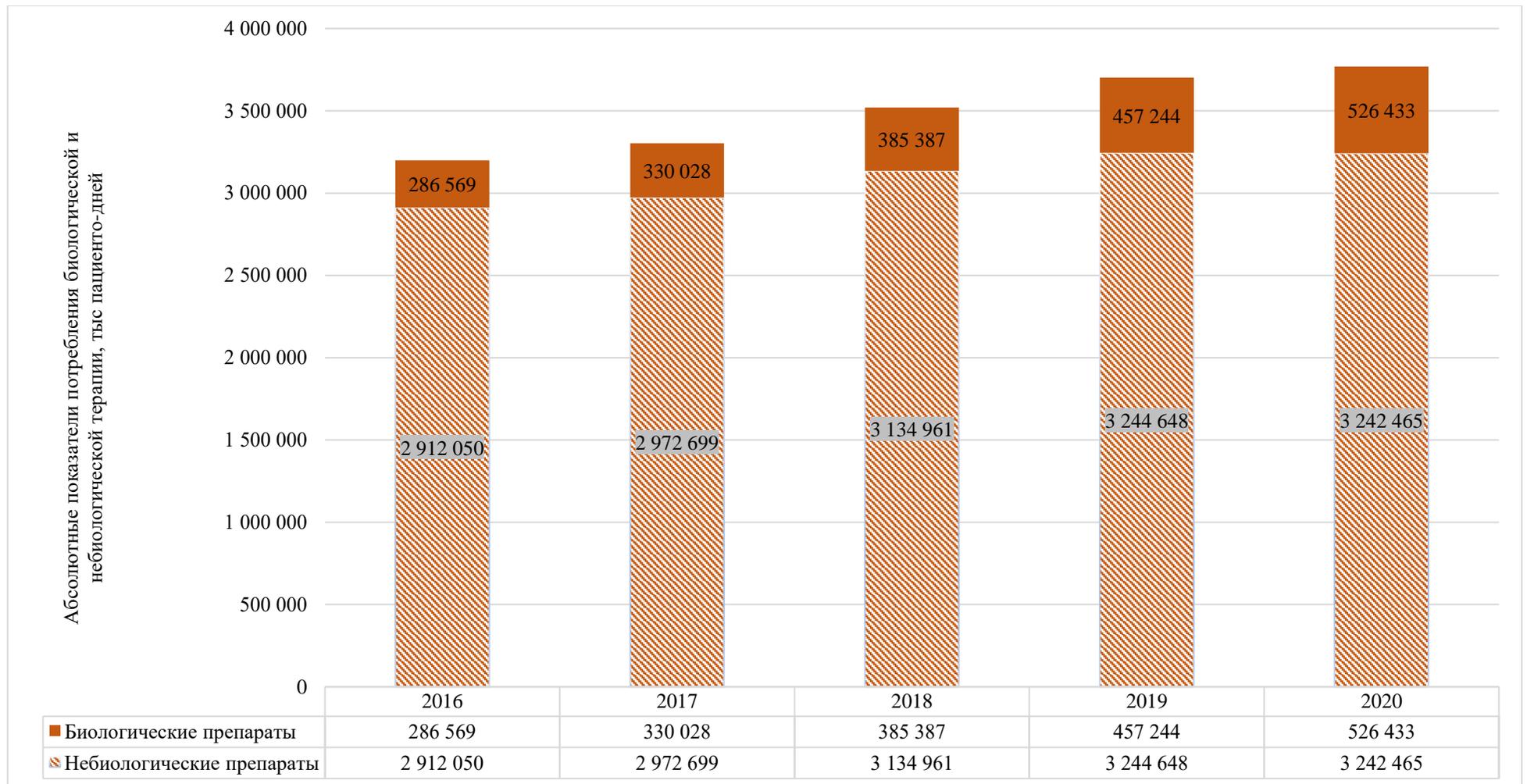
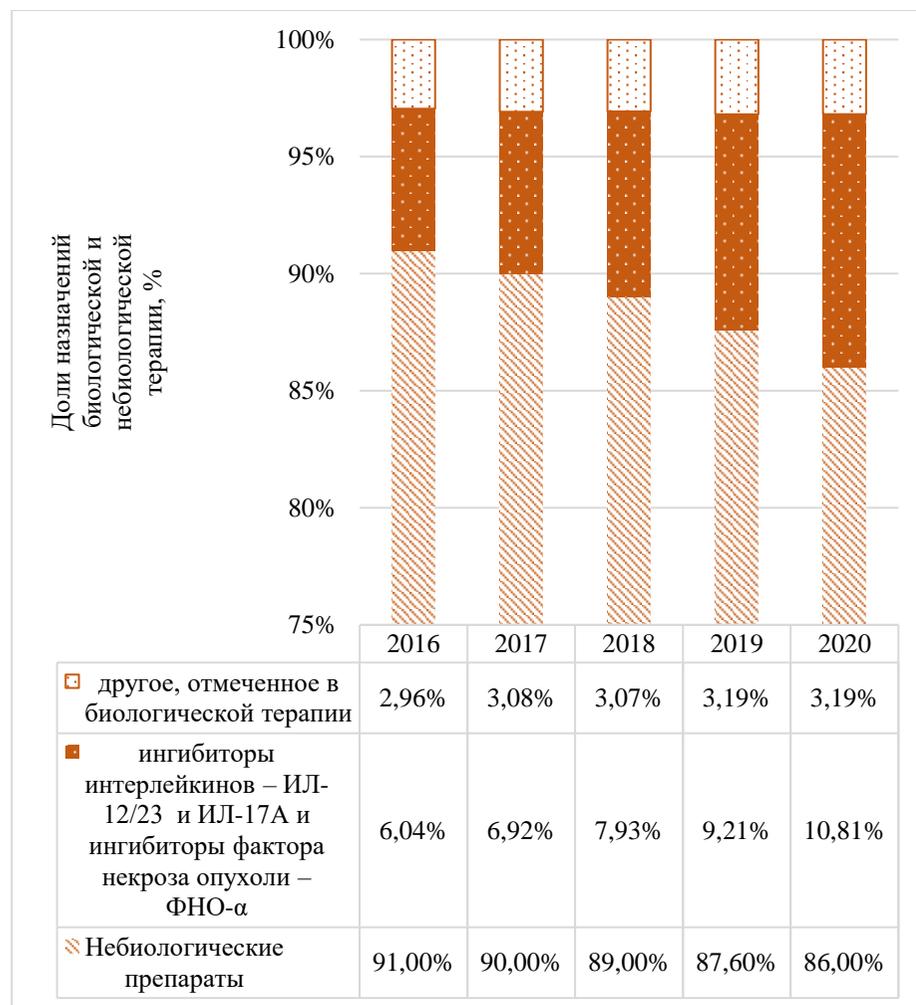
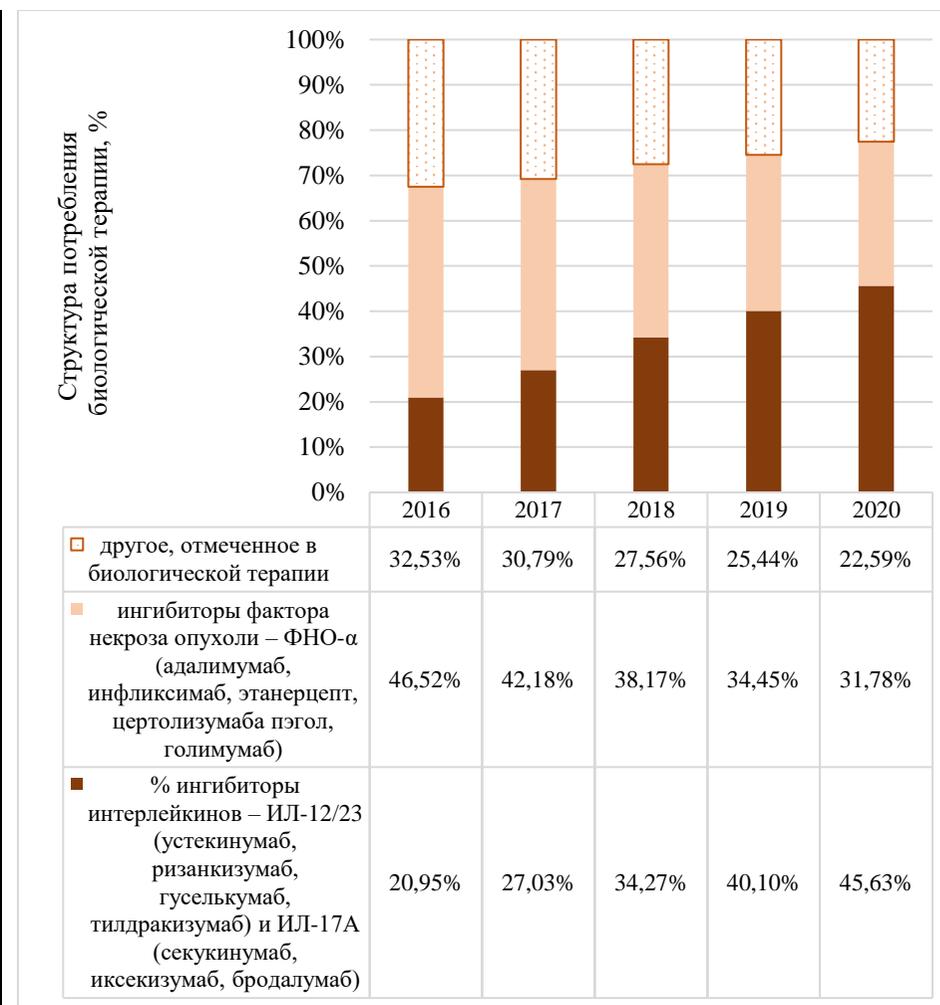


Рисунок 3.4 - Динамика абсолютных показателей потребления биологических и небиологических препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в мире, тыс пациенто-дней



А



Б

Рисунок 3.5 – А- Динамика соотношения потребления биологической и небиологической терапии при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в мире, %; Б - Динамика соотношения потребления ингибиторов фактора некроза опухоли – ФНО-α и ингибиторов интерлейкинов – ИЛ-12/23 и ИЛ-17 при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в мире, %

Из представленных в аналитических таблицах данных структуры потребления препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. очевидна разница в принципах назначений в России и во всем мире среди категорий биологических и небιологических препаратов. В мире наблюдается равномерный рост доли биологической терапии в общей структуре потребления. Так, с 2016 по 2020 г. доля биологической терапии выросла с 9% до 14%, тогда как в российской практике, несмотря на увеличение потребления биологической терапии в абсолютных значениях (пациенто-дни), доля биологических препаратов остается неизменной (2,35% или 1 958 000 000 пациенто-дней в 2016 г. и 2,39% или 2 463 000 000 пациенто-дней в 2020).

Дальнейший фармакоэпидемиологический анализ показал, что для лечения пациентов с псориазом в российской практике используют следующий ряд ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли – ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб), ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб). При этом, как видно на представленных диаграммах и таблицах, как в России, так и во всем мире вместе с увеличением пациенто-дней биологической терапии наблюдается перераспределение соотношений назначений внутри группы биологической терапии. Так, в России с 2016 по 2020 г. доля ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб) выросла более чем в три раза с 5,7% от всей биологической терапии до 19%, тогда как доля ингибиторов ФНО-α увеличилась, но не так значительно с 22,7% до 31,1%. Среди всех ГИБП наиболее быстрый рост в РФ был продемонстрирован в случае секукинумаба (рис. 3.6) с 20 тыс. пациенто-дней в 2017 г. до 255 тыс пациенто-дней в 2020 г. или с 1% до 10% от потребления всей биологической терапии соответственно. Во всем мире доля ингибиторов интерлейкинов (ИЛ-12/23 (устекинумаб), ИЛ-23 (рисанкизумаб), ИЛ-23p19 (тилдракизумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб, бродалумаб)) также увеличилась почти в два раза с 21% в 2016 году до 45,6% в 2020, при этом доля ингибиторов ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб)

снизилась с 46,5% до 31,8% соответственно. Среди всех ГИБП наиболее резкий рост потребления в мире был продемонстрирован в случае секукинумаба (рис. 3.7) с 14 598 тыс. пациенто-дней в 2017 г. до 67 810 тыс. пациенто-дней в 2020 г. или с 5% до 13% от потребления всей биологической терапии соответственно, а также в случае устекинумаба с 44 414 тыс. пациенто-дней в 2017 г. до 105 856 тыс. пациенто-дней в 2020 г. или с 15% до 20% от потребления всей биологической терапии соответственно.

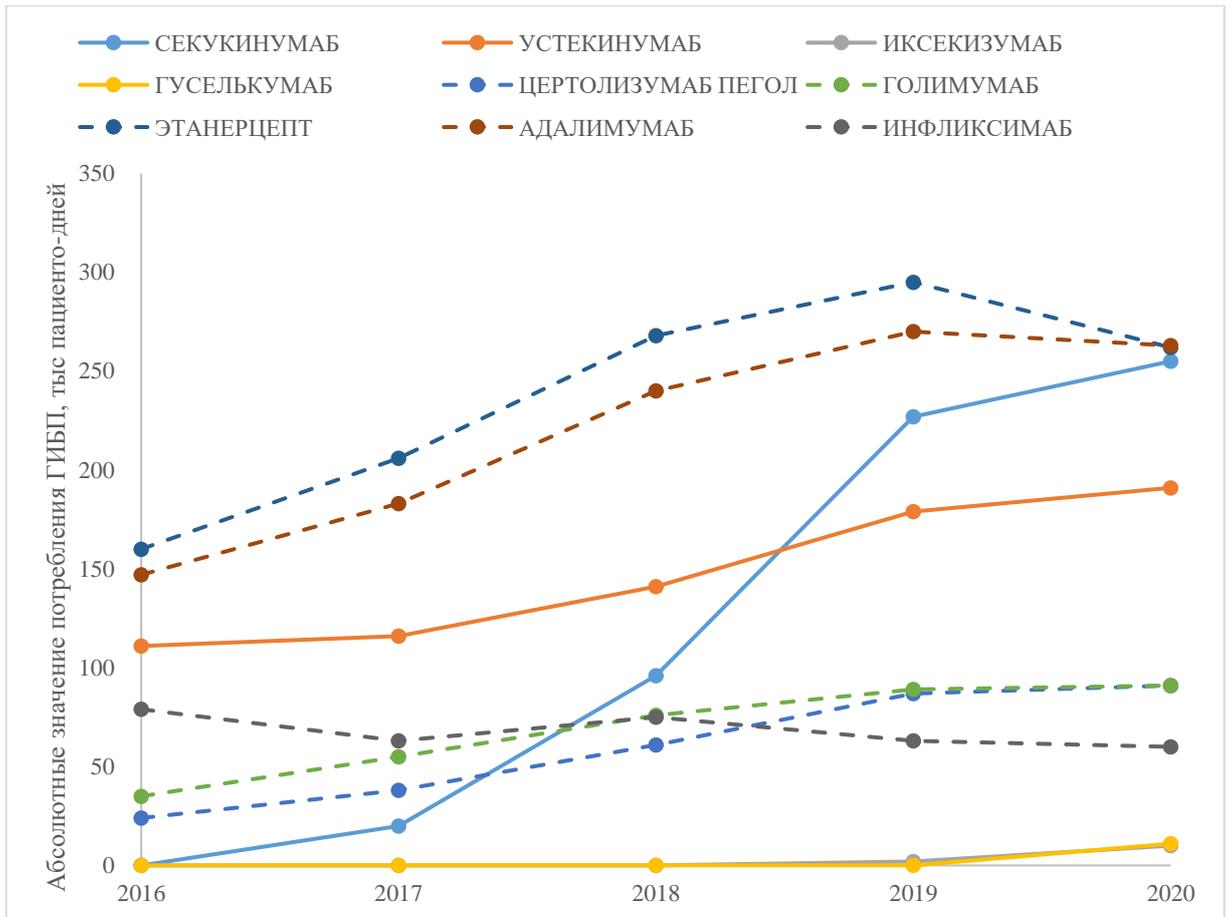


Рисунок 3.6 - Динамика абсолютных показателей потребления ГИБП при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в РФ, тыс. пациенто-дней

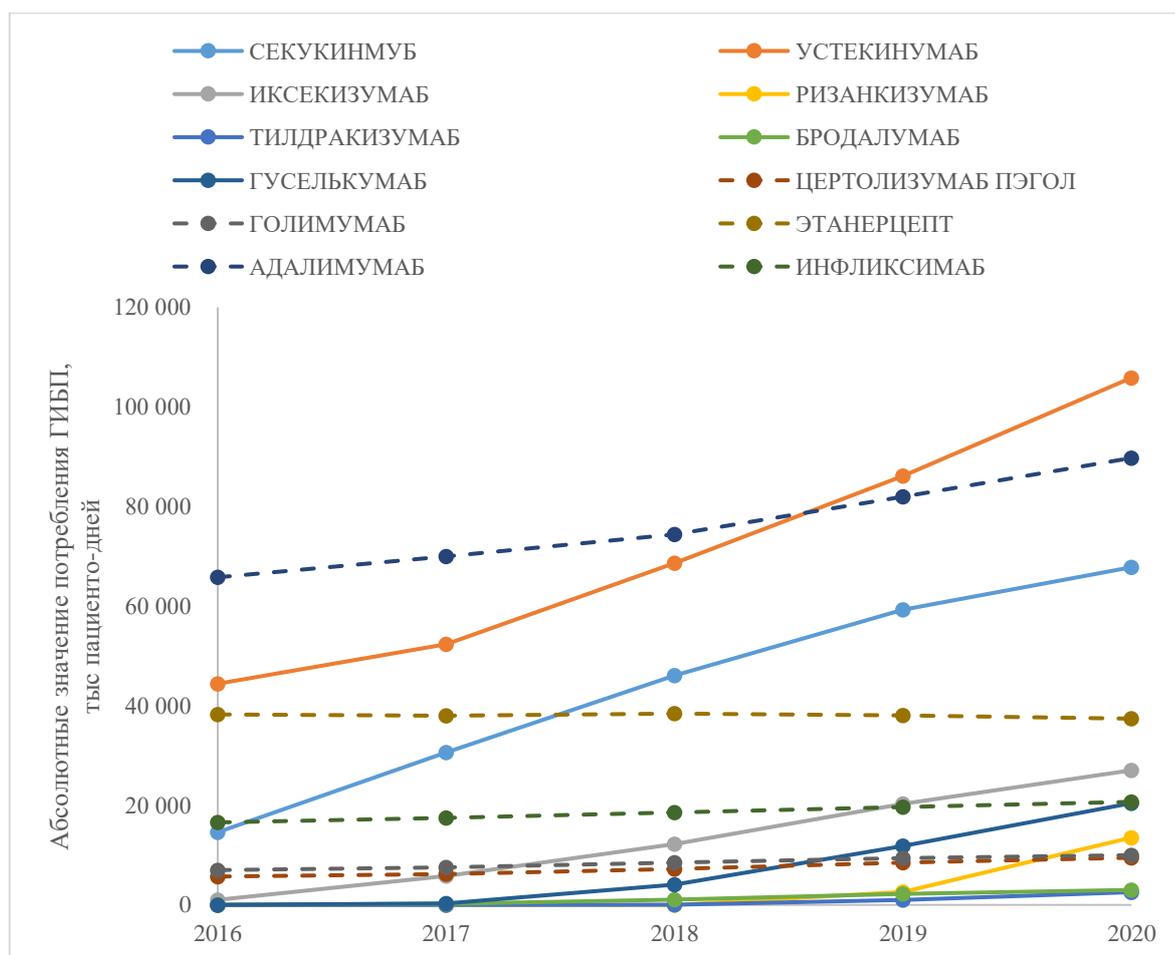


Рисунок 3.7 - Динамика абсолютных показателей потребления ГИБП при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. в мире, тыс. пациенто-дней

Таким образом, наш анализ показал, что в структуре терапии псориаза в РФ преобладают топические препараты, из системных наиболее часто назначаемым является метотрексат, что согласуется с международными данными.

Во всем мире с 2016 по 2020 г. помимо общей положительной динамики рынка (увеличение пациенто-дней терапии с 3 198 951 тыс. до 3 769 249 тыс.), наблюдается абсолютное увеличение пациенто-дней на биологической терапии (с 286 569 тыс. в 2016 г. до 526 433 тыс. в 2020 г.), а также увеличение доли назначений биологической терапии в общей структуре (с 9% до 14 % с 2016 по 2020г соответственно). При этом, в РФ, несмотря на положительную динамику всех назначений (с 83 450 тыс. пациенто-дней в 2016 г. до 102 972 тыс пациенто-дней в 2020 г.), а также абсолютное увеличение пациенто-дней биологической терапии (с 1 958 тыс. в 2016 г. до 2 463 тыс. в 2020 г.), доля биологической терапии в общей структуре остается неизменной (2,3% в 2016 г. и 2,4% в 2020 г.).

Структура биологической терапии также эволюционирует. Так, как в РФ, так и во всех странах увеличивается доля ингибиторов интерлейкинов ИЛ-23, ИЛ-12/23, ИЛ-17 (с 5,7% в 2016 г. до 19% в 2020 г. и с 21% в 2016 г. до 45,6% в 2020 г. соответственно).

Отсутствие увеличение доли назначений биологической терапии в РФ может свидетельствовать о наличии неудовлетворенной медицинской потребности среди пациентов средней и тяжелой степени тяжести, хотя введение биологических препаратов в терапию псориаза открывает новые перспективы для таких пациентов. ГИБП являются высокоэффективными препаратами, позволяющими добиться успеха в случае недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей системной терапии. Соответственно представляет интерес оценить структуру назначений классов препаратов для терапии псориаза в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также сопутствующие не прямые затраты, связанные с заболеванием и неотвеченной медицинской потребностью в данной группе пациентов.

3.2 Анализ структуры терапии в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и влияния псориаза на основные показатели продуктивности

На втором этапе выполнен субанализ российской когорты неинтервенционного кросс-секционального исследования ATLAS для выявления структуры назначения терапии в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также оценки влияния псориаза на показатели работоспособности.

3.2.1 Анализ демографических и клинических показателей обследованных пациентов

Возможность экстраполировать результаты вышеперечисленного анализа была продемонстрирована на примере собственного когортного исследования, где возраст обследованных пациентов с псориазом ($n = 300$) варьировал от 18 до 78 лет, средний возраст составил $43,6 \pm 14,3$ лет. Согласно результатам анализа возрастной характеристики (Рисунок 3.6), среди пациентов анализируемой когорты пациенты

возраста 18–35 лет – 33,0% ($n = 100$). Доля пациентов 45–54 лет и 55–64 лет была примерно одинаковой и составляла 22,0% и 21,0% соответственно [46,47]. Наименьшее возрастная группа ($n = 20$, 7,0%) была представлена пациентами старше 65 лет (Рисунок 3.8).

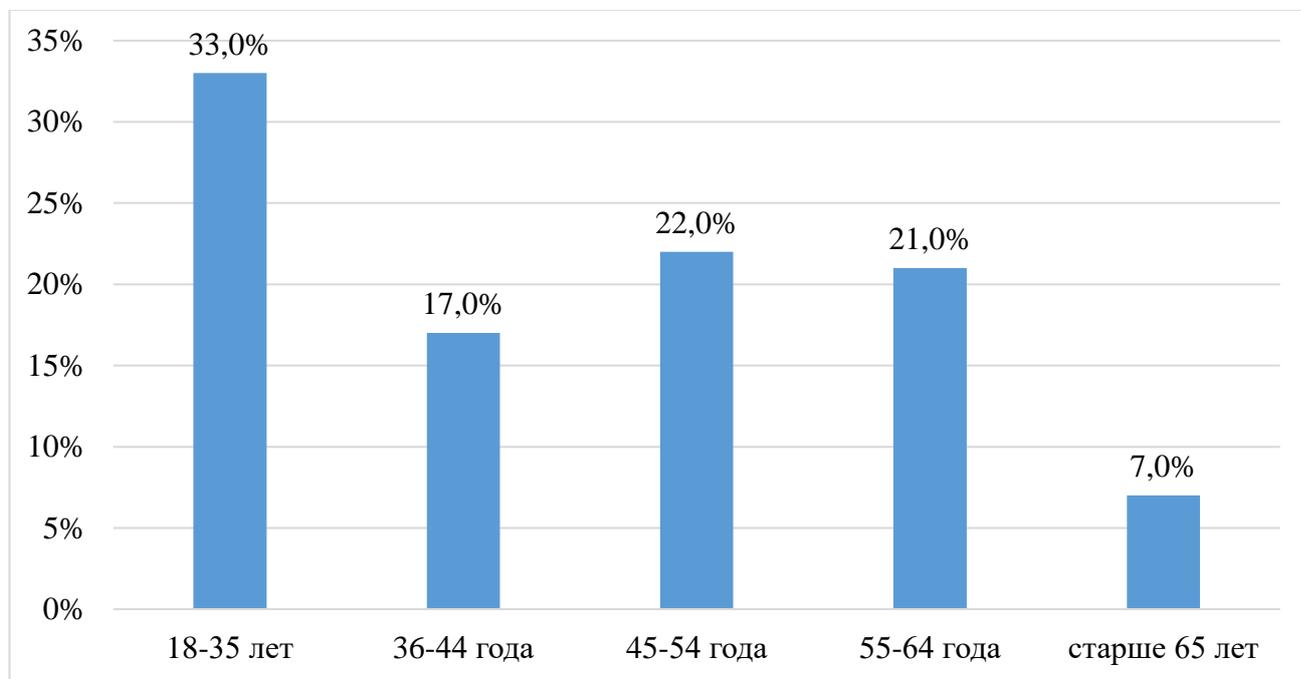


Рисунок 3.8 – Возрастная характеристика обследованных пациентов ($n = 300$)

Результаты анализа возрастной характеристики нашей когорты в зависимости от степени тяжести псориаза (Рисунок 3.9) свидетельствовали о том, что среди пациентов с тяжелым течением заболевания преобладали пациенты старше 45 лет (73,0%), что было численно больше по сравнению с данным показателем среди обследованных у которых, течение псориаза было легким (44,0%), а также при полном / практически полном отсутствии псориазных высыпаний (46,0%).

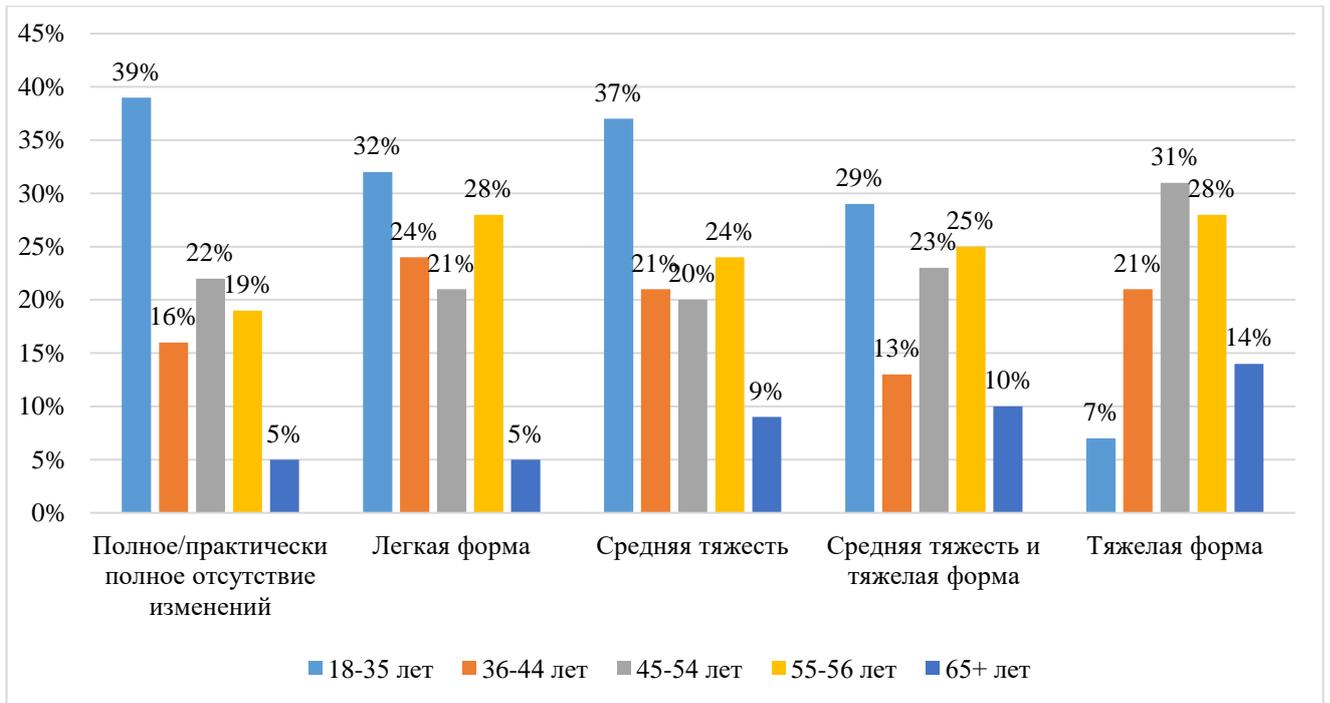


Рисунок 3.9 – Возрастная характеристика обследованных пациентов (n = 300) в зависимости от степени тяжести псориаза

Тяжесть псориаза на момент проведения опроса варьировала от отсутствия изменений до тяжелой формы, несмотря на проводимую терапию. В когорте обследованных преобладали пациенты (37%) с полным / практически полным отсутствием изменений, 28% имели легкую форму, у каждого четвертого больного (25%) была документирована средняя тяжесть заболевания, тяжелая форма псориаза выявлена у 10% (Рисунок 3.10).

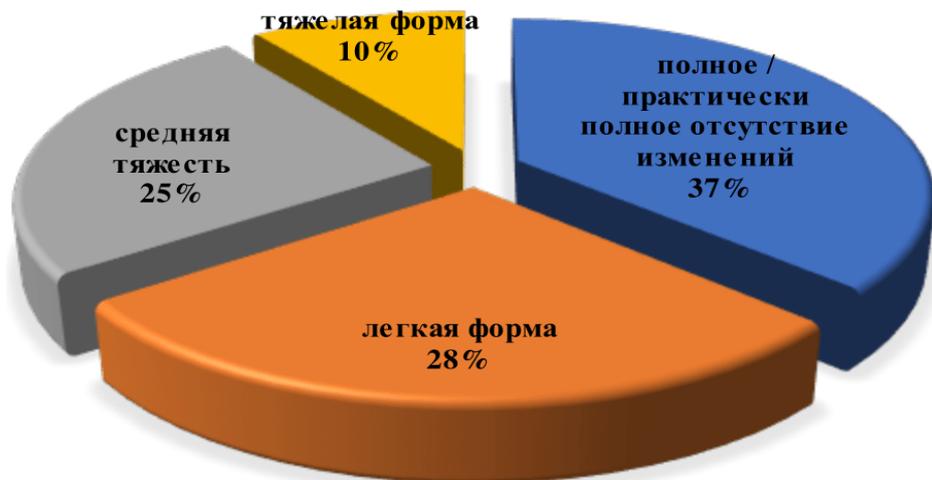


Рисунок 3.10 – Тяжесть псориаза у обследованных пациентов (n = 300).

Установлено, что пациенты с тяжелой формой псориаза значительно чаще по сравнению с обследованными с более легким течением основного заболевания имели ПсА (55% vs 10%), ССЗ (14% vs 4%) и ожирение (17% vs 1%), а также обращались за консультацией к ревматологу (41% vs 5%), кардиологу (17% vs 2%) и офтальмологу (10% vs 0%).

3.2.2 Анализ структуры терапии псориаза в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях РКП

Большинство пациентов российской когорты неинтервенционного кросс-секционного исследования ATLAS, которая была ретроспективно проанализирована, получали только топические препараты (60%), за которыми по распространенности следовали комбинации стандартных системных и топических препаратов (33%) (Рисунок 3.11).

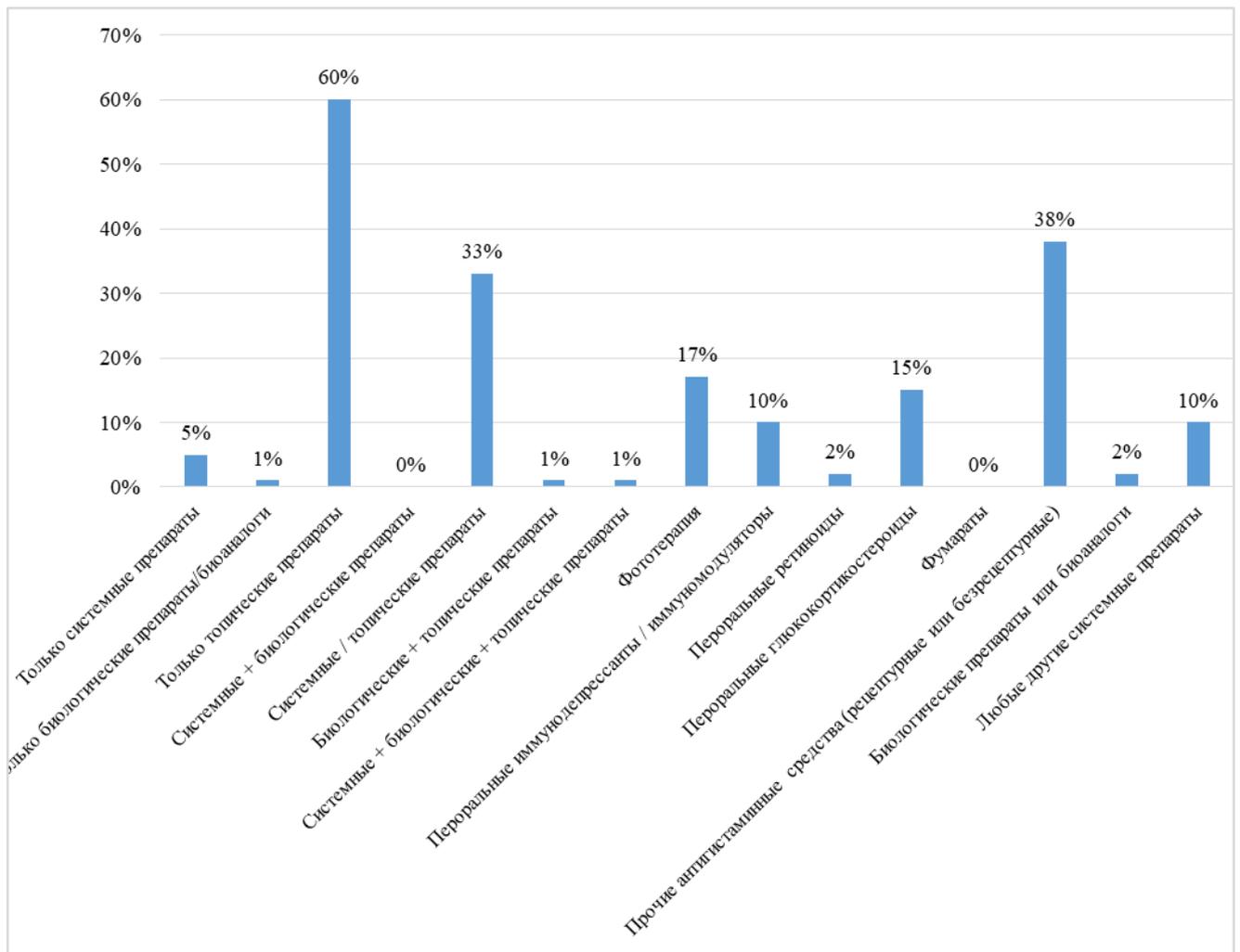


Рисунок 3.11 – Варианты терапии у обследованных пациентов (n = 300)

Фототерапия (фотохимиотерапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов либо узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия) применялась в лечении заболевания у 17% пациентов. ГИБП использовались в 2% случаев, среди них в 83% – инфликсимаб и в 17% – устекинумаб.

По мере увеличения тяжести заболевания снижалась доля пациентов, получающих только топическую терапию. Так, при легкой форме псориаза 62% пациентов получали только топическую терапию, тогда как в группе тяжелого течения доля пациентов, получающих только топическую терапию, составила 35% (Рисунок 3.12).

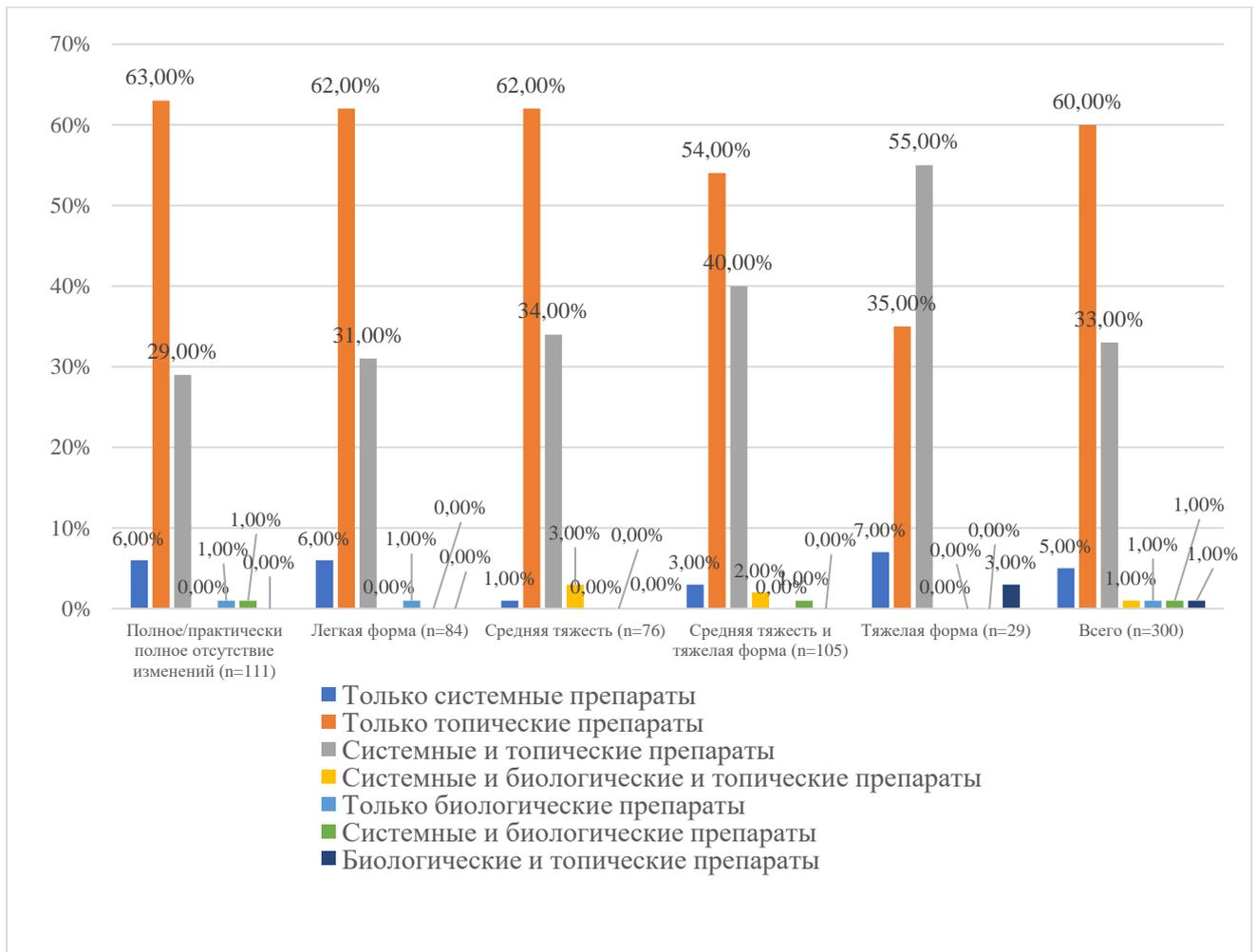


Рисунок 3.12 – Структура терапии у обследованных пациентов (n = 300) в зависимости от тяжести заболевания

На момент проведения данного исследования 92% пациентов, у которых была смена системной терапии, были в состоянии рецидива псориаза, в отличие от

показателя пациентов без изменения лечения (33%, $p < 0,05$). Более того, несмотря на то, что у пациентов, включенных в исследование, имелось показание к назначению системной терапии, каждый четвертый пациент (25%) имел среднюю тяжесть заболевания, а тяжелая форма псориаза выявлена у 10%, что еще раз свидетельствует о неудовлетворенной потребности в правильном терапевтическом подходе. Полученные данные согласуется с результатами фармакоэпидемиологического анализа потребления препаратов для терапии псориаза в Российской Федерации. Так, субанализ российской когорты неинтервенционного кросс-секционального исследования анализ выявил преобладание топических препаратов и невысокий уровень назначения биологической терапии.

Анализ российской когорты пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом продемонстрировал наличие неудовлетворенной терапевтической потребности, так как среди пациентов, которым была показана системная терапия, каждый четвертый имел псориаз средней степени тяжести, а каждый десятый - тяжелой, при этом биологическую терапию получали всего 2 % пациентов проанализированной когорты.

3.2.3 Анализ показателей качества жизни и производительности труда у обследованных пациентов с псориазом

Результаты анализ данных краткого неспецифического опросника для оценки качества жизни пациентов (SF-12) российской когорты неинтервенционного кросс-секционального исследования ATLAS свидетельствовали о статистически значимом ($p < 0,05$) снижении средних значений разделов Physical and Mental health summary scales (PCS, MCS) при увеличении тяжести псориаза (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Показатели качества жизни у обследованных пациентов (n = 300) в зависимости от тяжести псориаза

Показатели	Тяжесть псориаза										p
	полное/ практически полное отсутствие изменений (n = 111)		легкая форма (n = 84)		средняя тяжесть (n = 76)		от средней тяжести до тяжелой формы (n = 105)		тяжелая форма (n = 29)		
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SF-12 PSC	47,8	7,8	45,2	8,5	44,2	9,8	42,0	10,5	35,9	10,2	0,000
Общее состояние здоровья	41,3	9,3	38,3	9,0	35,4	9,5	33,5	10,1	28,3	10,2	0,000
Физическое функционирование	49,5	8,8	47,2	10,3	46,1	10,4	43,9	11,6	37,5	12,9	0,000
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	48,5	8,1	45,7	9,4	44,2	9,1	42,3	9,4	37,1	8,5	0,000
Интенсивность боли	49,3	10,6	47,4	9,9	46,7	11,0	44,1	12,2	37,1	12,8	0,000
SF-12 MSC	48,1	8,9	47,0	9,0	44,4	9,8	43,2	10,9	39,5	13,1	0,000
Психическое здоровье	50,2	9,1	48,4	8,9	45,2	9,9	43,3	11,0	38,2	12,7	0,000
Социальное функционирование	46,4	9,2	44,0	10,1	43,2	9,7	41,5	10,5	36,8	11,5	0,000
Жизненная активность	52,4	10,6	51,9	10,8	48,8	9,8	48,0	10,6	45,7	12,7	0,012
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	45,5	9,0	44,3	10,5	42,1	10,5	40,4	11,3	35,7	12,5	0,000
DLQI	5,0	4,7	7,7	6,6	7,6	5,6	8,8	6,1	12,1	6,5	0,000
Симптомы и ощущения	1,5	1,3	2,1	1,5	2,3	1,3	2,5	1,4	3,2	1,4	0,000
Досуг	0,9	1,0	1,5	1,6	1,5	1,3	1,7	1,4	2,1	1,4	0,000
Личные отношения	1,0	1,3	1,5	1,6	1,2	1,3	1,4	1,5	2,0	1,7	0,002
Повседневная деятельность	0,9	1,2	1,4	1,3	1,6	1,3	1,9	1,5	2,7	1,6	0,000
Лечение	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,7	1,3	1,0	0,000
Работа /учеба	0,3	0,8	0,6	0,9	0,5	0,9	0,5	0,9	0,7	1,0	0,063
EQ-5D	0,9	0,2	0,8	0,2	0,8	0,2	0,8	0,3	0,6	0,4	0,000
подвижность (передвижение в пространстве)	26	25%	27	35%	27	38%	46	48%	19	76%	0,000
самообслуживание	28	27%	28	36%	22	31%	38	40%	16	64%	0,006
активность в повседневной жизни	27	26%	30	38%	30	42%	49	51%	19	76%	0,000
наличие боли/дискомфорта	39	38%	37	47%	34	48%	53	55%	19	76%	0,009

Показатели	Тяжесть псориаза										p
	полное/ практически полное отсутствие изменений (n = 111)		легкая форма (n = 84)		средняя тяжесть (n = 76)		от средней тяжести до тяжелой формы (n = 105)		тяжелая форма (n = 29)		
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
наличие беспокойства/депрессии	44	43%	36	46%	33	46%	51	53%	18	72%	0,076
WPAI											
Снижение продуктивности (%)	26,9	24,4	39,6	28,6	31,6	25,5	39,6	28,6	39,5	29,6	0,089
Абсентеизм (% времени)	7,5	18,8	9,7	20,1	7,3	17,9	9,7	20,1	13,4	20,4	0,747
Презентеизм (% нарушения во время работы)	20,6	19,6	34,5	24,5	27,3	21,4	34,5	24,5	33,6	25,4	0,014
% ухудшения качества активности	30,4	24,7	40,3	25,4	36,1	23,5	40,3	25,4	48,0	30,8	0,005

При анализе данных дерматологического индекса качества жизни (DLQI) было установлено достоверное ($p < 0,05$) нарастание его показателей с увеличением тяжести псориаза (Таблица 3.6). Было выявлено, что данные европейского опросника оценки качества жизни по 5 категориям (EQ-5D: EuroQol-5D, European Quality of Life 5 Dimensions Questionnaire) также зависели от тяжести псориаза (Таблица 3.4).

В результате проведенного исследования было обнаружена тенденция к увеличению презентеизма и ухудшению качества активности по опроснику производительности труда и повседневной активности (WPAI), то есть к увеличению снижения работоспособности по мере увеличения тяжести псориаза у обследованных пациентов ($n = 300$) (Рисунок 3.13).

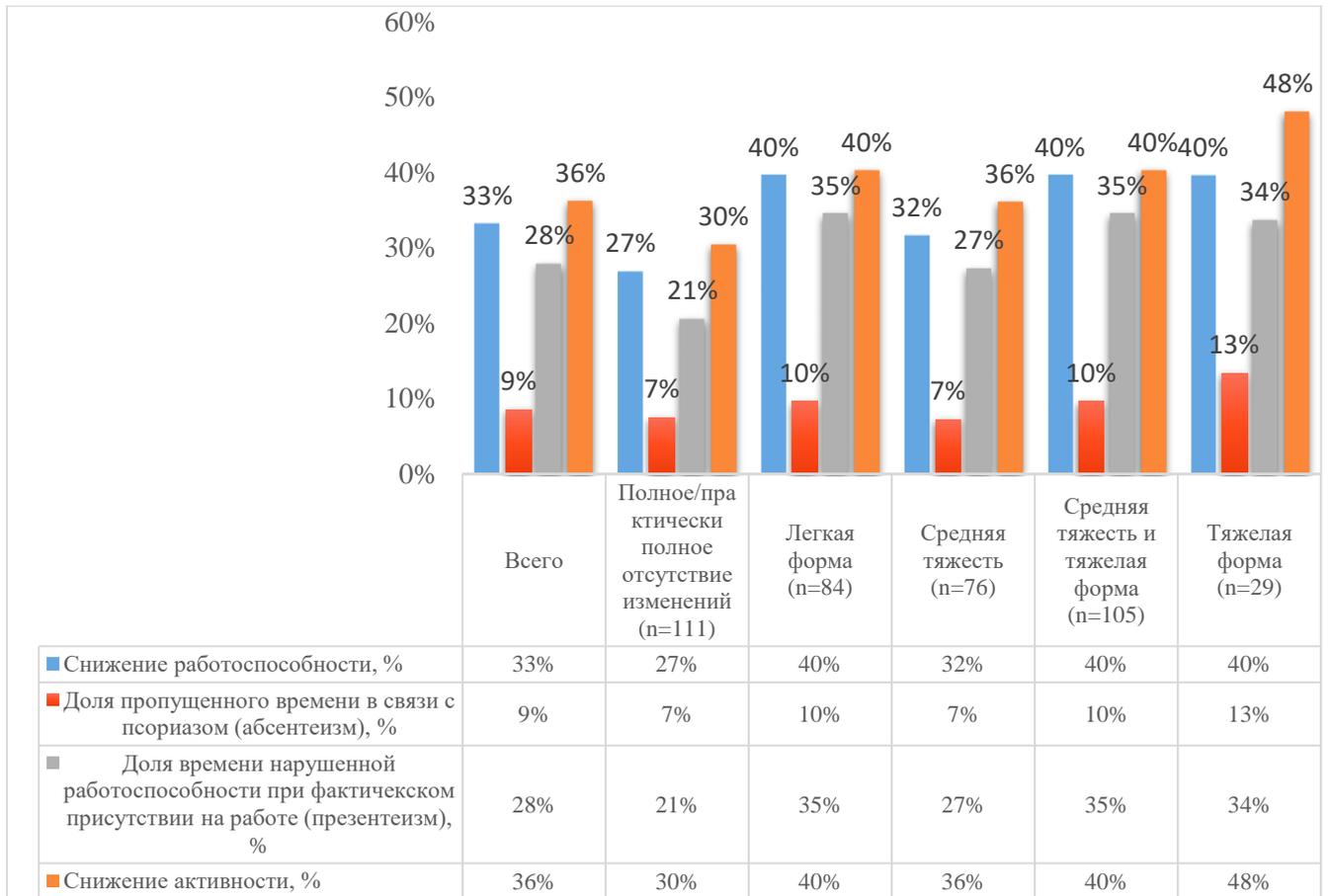


Рисунок 3.13 – Потеря работоспособности и снижение активности пациентов с псориазом в зависимости от его тяжести на момент опроса

Среднее снижение работоспособности составило 33,2%. Средний процент пропущенного времени в связи с псориазом (абсентеизм) составил 8,6%, средняя доля времени нарушенной работоспособности при фактическом присутствии на работе (презентеизм) составила 27,9%, а среднее снижение активности – 36,2%.

Наиболее выраженное снижение работоспособности наблюдалось у пациентов с ожирением (45%), после чего следовали пациенты с тревожностью или депрессией (44,3%), ССЗ (43,4%), ПсА (38,3%) и СД 2-го типа (26,9%).

Таким образом, субанализ российской когорты пациентов со среднетяжелым и тяжёлым псориазом, принявших участие в кросс-секциональном исследовании ATLAS, позволил проанализировать структуру назначений терапии в данной группе пациентов и сопоставить полученные результаты с российскими и мировыми трендами, полученные в результате фармакоэпидемиологического исследования, а также оценить влияние псориаза на показатели производительности труда (абсентеизм и презентеизм) при данной структуре

терапии. Полученные данные послужили основой дальнейших расчетов не прямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, у пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести при доле назначения ГИБП < 2%.

3.3 Анализ не прямых затрат у пациентов с псориазом в условиях реальной клинической практики

На третьем этапе работы был выполнен фармакоэкономический анализ не прямых затрат у пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Для расчета не прямого затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом по причине псориаза, применялся метод человеческого капитала с использованием двух подходов к определению стоимости единицы снижения рабочей продуктивности: отражение снижения работоспособности на ВВП и рыночной стоимости рабочего времени.

Первым этапом было определение ВВП на душу населения в год. Среднедушевой ВВП в год был рассчитан по формуле:

$$\text{ВВП}_n = \frac{\text{ВВП}}{\Pi}, \quad (3.1)$$

где ВВП – совокупный ВВП за год, руб. РФ;

ВВП_n – ВВП на душу населения в год, руб. РФ;

Π – численность трудоспособного экономически активного населения, чел.

Итог расчетов: $\text{ВВП}_n = 1194849$ руб.

Следующим этапом было определение среднедушевого ВВП_n в час. Количество рабочих часов (а) определялось путем умножения среднего количества рабочих недель в год (48 недель) после вычета средней длительности оплачиваемого отпуска на среднее количество рабочих часов (38 часов) согласно данным Росстата [300]. ВВП_n в час определялся по формуле:

$$b = \frac{\text{ВВП}_n}{a}, \quad (3.2)$$

где b – ВВП_n в час, руб. РФ;

a – среднее количество рабочих часов в год, ч.

Итог расчетов: $b = 1824$ руб. в час.

В качестве источника информации о доли пропущенного рабочего времени (абсентеизм) и рабочего времени со сниженной работоспособностью при фактическом присутствии на рабочем месте (презентеизм) у пациентов с псориазом в Российской Федерации служило кросс-секциональное наблюдательное исследование Disease ATLAS [46, 47], результаты которого представлены в части 3.2. В данном российском субанализе было показано, что не более 2% пациентов в условиях рутинной практики получали ГИБП при том, что более чем у трети пациентов сохранялись проявления псориаза средней и тяжелой степени. Во всей проанализированной когорте среди трудоустроенных пациентов среднее снижение работоспособности составило 33,2%. Средний процент пропущенного времени работы (абсентеизм) в связи с псориазом составил 8,6 %, средняя доля времени нарушенной трудоспособности при фактическом присутствии на работе (презентеизм) составила 27,9 %, а среднее снижение активности – 36,2 %, в субкогорте пациентов со средней и тяжелой формой псориаза средний процент абсентеизма составил 9,7%, а презентеизма -34,5%, что согласуется международными данными [46,47].

Оценка непрямого экономического влияния абсентеизма и презентеизма в расчете на 100 000 пациентов с псориазом производилась по формуле (3.3).

$$\begin{aligned} \text{НЕПРЯМЫЕ затраты}_{A+P} \\ = 100\,000 * ((\alpha * a * A * b) + (\alpha * (a - A * a) * P * b)), \end{aligned} \quad (3.3)$$

где α – output elasticity of labor / эластичность выпуска по труду Кобба – Дугласа в РФ [301,302];

a – среднее количество рабочих часов в год, ч;

b – ВВП_т в час, руб. РФ;

A – средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

P – средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

Итог расчетов: НЕПРЯМЫЕ затраты_{A+P} = 10,2 млрд руб. на 100 000 пациентов.

Расчет не прямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом в расчете на 100 000 пациентов с псориазом, через применение рыночной стоимости рабочего времени производился аналогичным образом, как и при учете влияния на ВВП с тем изменением, что вместо среднедушевого ВВП_п использовался показатель среднемесячной начисленной заработной платы (l) [303]. Также в данном случае не было необходимости учитывать в расчетах эластичность выпуска по труду (см. формулу 3.4).

$$\text{НЕПРЯМЫЕ затраты}_{A+P} = 100\,000 * \left(a * A * \frac{12 * l}{48 * 38} + (a - a * A) * P * \frac{12 * l}{48 * 38} \right), \quad (3.4)$$

где a – среднее количество рабочих часов в год, ч;

l – среднемесячная начисленная заработная плата, руб. РФ [303];

A – средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

P – средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, среди пациентов с псориазом, не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

Используя данную формулу рассчитаем влияние назначения ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные с псориазом и представим результаты в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), методом человеческого капитала через потери ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени.

Население РФ 2018		146800000			
Заболеваемость: псориаз 2018 год на 100000		67			
Диагноз поставлен впервые в 2018 году		97622			
Распространенность псориаза на 100000		242			
Всего пациентов в РФ на 2018 год		355843			
Пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в РФ на 2018 год		106753			
Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), методом человеческого капитала через потери ВВП		Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), через применение рыночной стоимости рабочего времени			
ВВП РФ 2017, рубли РФ	86148600000000				
Экономически активное население, 2017 год	72100000				
ВВП на душу рабочего населения 2017, рубли РФ	1194849	Средняя заработная плата в год, рубли РФ (данные 2018 года)		524688	
Рабочих часов в год	1824	Рабочих часов в год, часы		1824	
ВВП на душу рабочего населения в час, рубли РФ	655	Зарботная плата в час, рубли РФ		288	
эластичность выпуска по труду Кобба – Дугласа (output elasticity of labor) в РФ	0,25				
		Расчет на 100000 пациентов с псориазом	Расчет на пациентов с псориазом от средней тяжести до	Расчет на 100000 пациентов с псориазом	Расчет на пациентов с псориазом от средней тяжести до

Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), методом человеческого капитала через потери ВВП				Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), через применение рыночной стоимости рабочего времени			
				тяжелой формы			тяжелой формы
По данным исследования при паттернах терапии на момент проведения исследования	Абсентеизм	Потерянное время в год, часы	157	177	Потерянное время в год, часы	157	177
		Суммарно потерь вследствие абсентеизм, рубли РФ	2568924965	3093175974	Суммарно потерь вследствие абсентеизма, рубли РФ	4512316800	5433163716
	Презентеизм	Снижение продуктивности, часы	465	568	Снижение продуктивности, часы	465	568
		Суммарно потерь вследствие презентеизма, рубли РФ	7617340462	9934356464	Суммарно потерь вследствие презентеизма, рубли РФ	13379858813	17449697509
	Презентеизм+ абсентеизм	Непрямая экономическая нагрузка псориаза, связанная с презентеизмом и абсентеизмом, рубли РФ	10186265427	13027532438	Непрямая экономическая нагрузка псориаза, связанная с презентеизмом и абсентеизмом, рубли РФ	17892175613	22882861226
		млрд рублей РФ	10,2	13,0	млрд рублей РФ	17,9	22,9
		млрд рублей РФ на 100 000 пациентов		12,2	млрд рублей РФ на 100 000 пациентов		21,4

При этом, сравнивая доли презентеизма и абсентеизма в структуре непрямых затрат, в случае двух типов подходов мы получили больший вклад презентеизма (абсентеизм – 25%, презентеизм – 75%).

При этом, как было ранее показано, непрямые затраты, связанные с оплатой листов временной нетрудоспособности, составляют 46 942 руб./год, а выплаты при инвалидизации 2137 руб./год на 1 пациента с псориазом [333].

Таким образом, непрямые затраты в расчете на 100 000 пациентов с псориазом в 2018 г. в РФ, учитывающие снижение работоспособности через оценку влияния на ВВП, составили 15,1 млрд руб./год (10,2 млрд руб./год+4,7 млрд руб./год+ 0,2 млрд руб./год) (или 101862 руб./год+46942 руб./год+2137 руб./год = 150941 руб./год на 1 пациента) и, через применение рыночной стоимости рабочего времени, – 22,8 млрд руб./год (17,9 млрд руб./год+4,7 млрд руб./год+ 0,2 млрд руб./год) (или 178921 руб./год+46942 руб./год+2137 руб./год= 228000 руб./год на 1 пациента).

3.4 Анализ влияния генно-инженерной биологической терапии на непрямые затраты у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом в условиях реальной клинической практики

Учитывая клинические проявления псориаза, рассчитанные непрямые затраты, связанные с абсентеизмом и презентеизмом по причине псориаза, а также преобладание топической терапии среди назначений согласно фармакоэпидемиологическому анализу, представленному в разделе 3.1, и анализу российской когорты, включенной в кросс-секциональное неинтервенционное исследование ATLAS [46,47], на четвертом этапе работы мы провели байесовский сетевой мета-анализ для сравнения влияния генно-инженерной биологической терапии на показатели абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, а также фармакоэкономический анализ влияния увеличения доли назначений ГИБП у этой группы пациентов на непрямые затраты. Рассчитанные стоимости 1-ого года терапии ГИБП приведены в виде справочной информации в приложении Д.

Для проведения байесовского сетевого мета-анализа был выполнен поиск научных публикаций по сравнительной оценке влияния ГИБП на показатели абсентеизма и презентеизма по опроснику WPAI [46,47]. Целевой популяцией в исследовании были российские пациенты старше 18 лет со среднетяжелым и тяжелым псориазом. В сетевой мета-анализ были включены исследования с участием пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и получавших какой-либо ГИБП: адалимумаб (adalimumab), гуселькумаб (guselkumab), иксекизумаб (ixekizumab), инфликсимаб (infliximab), нетакимаб (netakimab), секукинумаб (secukinumab), этанерцепт (etanercept), тофацитиниб (tofacitinib). Оцениваемыми исходами были показатели презентеизма и абсентеизма по опроснику WPAI. Анализ проводился как с использованием модели фиксированных эффектов, так и с использованием модели случайных эффектов с использованием информативных априорных распределений (что является оптимальным при осуществлении сравнения нескольких плацебо-контролируемых РКИ). Соответствие модели исследовалось путем сравнения информационного критерия отклонения (DIC) и апостериорного среднего остаточного отклонения для модели фиксированных эффектов и модели случайных эффектов. DIC, которые меньше более чем на пять пунктов, обычно считаются признаком значимо более подходящей модели. Однако, модели случайных эффектов считались базовыми, учитывая количество исследований на узел и наблюдаемый уровень гетерогенности. Модели случайных эффектов не предполагают, что все исследования оценивают один и тот же эффект, скорее, они предполагают, что истинные эффекты случайных образом распределены вокруг некоторого среднего эффекта популяции, учитывая, что модели фиксированных эффектов включают сильное и маловероятное предположение о гомогенности, анализ случайных эффектов использовался в качестве основного и базового случая.

В результате проведенного последовательного поиска исследований для анализа презентеизма, было включено 6 исследований, из них 5 с двумя группами сравнения и 1 исследование с тремя группами, из всех исследований было 4 группы контроля, 1 группа адалимумба, 1 группа этанерцепта, 1 группа иксекизумаба, 2 группы секукинумаба, 2 группы устекинумаба. \bar{D}_{res} (Mean sum of residual deviance,

средняя сумма остаточных отклонений) составила 13,4, p_D (sum of the leverages of each data point) 12,9, DIC (Deviance Information Criteria, информационный критерий отклонения) 26,3. Коэффициент гетерогенности $I^2=11\%$.

При проведении аналогичного поиска и отбора публикаций в контексте оценки влияния ГИБП на показатели абсентеизма по опроснику WPAI было обнаружено 5 исследований, которые все включали две группы сравнения, всего было 3 группы контроля, 3 группы иксекизумаба, 2 группы секукинумаба, 2 группы устекинумаба. \bar{D}_{res} (Mean sum of residual deviance, средняя сумма остаточных отклонений) составила 9,6, p_D (sum of the leverages of each data point) 8,7, DIC (Deviance Information Criteria, информационный критерий отклонения) 18,4. Коэффициент гетерогенности $I^2=7\%$. Графики сети сравнений представлены на Рисунках 3.12 и 3.13 соответственно.



Рисунок 3.14 – Сеть доказательств сетевого мета-анализа, проведенного с целью сравнения влияния генно-инженерной биологической терапии на показатель презентеизма в опроснике WPAI

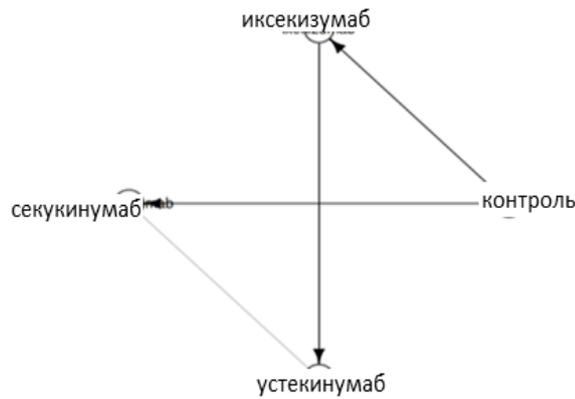


Рисунок 3.15 –Сеть доказательств сетевого мета-анализа, проведенного с целью сравнения влияния генно-инженерной биологической терапии на показатель абсентеизма в опроснике WPAI

Результаты непрямого сравнения показали, что все ГИБП имеют тенденцию к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, при этом в группе секукинумаба были продемонстрированы статистически значимые различия в снижении показателей презентеизма по опроснику WPAI относительно группы контроля (Рисунки 3.14, 3.15).

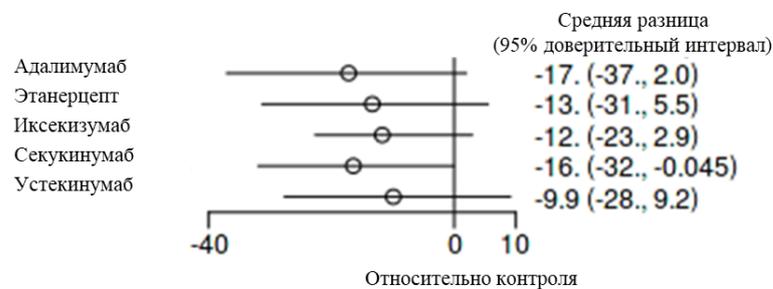


Рисунок 3.16 – Форест-диаграмма сетевого мета-анализа, построенная относительно контроля для оценки влияния на параметры презентеизма

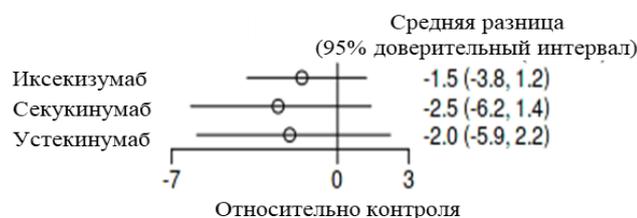


Рисунок 3.17 – Форест-диаграмма сетевого мета-анализа, построенная относительно контроля для оценки влияния на параметры абсентеизма

Более детальная информация по проведенным байесовским сетевым мета-анализам (краткие результаты сетевых мета-анализов, таблицы лиг (league table),

описание сходимости («трэйс»-графики, графики плотности распределения и графики Гельмана – Рубина – Брукса (Gelman-Rubin-Brooks plot) и согласованности моделей (построение таблиц «нагрева» сети (net heat plot)) представлена в Приложении Г.

Для оценки влияния назначения ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные со среднетяжелым и тяжелым псориазом, использовались значения снижения презентеизма и абсентеизма относительно группы контроля при терапии секукинумабом, полученные в проведенном сетевом мета-анализе. Для оценки влияния увеличения доли пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих ГИБП, до 100% в расчете на 100 000 пациентов через оценку влияния на ВВП использовалась формула 3.6, а через рыночную стоимость рабочего времени формула 3.7.

$$\begin{aligned} & \text{НЕПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ}_{\text{А+Р при ГИБП}} \\ & = 100\,000 * ((\alpha * a * (A_1 - A_2) * b) \\ & + (\alpha * (a - (A_1 - A_2) * a) * (P_1 - P_2) * b)), \end{aligned} \quad (3.6)$$

где α – output elasticity of labor / эластичность выпуска по труду Кобба – Дугласа в РФ [301,302];

a – среднее количество рабочих часов в год, ч;

b – ВВП_п в час, руб. РФ;

A_1 – средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

P_1 – средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

A_2 – средний процент снижения абсентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведенному мета-анализу;

P_2 – средний процент снижения презентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведенному мета-анализу.

НЕПРЯМЫЕ затраты_{A+P} при ГИБП

$$= 100\,000 * (a * (A_1 - A_2) * \frac{12 * l}{48 * 38} + (a - a * (A_1 - A_2)) * (P_1 - P_2) * \frac{12 * l}{48 * 38}) \quad (3.7)$$

где a – среднее количество рабочих часов в год, ч;

l – среднемесячная начисленная заработная плата, руб. РФ [303];

A_1 – средний процент абсентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

P_1 – средний процент презентеизма, полученный в опроснике WPAI, в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом не получающих ГИБП/с минимальной долей ГИБП ($\leq 2\%$) [46, 47];

A_2 – средний процент снижения абсентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведенному мета-анализу;

P_2 – средний процент снижения презентеизма по опроснику WPAI в когорте пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих секукинумаб, согласно проведенному мета-анализу.

Используя формулы расчета влияния назначения ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные со среднетяжелым и тяжелым псориазом, была составлена таблица 3.6 с показателями не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), рассчитанных методом человеческого капитала через потери ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени, а также оценка влияния более широкого применения генно-инженерной биологической терапии на не прямые затраты в случае пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом.

Таблица 3.6– Оценка влияния назначения ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные с псориазом

			Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), методом человеческого капитала через потери ВВП	Оценка не прямых затрат, связанных со снижением продуктивности (абсентеизм и презентеизм), через применение рыночной стоимости рабочего времени
Пациенты с псориазом от средней тяжести до тяжелой формы				
При увеличении до 100% доли пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих ГИБП	Абсентеизм	Потерянное время в год, часы	131	131
		Суммарно потерь вследствие абсентеизма, рубли РФ	2 295 965 671	4 037 659 986
	Презентеизм	Снижение продуктивности, часы	313	313
		Суммарно потерь вследствие презентеизма, рубли РФ	5 474 602 589	9 616 139 658
	Презентеизм+ абсентеизм	Непрямая экономическая нагрузка псориаза, связанная с презентеизмом и абсентеизмом, рубли РФ	7 770 568 261	13 649 003 448
		млрд рублей РФ	7,8	13,6
Потенциальное снижение не прямых экономических затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, при увеличении до 100% доли пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, получающих ГИБП, млрд рублей РФ			5,3	9,2
Потенциальное снижение не прямых экономических затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, при увеличении доли пациентов, получающих ГИБП, на 100000 пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, млрд рублей РФ			4,9	8,6
Потенциальное снижение не прямых экономических затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, при увеличении доли пациентов, получающих ГИБП, в расчете на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом, рубли РФ			49 244,2	86 497,4

Для оценки изменения не прямых затрат, связанных с оплатой листов временной нетрудоспособности, а также инвалидизацией, были приняты допущения, что применение ГИБП приводит к снижению длительности временной нетрудоспособности на 50%, а уровня инвалидизации на 75% [333], то есть к снижению не прямых затрат на 2,3 млрд руб./год и 0,2 млрд руб./год на 100000 пациентов с псориазом.

Таким образом, назначение ГИБП может приводить к ежегодному общему снижению не прямых затрат на 7,4 млрд руб. (4,9 млрд руб.+2,3 млрд руб.+0,2 млрд руб.) и 11,1 млрд руб (8,6 млрд руб.+2,3 млрд руб.+0,2 млрд руб.) на 100 000 экономически активных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом или на 74318 руб. и 111571,1 руб. в пересчете на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом в год при расчете затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом, через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно. При этом, как было показано ранее в результате проведенного фармакоэпидемиологического анализа (Раздел 3.1), количество пациенто-лет биологической терапии псориаза в Российской Федерации в 2018 г. составило 2 306 тыс. (2,3%), тогда как небиологической терапии – 97 680 тыс. (97,7%), в 2020 г. абсолютные показатели увеличились (пациенто-лет биологической терапии – 2 463 тыс., небиологической – 100 509 тыс.), соотношение же осталось прежним.

Таким образом, нами было показано, что ГИБП приводят к снижению показателей абсентеизма и презентеизма, и, как следствие, могут снижать не прямые экономические затраты, связанные со сниженной работоспособностью, кроме того, назначение ГИБП приводит к снижению не прямых затрат по причине инвалидизации, а также длительности временной нетрудоспособности, а соответственно и к уменьшению выплат по листам временной нетрудоспособности. При этом в РФ согласно проведенному фармакоэпидемиологическому анализу регистрируется меньшая доля потребления биологической терапии по сравнению с мировыми показателями, а более детальный анализ когорты пациентов с псориазом средней и тяжелой степени тяжести неинтервенционного исследования продемонстрировал не только низкий

процент назначений как системной, так и биологической терапии в частности, но и наличие неотвеченной медицинской потребности, оцененной по клиническим проявлениям течения псориаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время данные РКП становятся все более важными для анализа демографических характеристик, выявления существующих потребностей, проведения инновационных типов исследований, подтверждения эффективности и безопасности лечения в клинической практике, фармакоэкономических оценок, а также для регуляторных целей и задач. В то время как РКИ являются «золотым стандартом» для оценки безопасности и эффективности новых терапевтических агентов, наличие строгих критериев включения и исключения означает, что исследуемые популяции часто могут быть недостаточно репрезентативны в отношении групп пациентов, встречающихся в условиях РКП [62].

Согласно официальным данным статистики заболеваемость псориазом в РФ в 2019 году достигла 73,1 случаев на 100 тыс. населения [39; 40]. Учитывая отсутствие данных по оценке состояния проблемы обсуждаемого заболевания в нашей стране, актуальным и важным представляется изучение фармакоэпидемиологических особенностей заболевания в нашей стране, а также оценка влияния заболевания на качество жизни и экономическую нагрузку заболевания на пациента, его родственников, работодателя и государство в целом.

В ходе диссертационного исследования было выяснено, что лидирующие позиции в структуре назначений лекарственных средств для терапии псориаза в России занимают топические препараты (бетаметазон + салициловая кислота, бетаметазон, флуоцинолона ацетонид), а среди системных, – метотрексат. Анализ общей структуры назначений препаратов при лечении псориаза в период с 2016 по 2020 г. позволил выявить разницу в динамике изменения как общей структуры терапии, так и изменения структуры внутри биологической терапии в России и в мире. В мире был отмечен равномерный рост доли биологической терапии в общей структуре назначений. Так, с 2016 по 2020 г. доля биологической терапии выросла с 9% до 14%, тогда как в российской практике, несмотря на увеличение назначений биологической терапии в абсолютных значениях (пациенто-дни), доля биологических препаратов остается неизменной (2,3% или 1 958 000 000 пациенто-дней в 2016 году и 2,4% или 2 463 000 000 пациенто-дней в 2020 году).

Как в России, так и во всем мире вместе с увеличением пациенто-дней биологической терапии наблюдается перераспределение соотношений назначений внутри группы биологической терапии. Так, в России с 2016 по 2020 г. доля ингибиторы интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб) выросла более чем в три раза с 5,7% от всей биологической терапии до 19%, а доля ингибиторов ФНО- α – с 22,7% до 31,1%. Наиболее быстрый рост потребления среди всех ГИБП зарегистрирован в случае секукинумаба с 20 тыс. пациенто-дней в 2017 г. до 255 тыс. пациенто-дней в 2020 г. или с 1% до 10% от потребления всей биологической терапии соответственно. Во всем мире доля ингибиторов интерлейкинов (ИЛ-12/23 (устекинумаб), ИЛ-23 (рисанкизумаб), ИЛ-23p19 (тилдракизумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб, бродалумаб)) также увеличилась почти в два раза с 21% в 2016 году до 45,6% в 2020 году, при этом доля ингибиторов ФНО- α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб) снизилась с 46,5% до 31,8% соответственно. Среди всех ГИБП наиболее резкий рост в мире был продемонстрирован в случае секукинумаба с 14 598 тыс. пациенто-дней в 2017 г. до 67 810 тыс. пациенто-дней в 2020 г. или с 5% до 13% от потребления всей биологической терапии, а также в случае устекинумаба с 44 414 тыс. пациенто-дней в 2017 г. до 105 856 тыс. пациенто-дней в 2020 г. или с 15% до 20% от потребления всей биологической терапии соответственно.

В свою очередь, очевидное отсутствие увеличения суммарной доли назначений биологической терапии в РФ может свидетельствовать о наличии неотвеченной медицинской потребности среди пациентов средней и тяжелой степени тяжести.

Субанализ российской когорты неинтервенционного кросс-секционного исследования ATLAS показал, что большая часть пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом получали только топические препараты (60%), за которыми по распространенности следовали комбинации стандартных системных и топических препаратов (33%), фототерапия (фотохимиотерапия с внутренним применением фотосенсибилизаторов либо узкополосная средневолновая ультрафиолетовая

терапия) применялась в лечении заболевания у 17% пациентов. ГИБП использовались в 2% случаев, среди них в 83% – инфликсимаб и в 17% – устекинумаб. Проведенный субанализ продемонстрировал и подтвердил наличие неудовлетворенной терапевтической потребности, так как среди пациентов, которым была показана системная терапия, каждый четвертый имел псориаз средней степени тяжести, а каждый десятый – тяжелой, при этом биологическую терапию получали всего 2 % пациентов проанализированной когорты.

Полученные данные согласуется с результатами фармакоэпидемиологического анализа потребления препаратов для терапии псориаза в Российской Федерации. Так, фармакоэпидемиологический анализ выявил преобладание топических препаратов в общей структуре терапии псориаза, а также меньшую по сравнению с мировым уровнем долю биологической терапии и отсутствие положительной динамики доли биологической терапии в общей структуре.

Результаты, полученные в рамках ретроспективного анализа российской когорты пациентов исследования ATLAS, дают дополнительную информацию о показателях качества жизни и производительности труда у обследованных пациентов с псориазом. В результате проведенного исследования было обнаружена тенденция к увеличению презентеизма и ухудшению качества активности по опроснику WPAI, то есть к увеличению снижения работоспособности по мере увеличения тяжести псориаза у обследованных пациентов (n = 300). Среднее снижение работоспособности составило 33,2%. Средний процент пропущенного времени в связи с псориазом (абсентеизм) составил 8,6%, средняя доля времени нарушенной работоспособности при фактическом присутствии на работе (презентеизм) составила 27,9%, а среднее снижение активности – 36,2%.

На третьем этапе исследования был выполнен фармакоэкономический анализ непрямых затрат у пациентов с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. Для расчета непрямых затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом по причине псориаза, применялся метод человеческого капитала с использованием двух подходов к определению стоимости единицы снижения рабочей

продуктивности: отражение снижения работоспособности на ВВП и рыночной стоимости рабочего времени. В качестве источника информации о доли пропущенного рабочего времени (абсентеизм) и рабочего времени со сниженной работоспособностью при фактическом присутствии на рабочем месте (презентеизм) у пациентов с псориазом в Российской Федерации служил ранее проведенный и описанный ретроспективный анализ российской когорты пациентов кросс-секционального наблюдательного исследования ATLAS [46,47].

Экономическое бремя, связанное с абсентеизмом и презентеизмом в расчете на 100 000 пациентов с псориазом в 2018 г. в РФ, рассчитанное через оценку влияния на ВВП, составило 10,2 млрд руб./год (или 101862 руб./год на 1 пациента) и, через применение рыночной стоимости рабочего времени, – 17,9 млрд руб./год (или 178921 руб./год на 1 пациента) с преобладанием вклада презентеизма. Общие не прямые затраты, включавшие помимо экономического бремени, связанного со сниженной работоспособностью пациентов с псориазом, также оплату листов временной нетрудоспособности и не прямые затраты по причине инвалидизации, составили 15,1 млрд руб./год (или 150941 руб./год на 1 пациента) и 22,8 млрд руб./год (или 228000 руб./год на 1 пациента) соответственно.

На четвертом этапе работы мы провели байесовский сетевой мета-анализ для сравнения влияния генно-инженерной биологической терапии на показатели абсентеизма и презентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, учитывая клинические проявления псориаза [29, 30; 31].

Для проведения байесовского сетевого мета-анализа был выполнен поиск научных публикаций по сравнительной оценке влияния ГИБП на показатели абсентеизма и презентеизма по опроснику WPAI. В сетевой мета-анализ были включены исследования с участием пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и получавших какой-либо ГИБП: адалимумаб (adalimumab), гуселькумаб (guselkumab), иксекизумаб (ixekizumab), инфликсимаб (infliximab), нетакимаб (netakimab), секукинумаб (secukinumab), этанерцепт (etanercept), тофацитиниб (tofacitinib). Оцениваемыми исходами были показатели презентеизма и абсентеизма по опроснику WPAI. Анализ проводился как с использованием модели

фиксированных эффектов, так и с использованием модели случайных эффектов с использованием информативных априорных распределений (что является оптимальным при осуществлении сравнения нескольких плацебо-контролируемых РКИ). Результаты непрямого сравнения показали, что все ГИБП имеют тенденцию к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, при этом в группе секукинумаба были продемонстрированы статистически значимые различия в снижении показателей презентеизма по опроснику WPAI относительно группы контроля.

Для оценки влияния увеличения до 100% назначений ГИБП на не прямые экономические затраты, связанные со снижением работоспособности в результате псориаза средней и тяжелой степени тяжести, использовались значения снижения презентеизма и абсентеизма относительно группы контроля при терапии секукинумабом, полученные в проведенном сетевом мета-анализе.

Проведенные расчеты показали, что назначение ГИБП может приводить к снижению ежегодного непрямого экономического бремени по причине сниженной работоспособности на 4,9 млрд руб. и 8,6 млрд руб. на 100000 экономически активных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом или на 49244,2 руб. РФ и 86497,4 руб. РФ в пересчете на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом в год при расчете через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно. Потенциальное снижение общих не прямых затрат при увеличении потребления ГИБП составило 7,4 млрд руб. и 11,1 млрд руб. на 100000 экономически активных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом или на 74318 руб. и 111571,1 руб. в пересчете на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом в год при расчете затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно.

Подводя итоги, необходимо отметить, что несмотря на сложность оценки и определения не прямых затрат, связанных со снижением работоспособности и качества жизни пациентов, включение данного типа затрат в фармакоэкономический анализ может способствовать более рациональному

распределению ресурсов, демонстрируя скрытое экономическое бремя заболевания для всех участников системы здравоохранения, а также показывая, что назначение более дорогостоящей терапии, несмотря на очевидное увеличение прямых медицинских затрат, приводит к снижению непрямой экономической нагрузки на государство и общество в целом.

ВЫВОДЫ

1. В РФ, несмотря на положительную динамику потребления всех лекарственных средств для терапии псориаза (с 83 450 тыс. пациенто-дней в 2016 году до 102 972 тыс. пациенто-дней в 2020 году), а также абсолютное увеличение пациенто-дней биологической терапии (с 1 958 тыс. в 2016 году до 2 463 тыс. в 2020 году), доля биологической терапии в общей структуре потребления терапии псориаза остается неизменной (2,3% в 2016 году и 2,4% в 2020 году).

2. В РФ с 2016 по 2020 год доля ингибиторов интерлейкинов – ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ИЛ-17 (секукинумаб, иксекизумаб, гуселькумаб) выросла более чем в три раза с 5,7% от всей биологической терапии до 19%, доля ингибиторов ФНО- α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол, голимумаб) увеличилась с 22,7% до 31,1%. Среди всех генно-инженерных биологических препаратов наиболее быстрый рост в РФ был продемонстрирован в случае секукинумаба с 20 тыс. пациенто-дней в 2017 году до 255 тыс. пациенто-дней в 2020 году или с 1% до 10% от потребления всей биологической терапии соответственно.

3. Среднее снижение работоспособности у обследованных пациентов вследствие псориаза составило 33,2%. Средний процент пропущенного времени в связи с псориазом (абсентеизм) составил 8,6%, средняя доля времени нарушенной работоспособности при фактическом присутствии на работе (презентеизм) составила 27,9%.

4. Экономическое бремя, связанное с абсентеизмом и презентеизмом в 2018 году в РФ, рассчитанное через оценку влияния на ВВП, составило 10,2 млрд руб./год на 100 000 пациентов с псориазом (или 101862 руб./год на 1 пациента) и, через применение рыночной стоимости рабочего времени, – 17,9 млрд руб./год на 100 000 пациентов с псориазом (или 178921 руб./год на 1 пациента). Вклад презентеизма в структуру не прямых затрат составил 75%, абсентеизма – 25%.

5. Общие не прямые затраты в расчете на 100 000 пациентов с псориазом в 2018 году в РФ, учитывающие снижение работоспособности через оценку влияния на ВВП, составили 15,1 млрд руб./год (или 150941 руб./год на 1 пациента) и, через

применение рыночной стоимости рабочего времени, – 22,8 млрд руб./год (или 228000 руб./год на 1 пациента).

6. Использование генно-инженерных биологических препаратов приводит к снижению показателей презентеизма и абсентеизма у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом, в группе секукинумаба были продемонстрированы статистически значимые различия в снижении показателей презентеизма по опроснику WPAI относительно группы контроля (средняя разница -16; 95% байесовский доверительный интервал [-32, -0.045]).

7. Увеличение частоты назначения генно-инженерной биологической терапии может приводить к снижению ежегодных не прямых затрат по причине абсентеизма и презентеизма на 4,9 млрд рублей и 8,6 млрд рублей на 100000 экономически активных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом или на 49244,2 руб. РФ и 86497,4 руб. РФ в пересчете на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом в год при расчете через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно.

8. Увеличение частоты назначения генно-инженерной биологической терапии может приводить к ежегодному общему снижению не прямых затрат на 7,4 млрд руб. и 11,1 млрд руб. на 100000 экономически активных пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом или на 74318 руб. и 111571,1 руб. в пересчете на 1 пациента со среднетяжелым и тяжелым псориазом в год при расчете затрат, связанных с абсентеизмом и презентеизмом через оценку влияния на ВВП и через применение рыночной стоимости рабочего времени соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано учитывать не прямые затраты, связанные со снижением работоспособности на фоне заболевания, при оценке бремени заболевания проводить анкетирование пациентов с псориазом относительно удовлетворенности проводимой системной терапией псориаза, влияния заболевания на качество жизни и работоспособность.
2. При принятии решений не прямые затраты необходимо рассматривать как негативный показатель, характеризующий потери экономики государства вследствие болезни пациента. Бремя не прямых затрат необходимо снижать при наличии эффективных терапевтических опций даже при сопутствующем увеличении прямых затрат.
3. Рекомендовано рассмотрение всех необходимых терапевтических подходов, включая терапию генно-инженерными биологическими препаратами, в соответствии с клиническими рекомендациями, что несмотря на очевидное увеличение прямых медицинских затрат, приводит к снижению не прямой экономической нагрузки на государство и общество в целом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВВП	внутренний валовый продукт
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДИ	доверительный интервал
ЕС	Европейский Союз
ИЛ/Л	интерлейкин
ИИЛС	исследования использования лекарственных средств
ЛС	лекарственное средство
НЯ	нежелательное явление
ОШ	отношение шансов
ППП	пальмовый пустулезный псориаз
ПсА	псориатический артрит
ПУВА	псорален с ультрафиолетовым излучением типа А
РКИ	рандомизированные клинические исследования
РКП	реальная клиническая практика
СД	сахарный диабет
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
УФ	ультрафиолет
УФБ	ультрафиолет типа В
ФНО- α / TNF- α	фактор некроза опухоли α / tumor necrosis factor- α
ЭМК	электронная медицинская карта
ANOVA	однофакторный дисперсионный анализ
BOD	Burden of Disease. Бремя Болезни
BSA / ППТ	Body Surface Area Площадь Поверхности Тела
CNODES	Canadian Network for Observational Drug Effect Studies
COI	Cost-of-Illness, Стоимость Болезни/Заболевания
CrI	Credible interval, доверительный интервал
DALY	Disability Adjusted Life Years Количество утраченных лет жизни с поправкой на длительность инвалидизации
DARWIN	Data Analysis And Real-World Interrogation Network

DDD	Установленная суточная доза лекарственного средства (ЛС)
DIC	Deviance Information Criteria. Информационный критерий отклонения
DLQI	Dermatology Life Quality Index Индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях
\bar{D}_{res}	Mean sum of residual deviance. Средняя сумма остаточных отклонений.
EMA	European Medicines Agency Европейское медицинское агентство по лекарственным средствам
EQ-5D	Опросник по оценке состояния здоровья по 5 аспектам EuroQoL (EuroQoL 5-Dimension Health Questionnaire©)
FCM	Friction Cost Method Метод Фрикционных Затрат
FDA	Food and Drug Administration Управление по надзору в сфере пищевых продуктов и лекарственных средств
F-DLQI	Family Dermatology Life Quality Index Индекс качества жизни при дерматологических заболеваниях для членов семьи
GBD	The Global Burden Of Diseases, Injuries, And Risk Factors Study Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска
GfK	Growth from Knowledge
HAQ©-DI	Опросник по оценке состояния здоровья©-индекс функциональных нарушений (Health Assessment Questionnaire©-Disability Index)
HCM	Human Capital Method Метод Человеческого Капитала
HRQoL	Health-Related Quality of Life Качество Жизни, Обусловленное Здоровьем
ISPE	International Society For Pharmacoepidemiology Международное общество по фармакоэпидемиологии
ISPOR	International Society for Pharmacoconomics and Outcome Research Международное общество исследований в области фармакоэкономики и клинических исходов
JAGS	Just Another Gibbs Sampler
MCMC	Markov chain Monte Carlo
NICE	United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи Великобритании
OHDSI	International Not-For-Profit Observational Health Data Sciences and Informatics Collaboration

	Международное некоммерческое сотрудничество в области науки о данных в области здравоохранения и информатики
PASI	Psoriasis Area and Severity Index Индекс площади и тяжести псориатических поражений
PBI	Индекс пользы для пациентов (Patient Benefit Index)
PCS	Patient Self-Completion form Бумажная форма, заполняемая самим пациентом в конце визита
PGA/IGA	Physician's Global Assessment Scale/Investigator's Global Assessment Scale. Общая оценка врача/исследователя
PPPY	Per patient per year Затраты на одного пациента за год
p_D	Sum of the leverages of each data point
PRF	Patient Record Form Онлайн форма карты пациента
PRO	Patient Reported Outcomes Регистрируемые пациентами исходы
QoL	Quality of Life Качество жизни
RRCT	Registry-based randomized clinical trial Рандомизированное исследование, основанное на данных, собираемых в регистрах
RWD	Real world data Данные РКП
RWE	Real world evidence Доказательства, полученные в результате анализа данных РКП
SDNTT	Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies
SU	Стандартная единица лекарственного средства
SF-12	Short Form Health Survey-12 Краткий опросник оценки общего состояния здоровья, состоящий из 12 вопросов
TRUST	Transforming Real-world evidence with Unstructured and Structured data to advance Tailored therapy
TSQM	Опросник по оценке удовлетворенности терапией для лекарственных препаратов (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication)
VAS	Visual Analog Scale Визуальная Аналоговая Шкала
WPA	Washington Panel Approach
WPAI	Опросник производительности труда и повседневной активности (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baumfeld, A. E. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process / A. E. Baumfeld [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2019. – № March. – P. 1–12.
2. Dreyer, N. A. Modernizing Regulatory Evidence with Trials and Real-World Studies / N. A. Dreyer, M. Hall, J. B. Christian // *Ther. Innov. Regul. Sci.* Springer International Publishing. – 2020. – Vol. 54, № 5. – P. 1112–1115.
3. Dreyer, N. A. Advancing a Framework for Regulatory Use of Real-World Evidence: When Real Is Reliable / N. A. Dreyer // *Ther. Innov. Regul. Sci.* – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 362–368.
4. Davis, B. Getting real with real-world evidence: Deloitte’s Real-World Evidence Benchmark Survey shows life sciences companies have room for improvement / B. Davis, J. Morgan, S. Shah. – Deloitte Insights, 2017.
5. Khan, A. RWE focus is shifting to R&D, early investments begin to pay off: How can others catch up? / A. Khan [et al.]. – Deloitte Insights, 2020.
6. Cavlan, O. Real-world evidence: From activity to impact / O. Cavlan [et al.]. – McKinsey, 2018. – P. 1–13.
7. McKinsey&Compony. 2019 RWE Benchmark report. 2019.
8. Sherman, R. E. Real-World Evidence – What Is It and What Can It Tell Us? / R. E. Sherman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 23. – P. 2293–2297.
9. Luce, B. R. BM, HTA, and CER: Clearing the confusion / B. R. Luce [et al.] // *Milbank Quarterly.* – Milbank Memorial Fund, 2010. – Vol. 88, № 2. – P. 256–276.
10. Duke-Margolis RWE Collaborative Methods Working Group. Adding Real-World Evidence to a Totality of Evidence Approach for Evaluating Marketed Product Effectiveness. – Duke-Margolis Cent. Heal. Policy, 2019.
11. Expanding the Use of Real-World Evidence in Regulatory and Value-Based Payment Decision-Making for Drugs and Biologics. – Bipartisan Policy Center, 019 Augt.

12. Gores, M. RWE: From «nice to have» to «must have» / M. Gores, D. Patel. – IQVIA, 2018.
13. Ybhi, H. Real World Database Studies: Eight Key Steps To Success / H. Ybhi, P. Horvat, P. Nasuti. – IQVIA, 2019.
14. Roche, N. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework / N. Roche [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – Elsevier, 2013. – Vol. 1, № 10. – P. e29–e30.
15. Yndigegn, T. Registry-based randomised clinical trial: Efficient evaluation of generic pharmacotherapies in the contemporary era / T. Yndigegn [et al.] // *Heart*. BMJ Publishing Group, – 2018. – Vol. 104, № 19. – P. 1562–1567.
16. James, S. Registry-based randomized clinical trials – A new clinical trial paradigm / S. James, S. V. Rao, C. B. Granger // *Nat. Rev. Cardiol*. Nature Publishing Group, – 2015. – Vol. 12, № 5. – P. 312–316.
17. Nyberg, K. Swedish guidelines for registry-based randomized clinical trials / K. Nyberg, P. Hedman // *Ups. J. Med. Sci*. – Taylor & Francis, 2019. – Vol. 124, № 1. – P. 33–36.
18. Karanatsios, B. Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: A scoping review / B. Karanatsios [et al.] // *Trials*. BioMed Central Ltd., – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 552.
19. Davis, B. Mission critical Biopharma companies are accelerating real-world evidence adoption, investment, and application / B. Davis, J. Morgan, S. Shah. – Deloitte Insights, 2018.
20. Spitzer, E. Should real-world evidence be incorporated into regulatory approvals? / E. Spitzer, C. P. Cannon, P. W. Serruys // *Expert Opin. Drug Saf*. Taylor & Francis, – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 1155–1159.
21. Gill, J. The use of Real World Evidence in the European context: An analysis of key expert opinion / J. Gill [et al.]. – 2016.
22. Ronte, H. Real World Evidence Enabling the life sciences industry to transform patient care / H. Ronte, R. Foxcroft. – Deloitte Monit, 2015.

23. Gores, M. Excellent launches are winning the evidence battle Beyond necessity and nice to have: RWE as a true strategic differentiator / M. Gores. – IQVIA, 2020.
24. Siegal, Y. Optimizing market access How therapeutic area dynamics could influence strategy / Y. Siegal, S. Shah // Deloitte Insights. – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 150–159.
25. Hampson, E. Patient access to innovative medicine in Europe: A collaborative and value-based approach – Thoughts from the Centre / E. Hampson, A. Sangher.– Deloitte UK, 2019. – URL: <https://blogs.deloitte.co.uk/health/2019/01/patient-access-to-innovative-medicine-in-europe-a-collaborative-and-value-based-approach.html> (accessed: 07.10.2020). – Текст: электронный.
26. Baumfeld Andre, E. Trial designs using real-world data: The changing landscape of the regulatory approval process / E. Baumfeld Andre [et al.]. – DOI 10.1002/pds.4932 // Pharmacoevid. Drug Saf. – 2020 Oct. – № 29 (10). – P. 1201–1212.
27. Complex Innovative Trial Designs Pilot Program // FDA. – 2020. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/complex-innovative-trial-designs-pilot-program> (accessed: 07.10.2020). – Текст: электронный.
28. Greenfiel, S. Making Real-World Evidence More Useful for Decision Making / Sheldon Greenfiel. – DOI 10.1016/j.jval.2017.08.3012 // Value Heal. – 2017. – Vol. 20 (8). – P. 1023–1024.
29. Jaksa, A. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance A. Jaksa, H. Eichler, N. M. Gatto. – DOI 10.2217/ce-2020-0228. 2021// J. Comp. Eff. Res. – 2021 Jun. – № 10 (9). – P. 711–731..
30. MHRA draft guidance on randomised controlled trials generating real-world evidence to support regulatory decisions. – Текст: электронный. // GOV.UK. – URL: <https://www.gov.uk/government/consultations/mhra-draft-guidance-on-randomised-controlled-trials-generating-real-world-evidence-to-support-regulatory-decisions> (accessed: 13.12.2020).

31. European Medicines Agency. Guideline on registry-based studies. – Draft, 2020. – № EMA/502388/2020. – P. 1–33.
32. FDA Announces 4 Grant Awards for Projects Exploring the Use of Real-World Data to Generate Real-World Evidence in Regulatory Decision-Making. – Текст: электронный // FDA. – URL: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/fda-announces-4-grant-awards-projects-exploring-use-real-world-data-generate-real-world-evidence> (accessed: 13.12.2020).
33. U.S. Food & Drug Administration. Framework for FDA’s Real-World Evidence program. – 2018 Dec.
34. Duke Margolis Center for Health Policy. Developing Real-World Data and Evidence to Support Regulatory Decision-Making. – 2019.
35. Sharma, V. EMA Scouts Market To Procure Sentinel-Style RWD Database: Pink Sheet / V. Sharma. – Текст: электронный // PinkSheet, Informa Pharma Intelligence. – 2020. – URL: <https://pink.pharmaintelligence.informa.com/PS142782/EMA-Scouts-Market-To-Procure-SentinelStyle-RWD-Database> (accessed: 07.10.2020).
36. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce-summary report. – 2019. – № EMA/105321/2019.
37. EMA. HMA-EMA Joint Big Data Taskforce Phase II report: Evolving Data-Driven Regulation. – 2020. – P. 1–61.
38. European Medicines Agency. Ten recommendations to unlock the potential of big data for public health in the EU. – EMA/689902/2019, press release. – 2020. – № January.
39. Olisova, O. Y. Epidemiology, etiopathogenesis, comorbidity in psoriasis – new facts / O. Y. Olisova, L. G. Garanyan // Russ. J. Ski. Vener. Dis. Izdatelstvo Meditsina, – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 214–219.
40. Статистический сборник 2017 год. – Минздрав России, 2018. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (accessed: 08.10.2020). – Текст: электронный /

41. Псориаз. Клинические рекомендации. – Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов», 2020.
42. GBD Compare, IHME Viz Hub. – 2020. – URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed: 11.10.2020). – Текст: электронный.
43. Institute for Health Metrics and Evaluation. Protocol for the global burden of diseases, injuries, and risk factors study (GBD). – 2020 March. – P. 1–3p.
44. WHO Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). – 2020. – URL: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/ (accessed: 11.10.2020). – Текст: электронный.
45. Causaly: RWE Data, Psoriasis, Russia. – URL: <https://med.causaly.com/login?r=%2Fdata-sources%2Fsearch%2F%3Fprivate%3D-1939040158> (accessed: 01.04.2021). – Текст: электронный.
46. Kubanov, A. A. Disease Burden and Treatment Patterns of Psoriasis in Russia: A Real-World Patient and Dermatologist Survey / A.A. Kubanov [et al.] // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. Springer Healthcare. – 2018. – Vol. 8. – P. 581–592.
47. Бакулев, А. Л. Псориаз: клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии / А. Л. Бакулев [и др.] // *Вестник Дерматологии И Венерологии*. – 2018. – Т. 94, № 3. – P. 67–76.
48. Garrison, L. P. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report / L. P. Garrison [et al.] // *Value Heal.* Blackwell Publishing Inc., – 2007. – Vol. 10, № 5. – P. 326–335.
49. ISPOR – Real-World Evidence Transparency Initiative. – URL: <https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence/real-world-evidence-transparency-initiative> (accessed: 17.12.2020). – Текст: электронный.
50. Orsini, L. S. Improving Transparency to Build Trust in Real-World Secondary Data Studies for Hypothesis Testing—Why, What, and How: Recommendations and a Road Map from the Real-World Evidence Transparency

Initiative / L. S. Orsini [et al.] // Value Heal. Elsevier Ltd, – 2020. – Vol. 23, № 9. – P. 1128–1136.

51. Barnish, M. The value of pragmatic and observational studies in health care and public health / M. Barnish, S. Turner // Pragmatic Obs. Res. Dove Medical Press Ltd., – 2017. – Vol. 8. – P. 49–55.

52. Klonoff, D. C. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making / D. C. Klonoff // J. Diabetes Sci. Technol. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 174–179.

53. Xu, X. How Are Regulatory Agencies Reacting to the Use of Real-World Evidence? / X. Xu. – Текст: электронный // ELSEVIER, Pharma R&D Today. – 2020. – URL: <https://pharma.elsevier.com/pharmacovigilance/how-are-regulatory-agencies-reacting-to-the-use-of-real-world-evidence/> (accessed: 29.09.2020).

54. Real-World Evidence & Real-World Data. – Текст: электронный // Julius Clinical. – URL: <https://www.juliusclinical.com/innovation/real-world-evidence-real-world-data/> (accessed: 05.10.2020).

55. Ramirez K. Unlock Real World Evidence with Pragmatic Data Governance and Quality Practices / K. Ramirez. – Текст: электронный // Pharmaceutical Executive. PharmExec.com. – 2020. – URL: <https://www.pharmexec.com/view/unlock-real-world-evidence-with-pragmatic-data-governance-and-quality-practices> (accessed: 29.09.2020).

56. ISPOR – The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research I. – 2020 // TOP 10 HEOR TRENDS. – 2020.

57. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Submitting Documents Using Real-World Data and Real-World Evidence to FDA for Drugs and Biologics. Guidance for Industry. – 2019.

58. European Medicines Agency. Guidance for companies considering the adaptive pathways approach. – 2016 Aug. – Vol. 44. – P. 1–6.

59. Changes we're making to health technology evaluation. – Текст: электронный // NICE technology appraisal guidance // NICE guidance // Our

programmes // What we do // About // |NICE. – URL: <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance/changes-to-health-technology-evaluation> (accessed: 18.12.2020).

60. Ball, C. Sourcing Real World Data. Understanding diverse real world data sources and the questions they can answer / C. Ball, N. Hudson. – 2021.

61. Ball, C. Selecting Real World Data. A guide to selecting the right real world data to support your research / C. Ball, N. Hudson. – 2021.

62. Collins, R. The Magic of Randomization versus the Myth of Real-World Evidence / R. Collins [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 7. – P. 855–858.

63. Garrison, L. P. Using Real World Data for Coverage and Payment Decisions: the ISPOR Real World Data Task Force Report / L. P. Garrison [et al.] // Value in Health. – 2007. – Vol. 10.

64. Sox, H. C. Pragmatic trials practical answers to «real world» questions / H. C. Sox, R. J. Lewis // JAMA (J. Am. Med. Assoc.) – American Medical Association, 2016. – Vol. 316, № 11. – P. 1205–1206.

65. LoCasale, R. J. Bridging the Gap Between RCTs and RWE Through Endpoint Selection / R. J. LoCasale [et al.] // Ther. Innov. Regul. Sci. – Springer International Publishing, 2020. – № 0123456789.

66. Roche, N. Quality standards for real-world research: Focus on observational database studies of comparative effectiveness / N. Roche [et al.] // Annals of the American Thoracic Society. – American Thoracic Society, 2014. – Vol. 11, suppl. 2.

67. Golder, S. Meta-analyses of Adverse Effects Data Derived from Randomised Controlled Trials as Compared to Observational Studies: Methodological Overview / S. Golder, Y. K. Loke, M. Bland // PLoS Med. – PLoS Med, 2011. – Vol. 8, № 5.

68. McMurry, T. L. Propensity scores: Methods, considerations, and applications in the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery / T. L. McMurry [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – Mosby Inc., 2015. – Vol. 150, № 1. – P. 14–19.

69. Ford, I. Pragmatic Trials / I. Ford, J. Norrie // N. Engl. J. Med. / ed. Drazen J.M. [et al.]. – Massachusetts Medical Society, 2016. – Vol. 375, № 5. – P. 454–463.

70. Patsopoulos, N. A. A pragmatic view on pragmatic trials / N. A. Patsopoulos // *Dialogues Clin. Neurosci.* – Les Laboratoires Servier, 2011. – Vol. 13, № 2. – P. 217–224.
71. Panayidou, K. GetReal in mathematical modelling: a review of studies predicting drug effectiveness in the real world / K. Panayidou [et al.] // *Res. Synth. Methods.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 264–277.
72. Cox, E. Good research practices for comparative effectiveness research: Approaches to mitigate bias and confounding in the design of nonrandomized studies of treatment effects using secondary data sources: The international society for pharmacoeconomics and outco / E. Cox [et al.] // *Value Heal.* – 2009. – Vol. 12, № 8. – P. 1053–1061.
73. RCT DUPLICATE. Home. – URL: <https://www.rctduplicate.org/> (accessed: 29.09.2020). – Текст: электронный.
74. Franklin, J. M. Nonrandomized Real-World Evidence to Support Regulatory Decision Making: Process for a Randomized Trial Replication Project / J. M. Franklin [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 817–826.
75. Sheffield, K. M. Replication of randomized clinical trial results using real-world data: paving the way for effectiveness decisions / K. M. Sheffield [et al.] // *J. Comp. Eff. Res.* – 2020.
76. Franklin, J. M. Emulating Randomized Clinical Trials with Nonrandomized Real-World Evidence Studies: First Results from the RCT DUPLICATE Initiative / J. M. Franklin [et al.] // *Circulation.* – 2020.
77. Franklin, J. M. Real-world evidence to support regulatory decision making: New or expanded medical product indications / J. M. Franklin [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2021. – P. 1–9.
78. Fraterman, S. Transforming Clinical Trials with Real-World / S. Evidence [et al.]. – Fraterman, 2021.
79. Liu, J. B. The randomized registry trial: Two birds, one stone / J. B. Liu, M. I. D'Angelica, C. Y. Ko // *Ann. Surg.* – 2017. – Vol. 265, № 6. – P. 1064–1065.

80. Burcu, M. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: Considerations for external control arms / M. Burcu [et al.] // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* – 2020. – P. 1–8.

81. Mack, C. When Context Is Hard to Come By: External Comparators and How to Use Them / C. Mack [et al.] // *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* – SAGE Publications Inc., 2019.

82. Thoele, K. Development and use of a toolkit to facilitate implementation of an evidence-based intervention: a descriptive case study / K. Thoele [et al.] // *Implement. Sci. Commun.* – *Implementation Science Communications*, 2020. – Vol. 1, № 86. – P. 1–12.

83. Lane-Fall, M. B. Scoping implementation science for the beginner: Locating yourself on the «subway line» of translational research / M. B. Lane-Fall, G. M. Curran, R. S. Beidas // *BMC Med. Res. Methodol.* – *BMC Medical Research Methodology*, 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1–5.

84. Theobald, S. Implementation research: new imperatives and opportunities in global health / S. Theobald [et al.] // *Lancet.* – Elsevier Ltd, 2018. – Vol. 392, № 10160. – P. 2214–2228.

85. Peters, D. H. *Implementation Research in Health: a practical guide* / D. H. Peters, N. T. Tran, T. Adam; Alliance for Health Policy and Systems Research. World Health Organization. – A Pract. Guid. 2013. – 66 p.

86. Bauer, M. S. Implementation science: What is it and why should I care? / M. S. Bauer, J. A. Kirchner // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 283, № 112376.

87. Bolislis, W. R. Use of Real-world Data for New Drug Applications and Line Extensions / W. R. Bolislis, M. Fay, T. C. Kühler // *Clin. Ther.* – Elsevier Ltd, 2020. – Vol. 42, № 5. – P. 926–938.

88. Beaulieu-Jones, B. K. Examining the Use of Real-World Evidence in the Regulatory Process / B. K. Beaulieu-Jones [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 843–852.

89. Miksad, R. A. Harnessing the Power of Real-World Evidence (RWE): A Checklist to Ensure Regulatory-Grade Data Quality / R. A. Miksad, A. P. Abernethy // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 103, № 2. – P. 202–205.
90. Zou, K. H. Harnessing real-world data for regulatory use and applying innovative applications / K. H. Zou [et al.] // *J. Multidiscip. Healthc.* – 2020. – Vol. 13. – P. 671–679.
91. Li, L. Metformin use and risk of lactic acidosis in people with diabetes with and without renal impairment: a cohort study in Denmark and the UK / L. Li [et al.] // *Diabet. Med.* – Blackwell Publishing Ltd, 2017. – Vol. 34, № 4. – P. 485–489.
92. REAL World Data In ASia for HEath Technology Assessment in Reimbursement (REALISE) working group. Use of real-world data and real-world evidence to support drug reimbursement decision-making in Asia. – 2020. – 84 p.
93. Eichler, H. G. Are Novel, Nonrandomized Analytic Methods Fit for Decision Making? The Need for Prospective, Controlled, and Transparent Validation / H. G. Eichler [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2020. – Vol. 107, № 4. – P. 773–779.
94. Sharma, V. EMA Discusses Pivotal Role Of RWE For Six Drugs / V. Sharma. – The Pink Sheet, 2019.
95. Cave, A. Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe / A. Cave, X. Kurz, P. Arlett // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 106, № 1. – P. 36–39.
96. Hampson, G. Real World Evidence for Coverage Decisions: Opportunities and Challenges Director of Pharmaceutical Intelligence, A Report from the 2017 ICER Membership Policy Summit / G. Hampson [et al.]. – ICER, Office of Health Economics Research. 2018.
97. The OECD Health Division. Using Routinely Collected Data to Inform Pharmaceutical Policies: Analytical Report for OECD and EU Countries. – 2019.
98. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Concepts for the generation of routine practice data and their analysis for the benefit assessment of drugs according to § 35a Social Code Book V. – 2020 Jan.

99. Use of Real-World Evidence in Single-Drug Assessments / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [et al.]. – 2018. – № 74. – 30 p.
100. Therapeutic Goods Administration (TGA). – Текст: электронный. // Australian Government Department of Health. – URL: <https://www.tga.gov.au/> (accessed: 19.02.2021).
101. U.S. Food and Drug Administration. – URL: <https://www.fda.gov/home> (accessed: 19.02.2021). – Текст: электронный.
102. European Medicines Agency. – URL: <https://www.ema.europa.eu/en> (accessed: 19.02.2021). – Текст: электронный.
103. Health Canada. – Текст: электронный // Canada.ca. – URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html> (accessed: 19.02.2021).
104. Franklin, J. M. Evaluating the Use of Nonrandomized Real-World Data Analyses for Regulatory Decision Making / J. M. Franklin [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. 2019. – Vol. 105, № 4. – P. 867–877.
105. European Medicines Agency (EMA). Pilot project on adaptive licensing, EMA/254350/2012. – 2014 Mar. – Vol. 12. – 8 p.
106. Hemmings, R. EMA Adaptive licensing: a tool concept for accelerated access to innovative medicines? / R. Hemmings. – 2015. – 23 p.
107. Cerreta F. EMA Adaptive Pathways Pilot Presentation at STAMP / F. Cerreta. – 2015. – 21 p.
108. European Medicines Agency. EMA Regulatory Science to 2025. – EMA/110706/2020. – 2020.
109. Sentinel Initiative. – URL: <https://www.sentinelinitiative.org/> (accessed: 07.10.2020). – Текст: электронный.
110. CNODES. – Текст: электронный // Canadian Network for Observational Drug Effects Studies. – URL: <https://www.cnodes.ca/> (accessed: 07.10.2020).
111. OHDSI (Observational Health Data Sciences and Informatics). – URL: <https://ohdsi.org/> (accessed: 07.10.2020). – Текст: электронный.
112. Nasa, M. Landscape & Forecast Psoriasis. Disease Landscape &cForecast / M. Nasa, T. J. Arndt. DRG, Part of Clarivate, 2020. – 166 p.

113. Griffiths, C. E. Pathogenesis and clinical features of psoriasis / C. E. Griffiths, J. N. Barker // *Lancet. Lancet*, – 2007. – Vol. 370, – № 9583. – P. 263–271.

114. Huerta, C. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population / C. Huerta, E. Rivero, L. A. García Rodríguez // *Arch. Dermatol.* – American Medical Association, 2007. – Vol. 143, № 12. – P. 1559–1565.

115. Menter, A. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions / A. Menter [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – Elsevier Inc, 2011. – Vol. 65, № 1. – P. 137–174.

116. Swanbeck, G. A population genetic study of psoriasis / G. Swanbeck [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – *Br. J. Dermatol*, 1994. – Vol. 131, № 1. – P. 32–39.

117. Henseler, T. Genetics of psoriasis / T. Henseler // *Archives of Dermatological Research.* – Springer, 1998. – Vol. 290, № 9. – P. 463–476.

118. Gupta, R. Genetic Epidemiology of Psoriasis / R. Gupta, M. G. Debbaneh, W. Liao // *Current Dermatology Reports. Current Medicine.* – Group LLC 1, 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 61–78.

119. Brandrup, F. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution / F. Brandrup [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 1982. – Vol. 62, № 3. – P. 229–236.

120. Duffy, D. L. Psoriasis in Australian twins / D. L. Duffy, L. S. Spelman, N. G. Martin // *J. Am. Acad. Dermatol.* – *J. Am. Acad. Dermatol*, 1993. – Vol. 29, № 3. – P. 428–434.

121. Farber, E. M. Natural History of Psoriasis in 61 Twin Pairs / E. M. Farber, M. L. Nall, W. Watson // *Arch. Dermatol.* – American Medical Association, 1974. – Vol. 109, – № 2. – P. 207–211.

122. Lønnberg, A. S. Heritability of psoriasis in a large twin sample / A. S. Lønnberg [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – *Br J Dermatol*, 2013. – Vol. 169, № 2. – P. 412–416.

123. Ko, H.-C. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study / H.-C. Ko [et al.] // *J. Dermatol.* – John Wiley & Sons, Ltd, 2010. – Vol. 37, № 10. – P. 894–899.
124. Navarini, A. A. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis / A. A. Navarini [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – Blackwell Publishing Ltd, 2017. – Vol. 31, № 11. – P. 1792–1799.
125. Мордовцев, В. Н. Псориаз / В. Н. Мордовцев, Ю. С. Бутов, В. В. Мордовцева // *Клиническая дерматовенерология: в 2 томах / ред. Ю. К. Скрипкин, Ю. Бутов.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – P. 212–233.
126. *Кожные и венерические болезни: справочник / ред. О. Л. Иванов.* – М.: Медицина, 1997. – 352 с.
127. Nestle, F. O. Mechanisms of Disease. Psoriasis / F. O. Nestle, D. H. Kaplan, J. Barker // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 496–509.
128. Griffiths, C. E. M. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype / C. E. M. Griffiths [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – *Br. J. Dermatol.*, 2007. – Vol. 156, № 2. – P. 258–262.
129. Gelfand, J. M. The risk of stroke in patients with psoriasis / J. M. Gelfand [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – NIH Public Access, 2009. – Vol. 129, № 10. – P. 2411–2418.
130. Langan, S. M. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom / S. M. Langan [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – Nature Publishing Group, 2012. – Vol. 132, № 3, Part 1. – P. 556–562.
131. Farley, E. Psoriasis: comorbidities and associations / E. Farley, A. Menter // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol. 146, № 1. – P. 9–15.
132. Ahlehoff, O. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: A Danish nationwide cohort study / O. Ahlehoff [et al.] // *J. Intern. Med.* – *J. Intern. Med.*, 2011. – Vol. 270, № 2. – P. 147–157.
133. Kimball, A. B. Coronary Heart Disease and Stroke Risk in Patients with Psoriasis: Retrospective Analysis / A. B. Kimball [et al.] // *Am. J. Med.* – *Am. J. Med.*, 2010. – Vol. 123, № 4. – P. 350–357.

134. Lee, S. The burden of psoriatic arthritis: A literature review from a global health systems perspective / S. Lee, A. Mendelsohn, E. Sarnes // P. T. – MediMedia, USA, 2010. – Vol. 35, № 12. – P. 680–689.
135. Harden, J. L. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review / J. L. Harden, J. G. Krueger, A. M. Bowcock // Journal of Autoimmunity. – Academic Press, 2015. – Vol. 64. – P. 66–73.
136. Liang, Y. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease / Y. Liang [et al.] // Current Opinion in Immunology. – Elsevier Ltd, 2017. – Vol. 49. – P. 1–8.
137. Naldi, L. The clinical spectrum of psoriasis / L. Naldi, D. Gambini // Clin. Dermatol. – Clin. Dermatol., 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 510–518.
138. Hägg, D. Decision for biological treatment in real life is more strongly associated with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) than with the Dermatology Life Quality Index (DLQI) / D. Hägg [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. – Blackwell Publishing Ltd, 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 452–456.
139. Herédi, E. Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: A cross-sectional study in psoriasis from Hungary /, E. Herédi [et al.] // Eur. J. Heal. Econ. – Springer Verlag, 2014. – Vol. 15, № SUPPL. – 1. P. 111–119.
140. Fredriksson, T. Severe Psoriasis – Oral Therapy with a New Retinoid / T. Fredriksson, U. Pettersson // Dermatology. – Karger Publishers, 1978. – Vol. 157, № 4. – P. 238–244.
141. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Псориаз. – 2020. – URL: [http:// cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866) (accessed: 11.10.2020). – Текст: электронный.
142. Raho, G. The burden of moderate to severe psoriasis: An overview / G. Raho [et al.] // Pharmacoeconomics. – 2012. – Vol. 30, № 11. – P. 1005–1013.
143. Heller, M. M. Quality-of-Life Instruments: Evaluation of the Impact of Psoriasis on Patients / M. M. Heller [et al.] // Dermatologic Clinics. – Dermatol. Clin., 2012. – Vol. 30, № 2. – P. 281–291.

144. Basra, M. K. A. The Dermatology Life Quality Index 1994–2007: A comprehensive review of validation data and clinical results / M. K. A. Basra [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – Br. J. Dermatol, 2008. – Vol. 159, № 5. – P. 997–1035.
145. Finlay, A. Y. Current severe psoriasis and the Rule of Tens / A. Y. Finlay // *Br. J. Dermatol.* – John Wiley & Sons, Ltd, 2005. – Vol. 152, № 5. – P. 861–867.
146. Finlay, A. Y. Dermatology life quality index (DLQI): A paradigm shift to patient-centered outcomes / A. Y. Finlay [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – Nature Publishing Group, 2012. – Vol. 132, № 10. – P. 2464–2465.
147. Ekelund, M. A higher score on the dermatology life quality index, being on systemic treatment and having a diagnosis of psoriatic arthritis is associated with increased costs in patients with plaque psoriasis / M. Ekelund [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – Acta Derm Venereol, 2013. – Vol. 93, № 6. – P. 684–688.
148. Schmitt, J. M. Work limitations and productivity loss are associated with health-related quality of life but not with clinical severity in patients with psoriasis / J. M. Schmitt, D. E. Ford // *Dermatology*. – Dermatology, 2006. – Vol. 213, № 2. – P. 102–110.
149. Sato, R. Health-related quality of life and healthcare resource use in European patients with plaque psoriasis: An association independent of observed disease severity / R. Sato [et al.] // *Clin. Exp. Dermatol.* – Clin. Exp. Dermatol., 2011. – Vol. 36, № 1. – P. 24–28.
150. Heydendael, V. M. R. The burden of psoriasis is not determined by disease severity only / V. M. R. Heydendael [et al.] // *J. Investig. Dermatology Symp. Proc.* – Blackwell Publishing Inc., 2004. – Vol. 9, № 2. – P. 131–135.
151. Pariser, D. M. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity / D. M. Pariser [et al.] // *Archives of Dermatology*. – Arch Dermatol, 2007. – Vol. 143, № 2. – P. 239–242.
152. Parisi, R. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence / R. Parisi [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – Nature Publishing Group, 2013. – Vol. 133, № 2. – P. 377–385.

153. Parisi, R. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study / R. Parisi [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369.

154. Gelfand, J. M. The risk of mortality in patients with psoriasis: Results from a population-based study / J. M. Gelfand [et al.] // *Arch. Dermatol.* – *Arch. Dermatol.*, 2007. – Vol. 143, № 12. – P. 1493–1499.

155. Competitive Landscape Viewer. – URL: <https://www.cortellis.com/intelligence/dashboard.do?ontologyKey=indication&ontologyValue=281&lookupName=Psoriasis> (accessed: 16.10.2020). – Текст: электронный.

156. Соколовский, Е. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе / Е. Соколовский, Л. С. Круглова, Е. С. Пониц // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2015. – Т. 18, № 6. – P. 32–38.

157. Sbidian, E. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis (Review) / E. Sbidian [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – № 1. – P. 1465–1858. – Art. No.: CD011535.

158. Menter, A. Current and future management of psoriasis / A. Menter, C. E. Griffiths // *Lancet*. – *Lancet*, 2007. – Vol. 370, № 9583. – P. 272–284.

159. Goldinger, S. M. Excimer laser versus narrow-band UVB (311 nm) in the treatment of psoriasis vulgaris / S. M. Goldinger [et al.] // *Dermatology*. *Dermatology*, – 2006. – Vol. 213, № 2. – P. 134–139.

160. Yones, S. S. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy / S. S. Yones [et al.] // *Arch. Dermatol.* – American Medical Association, 2006. – Vol. 142, № 7. – P. 836–842.

161. Bagel, J. LCD plus NB-UVB reduces time to improvement of psoriasis vs. NB-UVB alone / J. Bagel // *J. Drugs Dermatology*. – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 351–357.

162. Grundmann-Kollmann, M. Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis / M. Grundmann-Kollmann [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – Mosby Inc., 2004. – Vol. 50, № 5. – P. 734–739.

163. Snellman, E. Randomized Half-side Comparison of Narrowband UVB and Trimethylpsoralen Bath plus UVA Treatments for Psoriasis / E. Snellman, T. Klimenko, T. Rantanen // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84, № 2. – P. 132–137.
164. Chen, X. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis / X. Chen [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – John Wiley and Sons Ltd, 2013. – Vol. 2013, № 10.
165. Staidle, J. P. A pharmacoeconomic analysis of severe psoriasis therapy: A review of treatment choices and cost efficiency / J. P. Staidle, T. S. Dabade, S. R. Feldman // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – *Expert Opin Pharmacother*, 2011. – Vol. 12, № 13. – P. 2041–2054.
166. Miller, D. W. Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis treatment / D. W. Miller, S. R. Feldman // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – *Expert Opin Pharmacother*, 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 157–167.
167. Marcil, I. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: Nested cohort crossover study / I. Marcil, R. S. Stern // *Lancet.* – Elsevier Limited, 2001. – Vol. 358, № 9287. – P. 1042–1045.
168. Paul, C. F. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study / C. F. Paul [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – Nature Publishing Group, 2003. – Vol. 120, № 2. – P. 211–216.
169. Henseler, T. Disease concomitance in psoriasis / T. Henseler, E. Christophers // *J. Am. Acad. Dermatol.* – *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1995. – Vol. 32, № 6. – P. 982–986.
170. Christophers, E. Comorbidities in psoriasis / E. Christophers // *Clin. Dermatol.* – *Clin. Dermatol*, 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 529–534.
171. Naldi, L. Epidemiology of comorbidities in psoriasis / L. Naldi, S. R. Mercuri // *Dermatologic Therapy.* – *Dermatol. Ther.*, 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 114–118.

172. Augustin, M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany / M. Augustin [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2010. – Vol. 90, № 2. – P. 147–151.

173. Ros, S. Cumulative life course impairment: The imprint of psoriasis on the patient's life / S. Ros, L. Puig, J. M. Carrascosa // *Actas Dermo-Sifiliograficas.* – Elsevier Doyma, 2014. – Vol. 105, № 2. – P. 128–134.

174. Finlay, A. Y. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients / A. Y. Finlay, E. C. Coles // *Br. J. Dermatol.* – *Br. J. Dermatol.*, 1995. – Vol. 132, № 2. – P. 236–244.

175. O'Neill, P. Postal questionnaire study of disability in the community associated with psoriasis / P. O'Neill, P. Kelly // *Br. Med. J.* – BMJ Publishing Group, 1996. – Vol. 313, № 7062. – P. 919–921.

176. Touw, C. R. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin / C. R. Touw [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – John Wiley & Sons, Ltd, 2001. – Vol. 144, № 5. – P. 967–972.

177. Paul, C. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists / C. Paul [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – Blackwell Publishing Ltd, 2011. – Vol. 25, suppl. 2. – P. 2–11.

178. Albrecht, L. Topical psoriasis therapy in the age of biologics: Evidence-based treatment recommendations / L. Albrecht [et al.] // *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.* – *J. Cutan. Med. Surg.*, 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 309–321.

179. Corrona Psoriasis Patient Registry: National Psoriasis Foundation. – URL: <https://www.psoriasis.org/corrona-psoriasis-patient-registry/> (accessed: 16.10.2020).

180. Strober, B. E. US real-world – Текст: электронный. effectiveness of secukinumab for the treatment of psoriasis: 6-month analysis from the Corrona Psoriasis Registry / B. E. Strober [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – Taylor and Francis Ltd, 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 333–341.

181. Yiu, Z. Z. N. Drug survival of adalimumab, ustekinumab and secukinumab in patients with psoriasis: a prospective cohort study from the British Association of

Dermatologists Biologics and Immunomodulators Register (BADBIR) / Z. Z. N. Yiu [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2020. – Vol. 183, № 2. – P. 294–302.

182. Lynde, C. W. The burden of psoriasis in Canada: Insights from the pSoriasis Knowledge IN Canada (SKIN) survey / C. W. Lynde [et al.] // *J. Cutan. Med. Surg.* – *J. Cutan. Med. Surg.*, 2009. – Vol. 13, № 5. – P. 235–252.

183. Armstrong, A. W. Real-world health outcomes in adults with moderate-to-severe psoriasis in the United States: A population study using electronic health records to examine patient-perceived treatment effectiveness, medication use, and healthcare resource utilization / A. W. Armstrong [et al.] // *BMC Dermatol.* – *BMC Dermatology*, 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 1–10.

184. Karbusicka, M. PSY55 Treatment of psoriasis: analysis of real-world evidence / M. Karbusicka, J. Duba, M. Kolek // *Value Heal.* – Elsevier BV, 2019. – Vol. 22. – P. S911–S912.

185. Vujic, I. Apremilast in psoriasis – a prospective real-world study / I. Vujic [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 254–259.

186. Papadavid, E. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis / E. Papadavid [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2018. – Vol. 32, № 7. – P. 1173–1179.

187. Mayba, J. N. Real-world experience with apremilast in treating psoriasis / J. N. Mayba, M. J. Gooderham // *J. Cutan. Med. Surg.* – SAGE Publications Inc., 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 145–151.

188. Ohata, C. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis / C. Ohata [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – Taylor and Francis Ltd, 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 383–386.

189. Drach, M. Effectiveness of methotrexate in moderate to severe psoriasis patients: real-world registry data from the Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies (SDNTT) / M. Drach [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – Springer Berlin Heidelberg, 2019. – Vol. 311, № 10. – P. 753–760.

190. Warren, R. B. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R. B. Warren [et al.] // *Lancet*. – Lancet Publishing Group, 2017. – Vol. 389, № 10068. – P. 528–537.

191. Rompoti, N. Real world data from the use of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe psoriasis, including scalp and palmoplantar psoriasis: A 104-week clinical study / N. Rompoti [et al.] // *Dermatol. Ther.* – 2019. – Vol. 32, № 5. – P. 1–9.

192. Kiltz, U. FRI0405 AQUILA study in Germany – real world data on secukinumab's effectiveness in psoriatic arthritis patients – results from an interim analysis / U. Kiltz [et al.] // *Ann. Rheum. Dis. BMJ*. – 2019. – Vol. 373, suppl. 2. – P. 889–890.

193. Augustin, M. Real-world evidence of secukinumab in psoriasis treatment – a meta-analysis of 43 studies / M. Augustin [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2020. – Vol. 34, № 6. – P. 1174–1185.

194. Gulliver, W. Moderate-to-severe plaque psoriasis patients treated with ixekizumab: early real-world outcomes and adverse events / W. Gulliver [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – Taylor and Francis Ltd, 2020. – P. 1–7.

195. Deza, G. Initial results of ixekizumab efficacy and safety in real-world plaque psoriasis patients: a multicentre retrospective study / G. Deza [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2019. – Vol. 33, № 3. – P. 553–559.

196. Georgakopoulos, J. R. Ixekizumab (Interleukin 17A Antagonist): 12-week Efficacy and Safety Outcomes in Real-world Clinical Practice / J. R. Georgakopoulos [et al.] // *J. Cutan. Med. Surg.* – SAGE Publications Inc., 2019. – Vol. 23, № 2. – P. 174–177.

197. Blauvelt, A. Comparison of Real-World Treatment Patterns Among Psoriasis Patients Treated with Ixekizumab or Adalimumab / A. Blauvelt [et al.] // *Patient Prefer. Adherence.* – Dove Medical Press Ltd., 2020. – Vol. 14. – P. 517–527.

198. Barker, J. Anti-TNF biosimilars in psoriasis: from scientific evidence to real-world experience / J. Barker [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – Taylor and Francis Ltd, 2020. – Vol. 31, № 8. – P. 794–800.

199. López Jiménez, P. Secukinumab versus ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: Real-world practice / P. López Jiménez [et al.] // *Dermatol. Ther.* – Blackwell Publishing Inc., 2019. – Vol. 32, № 4. – P. e12937.

200. Herrera-Acosta, E. Ixekizumab vs ustekinumab for skin clearance in patients with moderate to severe psoriasis after a year of treatment: real-world practice / E. Herrera-Acosta [et al.] // *Dermatol. Ther.* – Blackwell Publishing Inc., 2020.

201. Elberdín, L. Ustekinumab treatment for moderate to severe psoriasis. Eight-year real-world follow-up of 61 cases in a tertiary level hospital / L. Elberdín [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – Taylor and Francis Ltd., 2020. – Vol. 31, № 7. – P. 698–701.

202. Griffiths, C. E. M. A multidimensional assessment of the burden of psoriasis: results from a multinational dermatologist and patient survey / C. E. M. Griffiths [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2018. – Vol. 179, № 1. – P. 173–181.

203. Pietrzak, A. Cardiovascular aspects of psoriasis: an updated review / A. Pietrzak [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – John Wiley & Sons, Ltd, 2013. – Vol. 52, № 2. – P. 153–162.

204. Henes J. C. High prevalence of psoriatic arthritis in dermatological patients with psoriasis: A cross-sectional study / J. C. Henes [et al.] // *Rheumatol. Int.* – Springer Verlag, 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 227–234.

205. Ogdie, A. Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK / A. Ogdie [et al.] // *Rheumatol.* – Rheumatology (Oxford, United Kingdom), 2013. – Vol. 52, № 3. – P. 568–575.

206. Ellinghaus, D. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci / D. Ellinghaus [et al.] // *Am. J. Hum. Genet.* – Elsevier, 2012. – Vol. 90, № 4. – P. 636–647.

207. Sommer, D. M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis / D. M. Sommer [et al.] // Arch. Dermatol. Res. – Springer Verlag, 2007. – Vol. 298, № 7. – P. 321–328.
208. Eskin, M. Social problem-solving, perceived stress, negative life events, depression and life satisfaction in psoriasis / M. Eskin [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. – Blackwell Publishing Ltd, 2014. – Vol. 28, № 11. – P. 1553–1559.
209. Schmitt, J. M. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis / J. M. Schmitt, D. E. Ford // Dermatology. – Dermatology, 2007. – Vol. 215, № 1. – P. 17–27.
210. Jankowiak, B. Satisfaction with life in a group of psoriasis patients / B. Jankowiak [et al.] // Postep. Dermatologii i Alergol. – Termedia Publishing, 2013. – Vol. 30, № 2. – P. 85–90.
211. Tyring, S. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: Double-blind placebo-controlled randomised phase III trial / S. Tyring [et al.] // Lancet. – Lancet, 2006. – Vol. 367, № 9504. – P. 29–35.
212. Armstrong, A. W. Quality of Life and Work Productivity Impairment among Psoriasis Patients: Findings from the National Psoriasis Foundation Survey Data 2003-2011 / A. W. Armstrong [et al.] // PLoS One. – PLoS One, 2012. – Vol. 7, № 12.
213. Analysis of the relationship between psoriasis symptom severity and quality of life, work productivity, and activity impairment among patients with moderate-to-severe psoriasis using structural equation modeling / C. Lewis-Beck [et al.] // Patient Prefer. Adherence. – Patient Prefer. Adherence, 2013. – Vol. 7. – P. 199–205.
214. Korman, N. J. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA / N. J. Korman [et al.] // Clin. Exp. Dermatol. – Blackwell Publishing Ltd, 2016. – Vol. 41, № 5. – P. 514–521.
215. Linder, D. Perception of disease and doctor-patient relationship experienced by patients with psoriasis: A questionnaire-based study / D. Linder [et al.] // Am. J. Clin. Dermatol. – Adis International Ltd, 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 325–330.

216. Weiss, S. C. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life / S. C. Weiss [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – Mosby Inc., 2002. – Vol. 47, № 4. – P. 512–518.

217. Helmick, C. G. Prevalence of psoriasis among adults in the U.S.: 2003-2006 and 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Surveys / C. G. Helmick [et al.] // Am. J. Prev. Med. – Elsevier Inc., 2014. – Vol. 47, № 1. – P. 37–45.

218. Meyer, N. Psoriasis: An epidemiological evaluation of disease burden in 590 patients / N. Meyer [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. – J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 1075–1082.

219. Norlin, J. M. Analysis of three outcome measures in moderate to severe psoriasis: a registry-based study of 2450 patients / J. M. Norlin [et al.] // Br. J. Dermatol. – John Wiley & Sons, Ltd, 2012. – Vol. 166, № 4. – P. 797–802.

220. Gottlieb, A. B. Psoriasis comorbidities / A. B. Gottlieb, C. Chao, F. Dann // Journal of Dermatological Treatment. – J. Dermatolog. Treat., 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 5–21.

221. Korman, N. Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity / N. Korman [et al.] // Dermatol. Online J. – 2015. – Vol. 21, № 10.

222. Strober, B. Impact of psoriasis severity on patient-reported clinical symptoms, health-related quality of life and work productivity among US patients: Real-world data from the Corrona Psoriasis Registry / B. Strober [et al.] // BMJ Open. – BMJ Publishing Group, 2019. – Vol. 9, № 4. – P. e027535.

223. Home – Causaly. – URL: <https://www.causaly.com/> (accessed: 11.10.2020). – Текст: электронный.

224. Causaly, Psoriasis and CardioVascular Diseases. – URL: <https://med.causaly.com/advanced-search/?public=cece2ac7-98c1-44f2-8750-f407f54b0afb>. – Текст: электронный.

225. Search – Causaly-relationships-effects of psoriasis-UMLS-disorders. – URL: https://med.causaly.com/search_v2?_cui=C0033860&cat=T047%2FUMLS&et=Psoriasis

is&pin=0&pre=EFFECTS&q=Psoriasis&sort=REL_EVIDENCE_COUNT_DESC&vt=REL_DENDROGRAM (accessed: 11.10.2020). – Текст: электронный.

226. Beyer, V. Recent trends in systemic psoriasis treatment costs / V. Beyer, S. E. Wolverton // Arch. Dermatol. – Arch Dermatol, 2010. – Vol. 146, № 1. – P. 46–54.

227. Radtke, M. A. Economic considerations in psoriasis management / M. A. Radtke, M. Augustin // Clin. Dermatology. – 2008. – Vol. 26. – P. 424–431.

228. Augustin, M. Health economic issues in psoriasis / M. Augustin M. A. Radtke, // Expert Rev. Dermatol. – 2008. – Vol. 3, № 4. – P. 19–23.

229. Feldman, S. R. The economic burden of psoriasis: A systematic literature review / S. R. Feldman [et al.] // Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research. – Expert Reviews Ltd., 2014. – Vol. 14, № 5. – P. 685–705.

230. Carracosa, J. M. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: Phase II) / J. M. Carracosa [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. – J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol, 2006. – Vol. 20, № 7. – P. 840–845.

231. Colombo, G. L. Moderate and severe plaque psoriasis: Cost-of-illness study in Italy / G. L. Colombo [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. – Dove Press, 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 559–568.

232. Gunnarsson, C. The direct healthcare insurer and out-of-pocket expenditures of psoriasis: Evidence from a United States national survey / C. Gunnarsson [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. – J. Dermatolog. Treat., 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 240–254.

233. Kimball, A. B. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial / A. B. Kimball [et al.] // J. Eur. Acad. Dermatology Venereol. – J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 157–163.

234. Feldman, S. R. Economic burden of comorbidities in psoriasis patients in the United States: Results from a retrospective U.S. database / S. R. Feldman [et al.] // BMC Health Serv. Res. – BioMed Central Ltd., 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 337.

235. Stewart, W. F. Cost of Lost Productive Work Time Among US Workers With Depression Walter / W. F. Stewart [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 289, № 23. – P. 3135–3144.

236. Han, C. Increased prevalence of psychiatric disorders and health care-associated costs among patients with moderate-to-severe psoriasis / C. Han [et al.] // *J. Drugs Dermatology*. – 2011. – Vol. 10, № 8. – P. 843–850.

237. Sohn, S. Cost of moderate to severe plaque psoriasis in Germany: A multicenter cost-of-illness study / S. Sohn [et al.] // *Dermatology*. – *Dermatology*, 2006. – Vol. 212, № 2. – P. 137–144.

238. Berger, K. Cost-of-illness in patients with moderate and severe chronic psoriasis vulgaris in Germany / K. Berger [et al.] // *JDDG (J. Ger. Soc. Dermatology)*. – *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2005. – Vol. 3, № 7. – P. 511–518.

239. Steinke, S. I. B. Cost-of-Illness in Psoriasis: Comparing Inpatient and Outpatient Therapy / S. I. B. Steinke [et al.] // *PLoS One* / ed. Schaubert. – *J. Public Library of Science*. – 2013. – Vol. 8, № 10. – P. e78152.

240. Navarini, A. A. Estimation of cost-of-illness in patients with psoriasis in Switzerland / A. A. Navarini [et al.] // *Original article SWISS MED*. – 2010. – Vol. 140. – P. 5–6.

241. Driessen, R. J. B. The economic impact of high-need psoriasis in daily clinical practice before and after the introduction of biologics / R. J. B. Driessen [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – *Br. J. Dermatol.*, 2010. – Vol. 162, № 6. – P. 1324–1329.

242. Ghatnekar, O. Costs and quality of life for psoriatic patients at different degrees of severity in southern Sweden – a cross-sectional study / O. Ghatnekar [et al.] // *Eur. J. Dermatology*. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 238–245.

243. Tang, M. M. Quality of life and cost of illness in patients with psoriasis in Malaysia: A multicenter study / M. M. Tang [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2013. – Vol. 52, № 3. – P. 314–322.

244. De Rie, M. A. Pharmacoeconomic evaluation of calcipotriol (Daivonex®/Dovonex®) and UVB phototherapy in the treatment of psoriasis: A Markov model for the Netherlands / M. A. De Rie [et al.] // *Dermatology*. – *Dermatology*, 2001. – Vol. 202, № 1. – P. 38–43.

245. Yentzer, B. A. Explicit and implicit copayments for phototherapy: Examining the cost of commuting / B. A. Yentzer, C. J. Gustafson, S. R. Feldman // *Dermatology Online Journal*. – 2013. – Vol. 19, № 6. – P. 18563–18563.

246. Raval, K. Disease and treatment burden of psoriasis: examining the impact of biologics / K. Raval [et al.] // *J. Drugs Dermatol.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 189–196.

247. Krol, M. Productivity costs in economic evaluations: Past, present, future / M. Krol, W. Brouwer, F. Rutten // *Pharmacoeconomics*. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 537–549.

248. Allen, H. The Self-Reported Health and Productivity Burden of Autoimmune Disorders at a Major Self-Insured Employer / H. Allen, W. B. Bunn, A. B. Naim // *J. Occup. Environ. Med.* – 2012. – Vol. 54, № 9. – P. 1049–1063.

249. Levy, A. R. Economic burden of moderate to severe plaque psoriasis in Canada / A. R. Levy [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – *Int. J. Dermatol.*, 2012. – Vol. 51, № 12. – P. 1432–1440.

250. Wu, Y. Impact of psoriasis on patients work and productivity: A retrospective, matched case-control analysis / Y. Wu, D. Mills, M. Bala // *Am. J. Clin. Dermatol.* – *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 407–410.

251. Kvamme, M. K. Two-year direct and indirect costs for patients with inflammatory rheumatic joint diseases: Data from real-life follow-up of patients in the NOR-DMARD registry / M. K. Kvamme [et al.] // *Rheumatol. (United Kingdom)*. – *Rheumatology (Oxford)*, 2012. – Vol. 51, № 9. – P. 1618–1627.

252. Ягудина, Р. И. Методология анализа затрат / Р. И. Ягудина, В. Г. Серпик // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2016. – Т. 4, № 2. – С. 4–9.

253. Ягудина, Р. И. Фармакоэкономика. Учебное пособие / Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, В. Г. Серпик. – 2018. – 237 с.

254. Омеляновский, В. В. Методические проблемы анализа стоимости болезни / В. В. Омеляновский [и др.] // *Медицинские технологии*. – 2011. – Т. 1. – С. 42–50.

255. Horn, E. J. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment / E. J. Horn [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007. – Vol. 57, № 6. – P. 963–971.

256. Lopes, N. Humanistic and Economic Impact of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Brazil / N. Lopes [et al.] // *Adv. Ther.* 2019. – Vol. 36, № 10. – P. 2849–2865.

257. Chan, B. Work-related lost productivity and its economic impact on Canadian patients with moderate to severe psoriasis / B. Chan [et al.] // *J. Cutan. Med. Surg.* – Los Angeles, CA: SAGE PublicationsSage CA, 2009. – Vol. 13, № 4. – P. 192–197.

258. Ekelund, M. A higher score on the dermatology life quality index, being on systemic treatment and having a diagnosis of psoriatic arthritis is associated with increased costs in patients with plaque psoriasis / M. Ekelund [et al.]// *Acta Derm. Venereol.* – *Acta Derm. Venereol.*, 2013. – Vol. 93, № 6. – P. 684–688.

259. Mattila, K. Influence of psoriasis on work / K. Mattila [et al.] // *Eur. J. Dermatology.* – *Eur. J. Dermatol.*, 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 208–211.

260. Papp, K. A. Effects of briakinumab treatment for moderate to severe psoriasis on health-related quality of life and work productivity and activity impairment: Results from a randomized phase III study / K. A. Papp [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – 2014. – Vol. 28, № 6. – P. 790–798.

261. Pearce, D. J. The negative impact of psoriasis on the workplace / D. J. Pearce [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – 2006. – Vol. 17, № 1. – P. 24–28.

262. Reich, K. Ustekinumab decreases work limitations, improves work productivity, and reduces work days missed in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from PHOENIX 2 / K. Reich [et al.] // *J. Dermatolog. Treat.* – *J. Dermatolog. Treat.*, 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 337–347.

263. Kigozi, J. The Estimation and Inclusion of Presenteeism Costs in Applied Economic Evaluation: A Systematic Review / J. Kigozi [et al.] // *Value Heal.* – 2017. – Vol. 20, № 3. – P. 496–506.

264. Drummond, M. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programme* / M. Drummond [et al.]. – Oxford University Press (OUP), 2005.
265. Shepard, D. S. *Book review: Cost-effectiveness in Health and Medicine*, By M. R. Gold, J. E. Siegel, L. B. Russell, M.C. Weinstein (eds). New York: Oxford University Press, 1996 / D. S. Shepard // *J. Ment. Health Policy Econ.* – Wiley, 1999. – Vol. 2, № 2. – P. 91–92.
266. *The role and estimation of productivity costs in economic evaluation // Economic evaluation in health care: merging theory with practice* / ed. M. Sculpher, M. Drummond, A. McGuire. – Oxford: Oxford University Press, 2001.
267. Pritchard, C. *Productivity Costs: Principles and Practice in Economic Evaluation* / C. Pritchard, M. Sculpher. – *Off. Heal. Econ.*, 2000.
268. Krol, M. *Productivity costs in economic evaluations: Past, present, future* / M. Krol, W. Brouwer, F. Rutten // *PharmacoEconomics.* – Springer, 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 537–549.
269. Zhang, W. *Measuring and valuing productivity loss due to poor health: A critical review* / W. Zhang, N. Bansback, A. H. Anis // *Soc. Sci. Med.* – Elsevier Ltd, 2011. – Vol. 72, № 2. – P. 185–192.
270. ГОСТ Р 56044-2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения: национальный стандарт Российской Федерации. / подготовлен Межрегиональной общественной организацией "Общество фармакоэкономических исследований". – 2015. – Т. группа Р24
271. Министерство промышленности и торговли Российской Федерации, Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Приказ об утверждении национального стандарта N 568-ст. 2014.
272. Weisbrod, B. A. *Economics of Public Health. Measuring the Economic Impact of Diseases* / B. A. Weisbrod // *Recherches Économiques de Louvain / Louvain Economic Review.* – University of Pennsylvania Press, Philadelphia, 1964. – № 6.
273. Koopmanschap, M. A. *The friction cost method for measuring indirect costs of disease* / M. A. Koopmanschap [et al.] // *J. Health Econ.* – *J. Health Econ.*, 1995. – Vol. 14, № 2. – P. 171–189.

274. Targoutzidis, A. Some adjustments to the human capital and the friction cost methods / A. Targoutzidis // *Eur. J. Heal. Econ.* – Springer Berlin Heidelberg, 2018. – Vol. 19, № 9. – P. 1225–1228.

275. Tranmer, J. E. Valuing patient and caregiver time: A review of the literature / J. E. Tranmer [et al.] // *PharmacoEconomics.* – Springer, 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 449–459.

276. Hanly, P. Breast and prostate cancer productivity costs: A comparison of the human capital approach and the friction cost approach / P. Hanly [et al.] // *Value Heal.* – Elsevier, 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 429–436.

277. Van Den Hout, W. B. The value of productivity: Human-capital versus friction-cost method / W. B. Van Den Hout // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69, suppl. 1. – P. 89–91.

278. Javitz, H. S. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States / H. S. Javitz [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – Mosby Inc., 2002. – Vol. 46, № 6. – P. 850–860.

279. Ghatnekar, O. Costs and quality of life for psoriatic patients at different degrees of severity in southern Sweden – a cross-sectional study / O. Ghatnekar [et al.] // *Eur. J. Dermatology.* – *Eur. J. Dermatol.*, 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 238–245.

280. Jacobs, P. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases – Focusing on work productivity and disability / P. Jacobs, R. Bissonnette, L. C. Guenther // *Journal of Rheumatology.* – *J. Rheumatol. Suppl.*, 2011. – Vol. 38, № SUPPL. 88. – P. 55–61.

281. Schultz, A. B. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: A review of the literature / A. B. Schultz, C. Y. Chen, D. W. Edington // *PharmacoEconomics.* – *Pharmacoeconomics*, 2009. – Vol. 27, № 5. – P. 365–378.

282. Fowler, J. F. The impact of psoriasis on health care costs and patient work loss / J. F. Fowler [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008. – Vol. 59, № 5. – P. 772–780.

283. Mustonen, A. How much of the productivity losses among psoriasis patients are due to psoriasis / A. Mustonen [et al.] // *BMC Health Serv. Res.* – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 1–6.
284. Vanderpuye-Orgle, J. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States / J. Vanderpuye-Orgle [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – Elsevier Inc, 2015. – Vol. 72, № 6. – P. 961-967.e5.
285. Dibonaventura, M. The association between psoriasis and health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use in Brazil / M. Dibonaventura [et al.] // *An. Bras. Dermatol.* – Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2018. – Vol. 93, № 2. – P. 197–204.
286. Brooks, A. Presenteeism: Critical issues / A. Brooks [et al.] // *J. Occup. Environ. Med.* – Lippincott Williams and Wilkins, 2010. – Vol. 52, № 11. – P. 1055–1067.
287. Hemp, P. Presenteeism: At work – But out of it / P. Hemp // *Harv. Bus. Rev.* – 2004. – Vol. 82, № 10. – P. 49–58.
288. Griffiths, C. E. M. A multidimensional assessment of the burden of psoriasis: results from a multinational dermatologist and patient survey / C. E. M. Griffiths [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2018. – Vol. 179, № 1. – P. 173–181.
289. Bakulev, A. L. Psoriasis: clinical and epidemiological features and therapy issues / A. L. Bakulev [et al.] // *Drug Treat. Dermatovenerology.* – 2018. – Vol. 94, № 3. – P. 67–76.
290. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use / A. Y. Finlay, G. K. Khan // *Clin. Exp. Dermatol.* – Clin. Exp. Dermatol., 1994. – Vol. 19, № 3. – P. 210–216.
291. Reilly, M. C. The Validity and Reproducibility of a Work Productivity and Activity Impairment Instrument / M. C. Reilly, A. S. Zbrozek, E. M. Dukes // *Pharmacoeconomics.* – Springer, 1993. – Vol. 4, № 5. – P. 353–365.
292. Hawro, T. Impact of psoriasis severity on family income and quality of life / T. Hawro [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – Blackwell Publishing Ltd, 2015. – Vol. 29, № 3. – P. 438–443.

293. Williams, A. Cost-effectiveness analysis: Is it ethical? / A. Williams // *J. Med. Ethics.* – BMJ Publishing Group, 1992. – Vol. 18, № 1. – P. 7–11.
294. Olsen, J. A. Production gains from health care: What should be included in cost-effectiveness analyses? / J. A. Olsen, J. Richardson // *Soc. Sci. Med.* – Soc. Sci. Med., 1999. – Vol. 49, № 1. – P. 17–26.
295. Brouwer, W. B. F. A Dollar Is a Dollar Is a Dollar – or Is It? / W. B. F. Brouwer [et al.] // *Value Heal.* – Blackwell Publishing Inc., 2006. – Vol. 9, № 5. – P. 341–347.
296. Villacorta, R. A multinational assessment of work-related productivity loss and indirect costs from a survey of patients with psoriasis / R. Villacorta [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 2019. – P. 548–558.
297. Bebrysz, M. Calculating Indirect Costs – Differences Caused by Various Approaches to Unit Costs. Results of Move to Work Study (M2W) / M. Bebrysz [et al.] // *Value Heal.* – 2014. – Vol. 17, № 7. – P. A773.
298. Ivanova, E. V. Evaluation of economic damage from multiple sclerosis in the city of Ufa, Russia / E. V. Ivanova, K. Z. Bachtiyarova // *Pharmacoeconomics. – Mod. pharmacoepidemiol.*, 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 22–27.
299. Куликов, А. Ю. Экономическое бремя рассеянного склероза в Республике Беларусь / А. Ю. Куликов, Д. Г. Тищенко // *Фармакоэкономика: теория и Практика.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 96–101.
300. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Россия и страны мира. Официальное издание. Статистический сборник / под ред С. Н. Егоренко [и др.]. – М.: Росстат, 2018. – 375 с.
301. Пшеничникова, С. Н. Анализ производственной функции Кобба-Дугласа для экономики России и ряда стран региона центральной и восточной Европы / С. Н. Пшеничникова, И. Д. Романюк // *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Экономика. Социология. Менеджмент.* – 2017. – Vol. 7, № 3. – P. 148–166.

302. Демиденко, М. Оценка равновесного реального ВВП с использованием производственной функции / М. Демиденко, А. Кузнецов // Банкаўскі веснік, Научные публикации. – 2011. – Р. 42–46.
303. Рынок труда, занятость и заработная плата. – URL: https://rosstat.gov.ru/labor_market_employment_salaries (accessed: 16.10.2020). – Текст: электронный.
304. AI Powered Insights. – URL: <https://dvidence.com/> (accessed: 16.10.2020). – Текст: электронный.
305. ClinicalTrials.gov. – URL: <https://clinicaltrials.gov/> (accessed: 02.08.2021). – Текст: электронный.
306. EU Clinical Trials Register. Update. – URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (accessed: 02.08.2021). – Текст: электронный.
307. PubMed. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed: 02.08.2021). – Текст: электронный.
308. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). – URL: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform> (accessed: 02.08.2021). – Текст: электронный.
309. MedRxiv.org – the preprint server for Health Sciences [Electronic resource]. URL: <https://www.medrxiv.org/> (accessed: 02.08.2021).
310. Clarivate Analytics – Epidemiology Databases and Pharmaceutical Market Research. – URL: [http://www.tdrdata.com/\(S\(fj1r2or1m3eq1rpxcww1rhlv\)\)/ipd/IPD_Init](http://www.tdrdata.com/(S(fj1r2or1m3eq1rpxcww1rhlv))/ipd/IPD_Init) (accessed: 16.10.2020). – Текст: электронный.
311. Blauvelt, A. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study / A. Blauvelt [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – Mosby, 2017. – Vol. 76, № 1. – P. 60–69.e9.
312. AI Powered Insights. – URL: <https://dvidence.com/> (accessed: 16.10.2020). – Текст: электронный.
313. Ware, J. E. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity / J. E. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller // Med. Care. – Lippincott Williams and Wilkins, 1996. – Vol. 34, № 3. – P. 220–233.

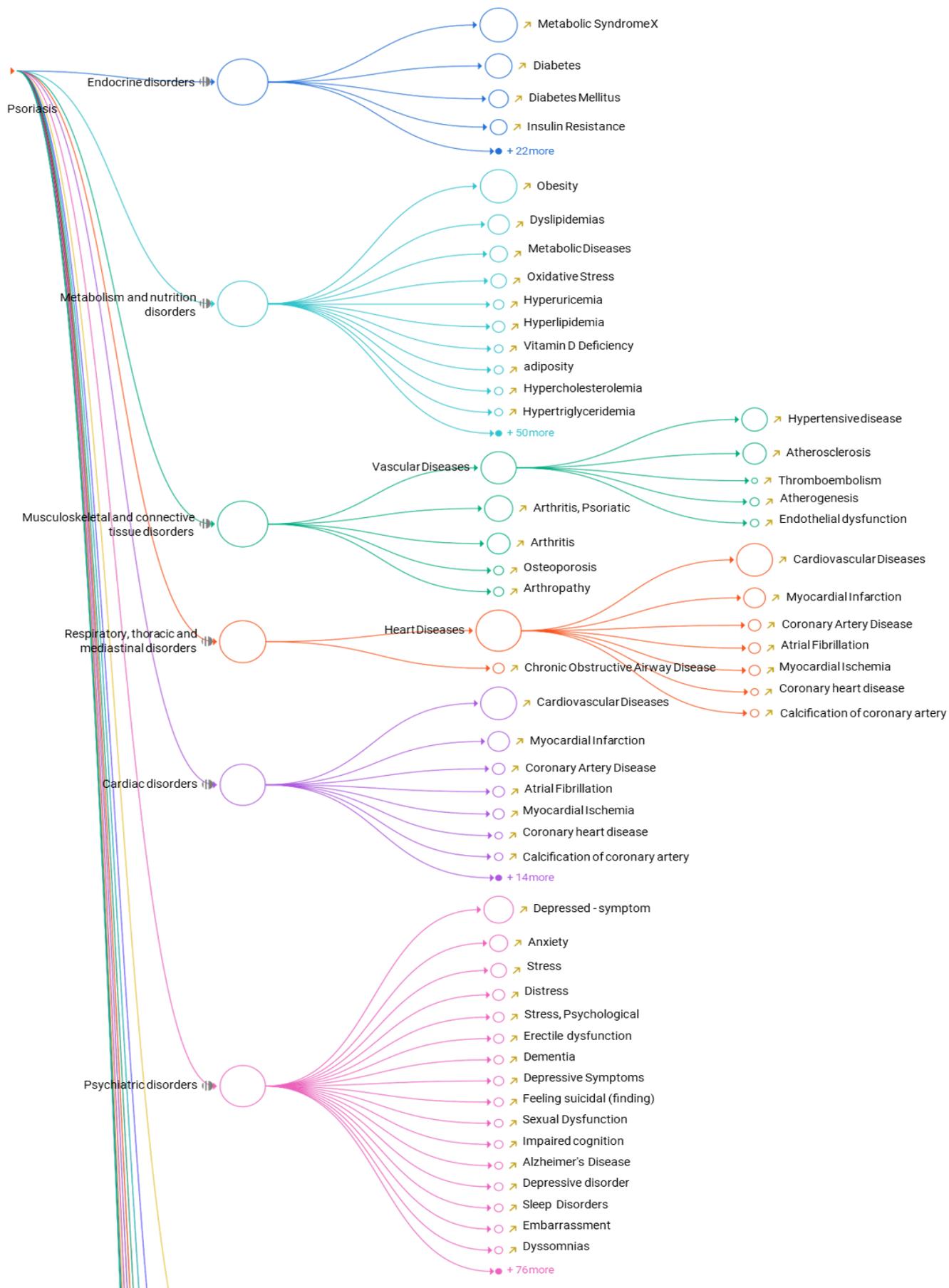
314. Gandek, B. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project / B. Gandek [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* – Elsevier Inc., 1998. – Vol. 51, № 11. – P. 1171–1178.
315. Rabin, R. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group / R. Rabin, F. De Charro // *Annals of Medicine.* – Royal Society of Medicine Press Ltd, 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 337–343.
316. EuroQol – a new facility for the measurement of health-related quality of life // *Health Policy (New York).* – Elsevier, 1990. – Vol. 16, № 3. – P. 199–208.
317. Учебник фармакоэпидемиологии. Стром, Брайан Л., Киммел, Стивен Э., Хеннесси, Шон. (Второе изд.). Чичестер, Западный Сассекс, Великобритания: Wiley Blackwell. 2013. С. 21–23. ISBN 978-1-118-34484-2.
318. Grimes, D.A. Descriptive studies: what they can and cannot do/D.A.Grimes, K.F.Sculz // *The Lancet.* – 2002. -Vol. 359, №9301. – P.145-149.
319. Rison, R.A. A guide to writing case reports for the Journal of Medical Case Reports and BioMed Central Research/R.A. Rison//*Journal of Medical Case Reports.* – BMC (Springer).- 2013. – Vol.7, №239. – P. 1-9.
320. Галанкин, Т.Л., Вербицкая Е.В. Фармакоэпидемиология: Методическое пособие / по ред. Колбина А.С. -Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова, 2015, – 297 с.
321. Greenland, S. Divergent Biases in Ecologic and Individual-Level Studies. Paper presented at the Second Annual Meeting of the International Society for Environmental Epidemiology - Berkeley, CA. 1990, – 385 p.
322. Васькова, Л.Б. Методы и методики фармакоэкономических исследований: учеб. пособие / Л.Б. Васькова, Н. З. Мусина. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 112 с.
323. Белоусов, Д.Ю. Фармакоэпидемиологические исследования: методология и регулирование/ Д.Ю. Белоусов, А.Е. Чеберда // *Качественная клиническая практика.*-2017.- №1. – с. 34-41.

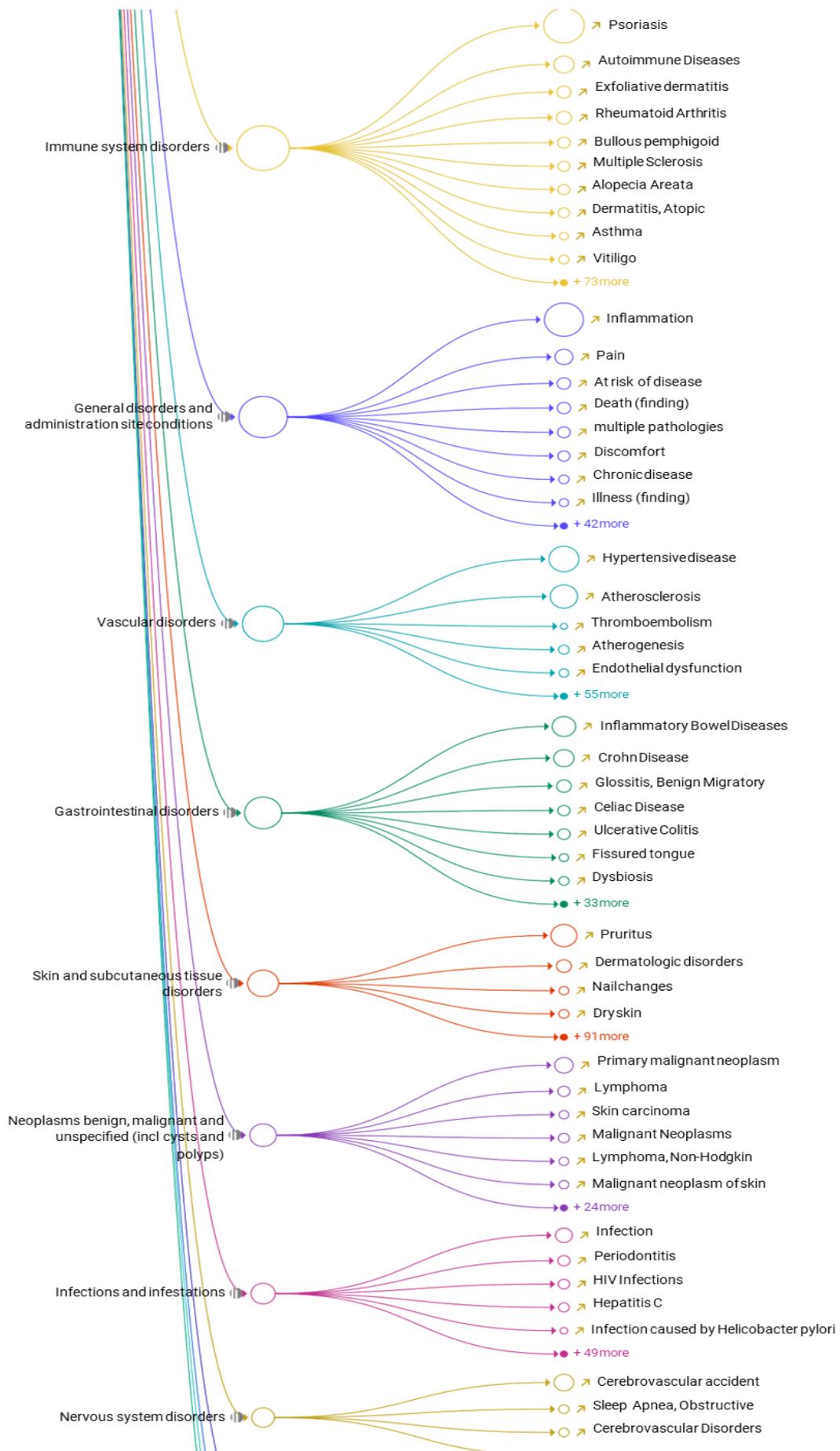
324. Аронсон, С.М. Язык эпидемиологии (XV): Предубеждения в исследованиях «случай-контроль» / С.М. Аронсон // Общественное здоровье.- 1993. – 98 с.
325. Руководство ENCePP [Электронный ресурс] // https://www.encepp.eu/standards_and_guidances/methodologicalGuide5_2.shtml.
326. Thorgerson, DJ, Roberts, C. Randomization Methods: Concealment/ D.J. Thorgerson, C. Roberts//BMJ.- 1999. – Vol.319, №7206.- P. 375-376.
327. Hill, A.B. Environment and disease: association or causation?/ A.B. Hill// Proc R Soc Med.- 1965. – Vol.58, №5.-P. 295-300.
328. Celentano, D.D. Gordis Epidemiology /D.D. Celentano, M. Szkloed.- 5th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, 2014. – P. 138.
329. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Medicare & Medicaid Services 2009. Call Letter for Prescription Drug Plan Sponsors [Электронный ресурс]. -Centers for Medicare & Medicaid Services, 2009.- Режим доступа www.cms.hhs.gov/PrescriptionDrugCovContra/Downloads/2010CallLetter.pdf.
330. Navarro, R. Chapter 8: Drug Utilization Review Strategies. In Managed Care Pharmacy Practice/R.Navarro.- 2018, – P. 215-229.
331. Neil, M.D. Visual pharmacology: textbook allowance / M. D. Neil; пер. с англ. под ред. Р. А. Аляутдина. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 104 с.
332. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP Guidelines on Medication-Use Evaluationю- 1996. – P. 1953-1955.
333. Разнатовский К.И. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с псориазом в Российской Федерации./ К.И. Разнатовский [и др]// Клиническая дерматология и венерология- 2021.-Т.20, №3.-С8–16

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А (справочное).

Анализ взаимосвязи псориаза и других заболеваний





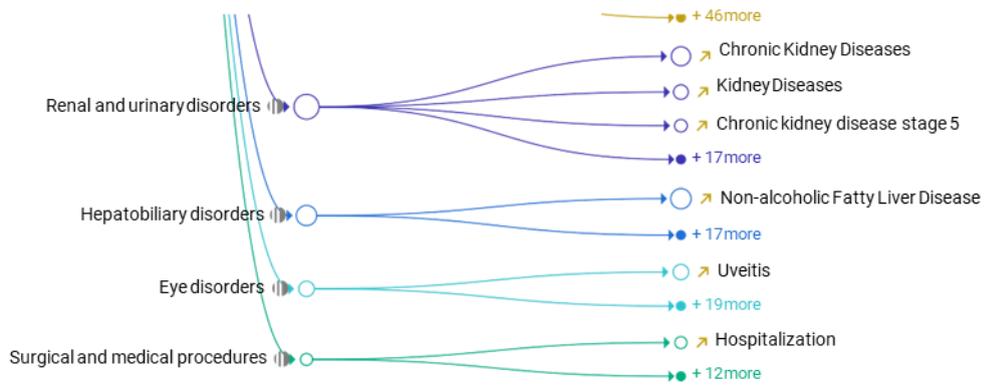


Рисунок А.1 – Дендрограмма анализа взаимосвязи псориаза (увеличение вероятности встречаемости заболеваний при наличии псориаза) и других заболеваний (ранжированная по количеству имеющихся доказательств), полученная с помощью искусственного интеллекта базы Causaly [223–225].

**Приложение Б
(обязательное).**

Онлайн форма карты пациента (Patient Record Forms, PRF)

Секция 1. Демографические показатели

1. Пожалуйста, подтвердите, что у пациента имеется диагноз псориаз

1 Да

2 Нет

2. Пожалуйста, подтвердите, что пациент получает терапию по показанию псориаз

1 Да

2 Нет

3. Возраст пациента

_____лет [от 18 до 110]

4. Пол пациента

1 Мужчина

2 Женщина

5. Вес и рост пациента

Рост

_____ метр _____ сантиметров

Вес

_____ килограмм

6. Курит ли пациент?

1 Да

2 Нет

3 неизвестно

7. Как часто пациент употребляет ниже перечисленные алкогольные напитки

Минимум

раз в

неделю

Один/несколько

раз в месяц

Реже

чем

один

Не

употребляет

Неизвестно

	раз в месяц				
	1	2	3	5	5
1 Пиво	<input type="radio"/>				
2 Вино					
3 Слабоалкогольные напитки					
4 Напитки с высоким содержанием спирта					

Секция 2. Медицинская история

1. Когда был поставлен диагноз псориаз специалистом здравоохранения?

месяц ___ / год _____

Сегодня

2. Когда вы начали вести этого пациента?

С момента
постановки
диагноза

месяц ___ / год _____

Сегодня

3. Дата последнего визита по поводу псориаза

месяц ___ / год _____

4. Ожидаемая дата следующего визита по поводу псориаза

месяц ___ / год _____

5. Как много раз вы наблюдали пациента за последние 12 месяцев по поводу любого заболевания (включая псориаз), как много визитов было по поводу псориаза?

(1) Любое заболевание ___ раз

(2) Специфических по _____ раз
поводу псориаза

6. Врач какой специальности направил к Вам пациента?

- Ревматолог
- Нефролог
- Гастроэнтеролог
- Аллерголог/иммунолог
- Пульмонолог
- Кардиолог
- Офтальмолог
- Невролог
- Подиатр
- Психотерапевт
- Другое:
- Пациент не был направлен

7. Какие еще специалисты ведут данного пациента?

- Ревматолог
- Нефролог
- Гастроэнтеролог
- Аллерголог/иммунолог
- Пульмонолог
- Кардиолог
- Офтальмолог
- Невролог
- Подиатр
- Психотерапевт
- Другое:
- Никакие другие специалисты не наблюдают данного пациента

Секция 3. История заболевания

1. Какие симптомы были у данного пациента в момент постановки диагноза?

- 1 Шелушение
- 2 Покраснение/воспаление кожи
- 3 Зуд
- 4 Отслаивание
- 5 Жжение
- 6 Трещины на коже
- 7 Кровотечения
- 8 Болезненность/боль/чувствительные участки на коже
- 9 Ногтевые ямки, изменение цвета или деформация ногтей
- 10 Онихолизис
- 11 Боль в суставах
- 12 Ничего

2. Пожалуйста, обозначьте тяжесть каждого из присутствующих симптомов в момент постановки диагноза псориаз

Легкая	Средняя	Тяжелая
форма	тяжесть	форма
1	2	3
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Как бы Вы охарактеризовали тяжесть псориаза на момент постановки диагноза

Тяжесть	Описание
Полное отсутствие изменений	Небольшие остаточные изменения цвета, отсутствие эритемы, шелушения, утолщения
Почти полное отсутствие изменений	Иногда небольшое шелушение/небольшие чешуйки, слабая эритема, и едва заметная толщина налета (возможно, но трудно определить, есть ли небольшое возвышение над нормальной кожей)

Легкая форма	Преобладают мелкие чешуйки со светло-красной окраской и небольшой толщиной налета (небольшое, но определяемое возвышение, как правило, края нечеткие или наклонные)
Средняя тяжесть	Преобладают грубые чешуйки с умеренной красной окраской и умеренной толщиной налета (умеренное возвышение с неровными или наклонными краями)
Тяжелая форма	Преобладают толстые чешуйки с темно-красной окраской и значительной толщиной налета (очень заметное возвышение, как правило, с твердыми острыми краями)

4. Процент BSA, пораженной псориазом на момент постановки диагноза?

_____ %

5. Поставлен ли этому пациенту диагноз ПсА?

1 Да

2 Нет

6. Какой специалист поставил диагноз ПсА?

Ревматолог

Я

Другой специалист:

7. Когда был поставлен диагноз ПсА?

месяц___ / год_____

Сегодня

Секция 4. Симптомы и проявления псориаза

1. Какой тип псориаза у этого пациента?

1 Бляшечный (обыкновенный)

2 Каплевидный

3 Обратный (инверсный)

4 Эритродермический

- 5 Пустулезный
- 6 Другие уточненные варианты псориаза
- 7 Неспецифическая форма псориаза

2. Процент BSA, пораженной псориазом на момент постановки диагноза?

_____ %

3. Какие области тела поражены псориазом?

- | | | | |
|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| 1 <input type="checkbox"/> | Кожа волосистой части головы | 9 <input type="checkbox"/> | Лицо |
| 2 <input type="checkbox"/> | Руки | 10 <input type="checkbox"/> | Гениталии |
| 3 <input type="checkbox"/> | Локти | 11 <input type="checkbox"/> | Ноги |
| 4 <input type="checkbox"/> | Ладони | 12 <input type="checkbox"/> | Колени |
| 5 <input type="checkbox"/> | Тыльная сторона ладони | 13 <input type="checkbox"/> | Подошвы ступней |
| 6 <input type="checkbox"/> | Пальцы рук | 14 <input type="checkbox"/> | Стопы |
| 7 <input type="checkbox"/> | Ногти | 15 <input type="checkbox"/> | Пальцы ног |
| 8 <input type="checkbox"/> | Туловище | 16 <input type="radio"/> | Ничего |

4. Какие из симптомов имеются в настоящий момент?

- 1 Шелушение
- 2 Покраснение/воспаление кожи
- 3 Зуд
- 4 Отслаивание
- 5 Жжение
- 6 Трещины на коже
- 7 Кровотечения
- 8 Болезненность/боль/чувствительные участки на коже
- 9 Ногтевые ямки, изменение цвета или деформация ногтей
- 10 Онихолизис
- 11 Боль в суставах

12 ○ Ничего

5. Какие из симптомов, имеющих в настоящий момент, доставляют наибольшее беспокойство пациенту
6. Наиболее беспокоящий симптом и симптом, занимающий вторую позицию по уровню доставляемых неудобств и беспокойства: в какое время дня проявления наиболее сильные?

	День	Ночь	День и Ночь	Неизвестно
Наиболее беспокоящий симптом	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
симптом, занимающий вторую позицию по уровню доставляемых неудобств и беспокойства	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. В какое время года наиболее сильные проявления наиболее беспокоящего симптома

- 1 Теплое время (например, лето)
- 2 Влажные сезоны
- 3 Холодное время (например, зима)
- 4 Сухие месяцы
- 5 Начало школьного/академического года
- 6 Школьный/академический перерыв
- 7 Период отпуска/каникул
- 8 Время возвращения к обучению/ работе после каникул/отпуска
- 9 Не наблюдается усиления в какой-то определённый сезон
- 10 неизвестно

8. Если у пациента имеются симптомы зуда: зуд проявляется в областях:

- 1 ...ограниченных только областями поражения
- 2 ...генерализировано, неспецифично по отношению к областям поражения

3 ...комбинация проявлений в областях поражения и генерализированного зуда

9. Наблюдаются ли у пациента нарушения сна, связанные с зудом?

1 Да

2 Нет

10. Как много ночей в неделю в среднем ассоциированы с проблемами со сном, причиной которых является псориазический зуд

1 Нет

2 1-2 ночи

3 3-4 ночи

4 5-6 ночей

5 Каждая ночь

11. Пожалуйста, отметьте степень проявления болезненности/повышенной чувствительности кожи (от 0 до 10).

12. Пожалуйста, прочитайте определения степеней тяжести и определите тяжесть псориаза у пациента сегодня

Тяжесть	Описание
Полное отсутствие изменений	Небольшие остаточные изменения цвета, отсутствие эритемы, шелушения, утолщения
Почти полное отсутствие изменений	Иногда небольшое шелушение/небольшие чешуйки, слабая эритема, и едва заметная толщина налета (возможно, но трудно определить, есть ли небольшое возвышение над нормальной кожей)
Легкая форма	Преобладают мелкие чешуйки со светло-красной окраской и небольшой толщиной налета (небольшое, но определяемое возвышение, как правило, края нечеткие или наклонные)

Средняя тяжесть	Преобладают грубые чешуйки с умеренной красной окраской и умеренной толщиной налета (умеренное возвышение с неровными или наклонными краями)
Тяжелая форма	Преобладают толстые чешуйки с темно-красной окраской и значительной толщиной налета (очень заметное возвышение, как правило, с твердыми острыми краями)

1 Чистая кожа/полное отсутствие изменений

2 Почти полное отсутствие изменений

3 Легкая форма

4 Средняя тяжесть

5 Тяжелая форма

13. В случае ответа на вопрос №12 (выше) «чистая кожа» или «почти полное отсутствие изменений», то вопрос: у данного пациента в данный момент состояние ремиссии?

1 Да

2 Нет

14. Как бы вы описали течение псориаза в настоящий момент?

5 Улучшение

4 Стабильное

3 Медленное
ухудшение

2 Быстрое
ухудшение

1 Нестабильное

0 Слишком рано,
чтобы определить

15. Что из перечисленного на Ваш взгляд является важным для определения степени тяжести псориаза? (до 5 вариантов)

1 Локация пораженных областей

- 2 BSA/ степень и площадь тела, пораженная псориазом
- 3 Степень воспаления в местах поражения кожи
- 4 Влияние психологического стресса на пациента
- 5 Влияние зуда на пациента
- 6 Влияние на общее качество жизни
- 7 Влияние боли/болезненности на пациента
- 8 Результат инструментов оценки
- 9 Частота обострений
- 10 Длительность промежутков между обострениями (время до рецидива)

16. Значение PASI в момент постановки диагноза

___ PASI [от 0 до 72]

- 1 PASI не оценивался в момент постановки диагноза
- 2 Неизвестно

17. Какое текущее значение индекса PASI?

___ текущее значение PASI [от 0 до 72]

- Текущее значение индекса PASI не рассчитано

18. Какое значение индекса PASI было до текущего уровня PASI?

___ предыдущее значение индекса PASI [от 0 до 72]

- предыдущее значение индекса PASI не рассчитывалось

19. Для каждой секции тела (голова, руки, туловище, ноги) отметьте текущий процент кожи, пораженной псориазом

- 1 Голова ___ %
- 2 Руки ___ %
- 3 Туловище ___ %
- 4 Ноги ___ %

20. Для каждой области тела (голова, руки, туловище, ноги) обозначьте текущую тяжесть каждого из трех клинических проявлений псориаза (эритема/покраснение, индурация/утолщение, шелушение) на шкале от 0 до 4 (от полного отсутствия до тяжелой формы)

	0	1	2	3	4
1 эритема/покраснение	<input type="radio"/>				
2 индурация/утолщение	<input type="radio"/>				
3 шелушение	<input type="radio"/>				

Секция 5. Общие симптомы

1. Какие из ниже перечисленных симптомов/проявлений псориаза имеются у этого пациента в настоящий момент? Какие из симптомов/проявлений псориаза отмечались у этого пациента ранее?

	В настоящий момент	Ранее
1 Слабость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Усталость/утомляемость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Повышенная температура/жар	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Потеря веса/снижение веса	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Покраснение и боль в глазах	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Плохое кровообращение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Дегидратация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Боль / скованность в суставах	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Опухшие суставы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Болезненные суставы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Боль в спине воспалительного характера	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Энтезит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------|--------------------------|
| 13 | Дактилит | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | Ничего
вышеперечисленного | из | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

2. Если симптомы включают наличие отекающих суставов, то вопрос, связанный с числом припухших и болезненных суставов сколько суставов поражены?

Число суставов

- | | | | |
|---|---------------------|-------|-----------------------|
| 1 | отекающие суставы | _____ | суставов [от 1 до 28] |
| 2 | болезненные суставы | _____ | суставов [от 1 до 28] |

3. Какой из симптомов, присутствующих в настоящих момент, Вы рассматриваете как доставляющих максимальных дискомфорт и неудобства пациенту?

Секция 6. Манифестация проявлений псориаза

1. Данный пациент сейчас в периоде обострения?

- | | | |
|---|---|-----|
| 1 | ○ | Да |
| 2 | ○ | Нет |

2. Было ли когда-либо у этого пациента обострение псориаза?

- | | | |
|---|---|-----|
| 1 | ○ | Да |
| 2 | ○ | Нет |

3. Как давно последний раз было обострение заболевания?

- | | | |
|----------|-------|---------------|
| 1 недели | _____ | [от 1 до 52] |
| 2 месяцы | _____ | [от 1 до 23] |
| 3 года | _____ | [от 1] |

4. Сколько обострений псориаза у этого пациента было за последние 12 месяцев (включая текущее, если сейчас пациент в периоде обострения)

5. Какая средняя (наиболее характерная для данного пациента) длительность обострения (ориентируясь на последний год)?

- | | | |
|----------|-------|---------------|
| 1 дней | _____ | [от 1 до 365] |
| 2 недель | _____ | [от 1 до 52] |

3 месяцев _____ [от 1 до 12]

6. Средняя длительность периода, в течение которого пациент не испытывает никаких симптомов/проявлений псориаза (время между обострениями)?

1 дней _____ [от 1 до 365]

2 недель _____ [от 1 до 52]

3 месяцев _____ [от 1 до 12]

7. Как бы Вы охарактеризовали тяжесть текущего обострения псориаза, если сейчас период обострения, или последнего обострения, если оно было менее 13 месяцев назад?

1 Легкая

2 Средняя

3 Тяжелая

Секция 7. История терапии

1. Когда этому пациенту было впервые назначено или рекомендовано какое-либо лечение псориаза Вами или другим врачом (включая безрецептурные препараты / травяную терапию)?

мес ___ /год _____

Сегодня

Секция 8. Текущая терапия

1. Какие из следующих методов лечения в настоящее время прописаны или рекомендованы для лечения псориаза этого пациента?

- | | | |
|---|--|--------------------------|
| 1 | Топические иммуномодуляторы (например, такролимус) | <input type="checkbox"/> |
| 2 | Топические стероиды | <input type="checkbox"/> |
| 4 | Топические аналоги витамина D | <input type="checkbox"/> |
| 5 | Топические ретиноиды | <input type="checkbox"/> |
| 6 | Топические фиксированные комбинации витамина D и топических кортикостероидов | <input type="checkbox"/> |
| 7 | Топические рецептурные антигистаминные | <input type="checkbox"/> |
| 8 | Топические безрецептурные антигистаминные | <input type="checkbox"/> |

- 9 Топические рецептурные антибиотики
- 10 Топические безрецептурные антибиотики
- Любые другие рецептурные препараты для местного применения (например, смягчающие, увлажняющие, моющие средства)
- 11
- Местные небиеомедицинские / травяные методы лечения (например, традиционная китайская медицина (ТКМ), акупунктура, аюрведа и т. Д.),
- 12
- Любые другие местные безрецептурные методы лечения (например, смягчающие, увлажняющие, моющие средства)
- 13
- Фототерапия или другие процедуры (узко- и широкополосные УФВ процедуры, ПУВА)
- 14
- Пероральные иммунодепрессанты / иммуномодуляторы (например, циклоспорин, метотрексат)
- 15
- 16 Пероральные ретиноиды
- 17 Пероральные стероиды
- 18 Фумараты
- 19 Пероральные антигистаминные (рецептурные или безрецептурные)
- 20 Биологическая терапия (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, устекинумаб, голимумаб)
- 21 Биосимиляры
- 22 Инъекционные стероиды
- 23 Любая другая системная терапия : _____

2. Как из каждого методов системной терапии используется при лечении данного пациента?

Базовая/ исходна я терапия	Долгосро чная и постоянн	Долгосроч ная, но прерывист ая терапия	Вспомога тельный (в том числе при	В данный момент перерыв
-------------------------------------	--------------------------------	---	--	----------------------------------

	ая	ухудшени	в
	терапия	и)	примене
			нии
			препарат
			а
[системная терапия 1]	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Как долго пациент находился на следующей терапии?

	Недели	Месяцы	Годы
[Текущая непрерывная терапия 1]	_____	_____	_____
[Текущая непрерывная терапия 2 и т. д.]	_____	_____	_____

4. Используя определения тяжести заболевания ниже, как Вы оцениваете тяжесть псориаза в момент начала текущего режима терапии?

Тяжесть	Описание
Полное отсутствие изменений	Небольшие остаточные изменения цвета, отсутствие эритемы, шелушения, утолщения
Почти полное отсутствие изменений	Иногда небольшое шелушение/небольшие чешуйки, слабая эритема, и едва заметная толщина налета (возможно, но трудно определить, есть ли небольшое возвышение над нормальной кожей)
Легкая форма	Преобладают мелкие чешуйки со светло-красной окраской и небольшой толщиной налета (небольшое, но определяемое возвышение, как правило, края нечеткие или наклонные)

Средняя тяжесть	Преобладают грубые чешуйки с умеренной красной окраской и умеренной толщиной налета (умеренное возвышение с неровными или наклонными краями)
Тяжелая форма	Преобладают толстые чешуйки с темно-красной окраской и значительной толщиной налета (очень заметное возвышение, как правило, с твердыми острыми краями)

1 Чистая кожа

2 Почти полное отсутствие проявлений

3 Легкая

4 Средняя

5 Тяжелая форма

5. Какие показатели наиболее важны для мониторинга изменения тяжести заболевания, контроля заболевания?

1 Локация пораженных областей

2 BSA/ степень и площадь тела, пораженная псориазом

3 Степень воспаления в местах поражения кожи

4 Влияние психологического стресса на пациента

5 Влияние зуда на пациента

6 Влияние на общее качество жизни

7 Влияние боли/болезненности на пациента

8 Результат инструментов оценки

9 Частота обострений

10 Длительность промежутков между обострениями (время до рецидива)

Секция 9. Удовлетворение достигнутым контролем и области для улучшения

1. Какие из утверждений ниже наилучшим образом характеризуют уровень удовлетворения общим достигнутым контролем заболевания у данного пациента?

1 Удовлетворен достигнутым контролем

2 Не удовлетворен, но я считаю, что это лучшее, что может быть реально достигнуто для этого пациента

3 Не удовлетворен, и я считаю, что для этого пациента можно добиться лучшего контроля

2. Используя следующую шкалу оценок, насколько вы удовлетворены общим контролем над псориазом этого пациента?

[1 = не удовлетворен / 7 = полностью удовлетворен]

Секция 10. Предыдущая терапия

1. Прописывали или рекомендовали ли этому пациенту до назначения нынешнего режима другой режим, получал ли он какие-либо другие методы лечения в прошлом?

Предыдущий режим может включать в себя лечение, которое все еще используется в настоящее время, если в него были внесены некоторые изменения; переключения, добавления или отмены

Текущий режим:

1 Да

2 Нет

2. Пожалуйста, выберите классы препаратов, которые назначались в рамках предыдущего режима

3. Как долго пациент получал данную терапию?

	Недели	Месяцы	Годы
[список терапии, получаемой в рамках 1-ого предыдущего режима]	_____	_____	_____

4. Используя определения тяжести заболевания ниже, как Вы оцениваете тяжесть псориаза в момент начала данного режима терапии?

Тяжесть	Описание
---------	----------

Полное отсутствие изменений	Небольшие остаточные изменения цвета, отсутствие эритемы, шелушения, утолщения
Почти полное отсутствие изменений	Иногда небольшое шелушение/небольшие чешуйки, слабая эритема, и едва заметная толщина налета (возможно, но трудно определить, есть ли небольшое возвышение над нормальной кожей)
Легкая форма	Преобладают мелкие чешуйки со светло-красной окраской и небольшой толщиной налета (небольшое, но определяемое возвышение, как правило, края нечеткие или наклонные)
Средняя тяжесть	Преобладают грубые чешуйки с умеренной красной окраской и умеренной толщиной налета (умеренное возвышение с неровными или наклонными краями)
Тяжелая форма	Преобладают толстые чешуйки с темно-красной окраской и значительной толщиной налета (очень заметное возвышение, как правило, с твердыми острыми краями)

- 1 Чистая кожа
- 2 Почти полное отсутствие проявлений
- 3 Легкая
- 4 Средняя
- 5 Тяжелая форма

Секция 11. Предыдущая терапия (2)

1. Перед режимом, предшествующим текущему, этому пациенту был назначен или рекомендован другой режим / методы лечения? Текущие и предыдущие схемы лечения пациента указаны ниже для справки.

Предыдущий режим 2 может включать в себя терапию, которая использовалось в предыдущем режиме 1, включая некоторые изменения, добавления или отмены.

Предыдущий режим:

Текущий режим:

1 Да

2 Нет

Вопросы аналогичны для предыдущего режима

Повторение циклов, если были еще смены режимов

Секция 12. Внеплановая госпитализация по поводу псориаза как в стационар, так и амбулаторно

1. За исключением запланированного лечения, получал ли данный пациент ...

	Да	Нет
Амбулаторное лечение по поводу любой нестандартной процедуры, связанной с псориазом, в течение последних 12 месяцев	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Стационарное лечение по поводу любой нестандартной процедуры, связанной с псориазом, в течение последних 12 месяцев.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
--	-----------------------	-----------------------

Если пациент проходил терапию в амбулаторных условиях

2. Пожалуйста, укажите, сколько раз пациент проходил амбулаторное лечение по поводу какой-либо нестандартной процедуры, связанной с псориазом, за последние 12 месяцев.

количество раз: _____ неизвестно

Если пациент проходил терапию в условиях стационара

3. Пожалуйста, укажите, сколько раз пациент проходил лечение в условиях стационар по поводу какой-либо нестандартной процедуры, связанной с псориазом, за последние 12 месяцев

количество раз: _____ неизвестно

Если пациент проходил терапию в условиях стационара

4. Укажите количество ночей, которые пациент провел в больнице по поводу псориаза за последние 12 месяцев...

количество ночей: _____ неизвестно

5. Укажите количество ночей, которые пациент провел в отделении интенсивной терапии по поводу псориаза за последние 12 месяцев.

Количество ночей: _____ неизвестно

Секция 13. Сопутствующие заболевания/коморбидные состояния

1. Пожалуйста, укажите, есть ли у пациента в анамнезе раздражение кожи.

1 Да

2 Нет

2. Был ли когда-либо данному пациенту поставлен один из диагнозов перечисленных ниже:

1	<input type="checkbox"/> Атопический дерматит	14	<input type="checkbox"/> Заболевания периферических артерий
2	<input type="checkbox"/> Контактный дерматит / контактный ирритантный дерматит	15	<input type="checkbox"/> Церебральные сосудистые заболевания
3	<input type="checkbox"/> Розацеа	16	<input type="checkbox"/> Другие ССЗ
4	<input type="checkbox"/> Себорейный дерматит	17	<input type="checkbox"/> СД 1 типа
5	<input type="checkbox"/> Крапивницы	18	<input type="checkbox"/> СД 2-го типа
6	<input type="checkbox"/> Другие дерматологические заболевания	19	<input type="checkbox"/> Ожирение
7	<input type="checkbox"/> Актинический кератоз	20	<input type="checkbox"/> Спондилит
8	<input type="checkbox"/> Меланома	21	<input type="checkbox"/> Болезнь Крона
9	<input type="checkbox"/> Почечная недостаточность	22	<input type="checkbox"/> Язвенный колит
10	<input type="checkbox"/> Печеночная недостаточность	23	<input type="checkbox"/> Тревожность
11	<input type="checkbox"/> Гипертензия	24	<input type="checkbox"/> Депрессия
12	<input type="checkbox"/> Гиперлипидемия		

13 Инфаркт миокарда25 Ничего из вышеперечисленного

3. По поводу какого из следующих дерматологических заболеваний пациент получает терапию?
4. Модифицируется ли как-либо лечение, назначенное по поводу псориаза, из-за сопутствующего патологического состояния (другие дозировку, кратность, режим и др.)?
5. Как бы вы охарактеризовали в целом состояние здоровья этого пациента?
- 1 Плохое
- 2 Посредственное
- 3 Хорошее
- 4 Очень хорошее
- 5 Отличное

Секция 14. Образ жизни и уровень знаний о заболевании

1. Насколько пациент привержен образу жизни, который эффективен для успешного контроля псориаза?
1 = совсем не соблюдает / 7 = «полностью привержен»
2. Насколько этот пациент участвует в принятии решений о лечении псориаза?
1 = не вовлечен / 7 = очень вовлечен
3. На ваш взгляд, насколько этот пациент комплаентен назначаемой терапии/режиму терапии?
1 = не комплаентен / 7 = полностью соблюдает режим

**Приложение В
(обязательное).**

Бумажная форма, заполняемая пациентом в конце визита для сбора данных, сообщаемых пациентами

Бумажная форма, заполняемая пациентом в конце визита (Patient Self-Completion, PSC) для сбора данных, сообщаемых пациентами (patient reported outcomes, PRO)

Секция 1. Общие показатели. Анамнез

1. Сколько Вам лет _____ лет

2. Пол Мужчина Женщина

3. укажите Ваши рост и вес?

Рост: _____ метр _____ сантиметров Вес : _____ килограмм

4. Что из нижеперечисленного наилучшим образом описывает Ваше текущих статус занятости?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Работаю (полный/неполный рабочий день или самозанятый) | <input type="checkbox"/> Домохозяйка(ин) |
| <input type="checkbox"/> Безработный, но в поисках работы | <input type="checkbox"/> Студент очной или заочной формы обучения |
| <input type="checkbox"/> Пенсионер в пенсионном возрасте | <input type="checkbox"/> Нетрудоспособен по состоянию здоровья |
| <input type="checkbox"/> Вышел на пенсию по состоянию здоровья | |

5. В каком возрасте у Вас впервые появились проявления псориаза? _____лет

6. В каком возрасте Вам впервые был поставлен диагноз «псориаз» специалистом здравоохранения? _____лет

7. Какие из следующих проявлений и симптомов псориаза больше всего повлияли на ваше первичное обращение к врачу?

- | | | |
|--|---------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Покраснение/воспаление кожи | <input type="checkbox"/> Жжение | <input type="checkbox"/> Ногтевые ямки, дисколорация или деформация ногтей |
|--|---------------------------------|--|

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Шелушение | <input type="checkbox"/> Трещины на коже | <input type="checkbox"/> Отслоение ногтей
(онихолизис) |
| <input type="checkbox"/> Кожный зуд | <input type="checkbox"/> Кровотечения | <input type="checkbox"/> Боль в суставах |
| <input type="checkbox"/> Отслаивание кожи | <input type="checkbox"/> Болезненность/чувствительные участки на коже | |

8. Используя нижеприведенную градацию, как бы Вы оценили степень выраженности симптомов псориаза при первичной постановке диагноза?.

- | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Почти чистая
кожа/почти
полное
отсутствие
проявлений | Легкая
форма | Средняя
тяжесть | Тяжелая
форма |

9. Как изменились проявления псориаза с момента постановки диагноза?

- | | | | | |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Значительные
улучшения | Некоторые
улучшения | Без
изменений | Некоторые
ухудшения | Значительные
ухудшения |

10. В целом какие из нижеперечисленных симптомов заболевания у Вас имеются в настоящий момент?

11. Укажите один симптом/одно проявление псориаза из имеющихся в настоящий момент, которое по Вашему мнению доставляет наибольшее беспокойство

Имеются в
настоящий
момент

Отметить все
имеющиеся

Доставляющие
наибольшее
беспокойство

Отметить один
вариант

Покраснение/воспаление кожи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Шелушение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кожный зуд	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отслаивание кожи	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Жжение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Трещины на коже	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Кровотечения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Болезненность/чувствительные участки на коже	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ногтевые ямки, дисколорация или деформация ногтей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отслоение ногтей (онихолизис)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Боль в суставах	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Если Вы испытываете зуд:

12. Причина зуда/проявления зуда ...

пожалуйста, выберите один вариант.

- Только областей кожи, пораженных псориазом
- Зуд, не связанный с псориатическими изменениями кожи
- Оба вышеперечисленных вариантах

13. Пожалуйста, оцените степень зуда, который вы испытываете прямо сейчас.

Пожалуйста, выберите один вариант.

Полное отсутствие зуда	<input type="checkbox"/>	Настолько выраженный зуд в коже, насколько только									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

		можно себе представить
--	--	---------------------------

Если у Вас имеются болезненные/чувствительные участки на коже:

14. Пожалуйста, укажите степень боли, которую вы испытываете прямо сейчас

Пожалуйста, выберите один вариант

Полное отсутствие болезненности/повышенной чувствительности	<input type="checkbox"/>	Настолько выраженная болезненность кожи, насколько только можно себе представить
	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	

15. Пожалуйста, укажите области тела, пораженные псориазом

Укажите все применимое

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Кожа волосистой
части головы | <input type="checkbox"/> Лицо |
| <input type="checkbox"/> Руки | <input type="checkbox"/> Гениталии |
| <input type="checkbox"/> Локти | <input type="checkbox"/> Ноги |
| <input type="checkbox"/> Ладони | <input type="checkbox"/> Колени |
| <input type="checkbox"/> Тыльная сторона
ладони | <input type="checkbox"/> Подошвы ступней |
| <input type="checkbox"/> Пальцы рук | <input type="checkbox"/> Стопы |
| <input type="checkbox"/> Ногти | <input type="checkbox"/> Пальцы ног |
| <input type="checkbox"/> Туловище | <input checked="" type="radio"/> Ничего |

16. Имели ли Вы когда-либо опухший(ие) сустав(ы)?

Да Нет

17. Говорил ли Вам когда-либо Ваш врач, что у Вас есть артрит?

Да Нет

18. Есть ли на ваших ногтях на руках или ногах ямки или углубления?

Да Нет

19. Испытывали ли когда-либо боли в пятках?

Да Нет

20. Опухали ли/становились ли болезненными без какой-либо явной причины пальцы/палец руки или ноги?

Да Нет

21. Какова основная причина визита к врачу сегодня?

Пожалуйста, выберите только один вариант ответа

- продление рецепта (**переходите к вопросу 23**)
- эпизод ухудшения
- плановое посещение (**переходите к вопросу 23**)
- наличие специфических симптомов

22. Какой из перечисленных симптомов/проявлений псориаза оказал наибольшее влияние на Ваше решение записаться на прием к врачу сегодня?

Пожалуйста, выберите один вариант.

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Покраснение/воспаление кожи | <input type="checkbox"/> Жжение | <input type="checkbox"/> Ногтевые ямки, дисколорация или деформация ногтей |
| <input type="checkbox"/> Шелушение | <input type="checkbox"/> Трещины на коже | <input type="checkbox"/> Отслоение ногтей (онихолизис) |
| <input type="checkbox"/> Кожный зуд | <input type="checkbox"/> Кровотечения | <input type="checkbox"/> Боль в суставах |
| <input type="checkbox"/> Отслаивание кожи | <input type="checkbox"/> Болезненность/чувствительные участки на коже | |

23. Использую термины ниже, как бы в целом оценили Ваше состояние (связанное с псориазом) сегодня?

Пожалуйста, выберите один вариант

- Чистая кожа / полное отсутствие проявлений псориаза

- Почти полное отсутствие проявлений псориаза
- Легкая форма
- Средняя тяжесть
- Тяжелая форма

24. Испытывали ли эпизоды временного ухудшения за последние 12 месяцев?

- Да Нет (**переходите к секции 2**)

25. Сколько эпизодов временного ухудшения у Вас было за последние 12 месяцев?

_____ количество эпизодов ухудшения

26. Оценивая все эпизоды ухудшения за последние 12 месяцев, в целом каково было Ваше состояние?

Пожалуйста, выберите один вариант

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Очень
легкая
форма | Легкая
форма | Средняя
тяжесть | Тяжелая
форма | Очень
тяжелая
форма |

27. Какая средняя/типичная длительность такого эпизода ухудшения?

_____ дней ИЛИ _____ недель ИЛИ _____ месяцев

28. Испытываете ли ухудшение Вашего состояния, связанного с псориазом, в настоящий момент?

- Да Нет (**переходите к секции 2**)

29. Как бы Вы оценили степень ухудшения псориаза, которое Вы испытываете в настоящий момент? ***Пожалуйста, выберите один вариант.***

- | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| <input type="checkbox"/> |
| Очень
легкая
форма | Легкая
форма | Средняя
тяжесть | Тяжелая
форма | Очень
тяжелая
форма |

Секция 2. Влияние на работу

Опросник работоспособности и нарушения деятельности: псориаз, редакция 2.0 v2.0 (WPAI:PSO)[291]

работу

работать

Выберите только одну цифру

- б. В какой степени в последние семь дней псориаз оказывал отрицательное воздействие на вашу способность заниматься повседневными делами, не относящимися к работе?

Оцените, в какой степени псориаз влиял только на вашу способность заниматься повседневными делами, не относящимися к работе

Псориаз	<input type="checkbox"/>	Псориаз										
совсем не											Псориаз	
влият на мою											полностью	
способность											помешал мне	
заниматься	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	заниматься
повседневными											повседневными	
делами											делами	

*Под повседневными делами мы имеем в виду дела, которыми вы занимаетесь обычно, такие как работа по дому, походы в магазины, уход за детьми, физические упражнения, учеба и т.д. Учитывайте то время, когда был ограничен объем или род деятельности, которую вы могли выполнять, и когда вы сделали меньше, чем хотели бы. Если псориаз оказал лишь незначительное воздействие на вашу способность заниматься повседневными делами, выберите маленькое число. Если же псориаз серьезно помешал вашей повседневной деятельности, выберите большое число. **Выберите только одну цифру***

Секция 3. Общее состояние здоровья. Опросник SF-12 [313,314].

1. В целом вы оценили бы состояние вашего здоровья как:

2. Следующие вопросы касаются действий, которые вам иногда приходится выполнять в течение обычного дня. Ограничивает ли вас состояние здоровья

В

Отличное	Очень хор.	Хорошее	Посредственное	Плохое
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

настоящее время в выполнении перечисленных ниже действий? Если да, то в какой степени?

Да, значительно ограничивает	Да, немног о ограни чивает	Нет, совсем не ограничивает
▼	▼	▼

- a Умеренные физические нагрузки, такие как перемещение стола, работа с пылесосом, игра в боулинг или гольф 1 2 3
- b Подняться пешком по лестнице на несколько пролётов 1 2 3
3. Как часто за последние 4 недели вы испытывали перечисленные ниже затруднения в работе или другой обычной активности по причине, связанной с физическим состоянием?

4. Как часто за последние 4 недели вы испытывали перечисленные ниже затруднения в работе или другой обычной активности из-за эмоционального состояния (например, депрессии или беспокойства)?

	Большую				
Все время	часть	Иногда	Редко	Ни разу	
	времени				
▼	▼	▼	▼	▼	▼

- a Выполнили меньше, чем хотели
 1 2 3 4 5
- b Выполняли свою работу или другие дела менее аккуратно, чем обычно
 1 2 3 4 5

5. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала вам заниматься вашей обычной работой (включая работу вне дома и по дому)?

Совсем не мешала	Немного	Умеренно	Сильно	Очень сильно
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали, и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 недель ...

Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу
▼	▼	▼	▼	▼

a Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворённым(ой).....
 1 2 3 4 5

b Вы чувствовали себя полным(ой) сил и
 энергии?.....
 1 2 3 4 5

c Вы ощущали упадок духа или депрессию?

.....
 1 ... 2 3 4 5

7. Как часто за последние 4 недели ваше физическое или эмоциональное состояние мешало вам активно общаться с людьми/Вашим социальным активностям (навещать друзей, родственников и т. п.)?

Все время	Большую часть времени	Иногда	Редко	Ни разу
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Секция 4. Качество жизни с дерматологическими заболеваниями.
 Опросник DLQI[290]

1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или покалывание кожи?

Очень сильно	<input type="checkbox"/>
Сильно	<input type="checkbox"/>
Незначительно	<input type="checkbox"/>
Совсем нет	<input type="checkbox"/>
2. На протяжении последней недели, насколько сильно Вы чувствовали смущение и неловкость из-за состояния Вашей кожи?

Очень сильно	<input type="checkbox"/>
Сильно	<input type="checkbox"/>
Незначительно	<input type="checkbox"/>
Совсем нет	<input type="checkbox"/>

3. На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим **походам за покупками**, уходу за **домом** или **садом**?
 Очень сильно
 Сильно
 Незначительно Не применимо
 Совсем нет
4. На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор **одежды**, которую Вы одевали?
 Очень сильно
 Сильно
 Незначительно Не применимо
 Совсем нет
5. На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу **социальную деятельность** или **досуг**?
 Очень сильно
 Сильно
 Незначительно Не применимо
 Совсем нет
6. На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия **спортом**?
 Очень сильно
 Сильно
 Незначительно Не применимо
 Совсем нет
- 7.a Препятствовало ли состояние Вашей кожи присутствию на **работе** или **занятиях** в течение последней недели?
 Да Не применимо
 Нет
- 7.b Если “Нет”, то в какой степени, на протяжении последней недели, состояние Вашей кожи было проблемой для Вашей **работы** или **обучения**?
 Сильно
 Незначительно
 Совсем нет
8. На протяжении последней недели, насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим **партнером** или Вашими **близкими друзьями** или **родственниками**?
 Очень сильно
 Сильно
 Незначительно Не применимо
 Совсем нет
9. На протяжении последней недели насколько сильно
 Очень сильно Не применимо
 Сильно

состояние Вашей кожи было Незначительно
 причиной Совсем нет
 Ваших сексуальных проблем?

10. На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время? Очень сильно
 Сильно
 Незначительно Не применимо
 Совсем нет

Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.

11.a Страдаете ли Вы от бессонницы/нарушений сна по причине кожных проблем?

Да Нет (переходите к вопросу 12)

11.b Принимаете ли Вы дополнительные препараты для облегчения псориатических проявлений/симптомов, нарушающих Ваш сон?

Да Нет

12. В каждом разделе отметьте галочкой ОДИН квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ. Опросник EQ-5D [315,316].

а ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
 Я испытываю небольшие трудности при ходьбе
 Я испытываю умеренные трудности при ходьбе
 Я испытываю большие трудности при ходьбе
 Я не в состоянии ходить

б УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием
 Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием
 Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием
 Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием
 Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

с ПРИВЫЧНАЯ ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда
 Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна
 Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна
 Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна

Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

d БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

Я не испытываю боли или дискомфорта

Я испытываю небольшую боль или дискомфорт

Я испытываю умеренную боль или дискомфорт

Я испытываю сильную боль или дискомфорт

Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт

e ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

Я не испытываю тревоги или депрессии

Я испытываю небольшую тревогу или депрессию

Я испытываю умеренную тревогу или депрессию

Я испытываю сильную тревогу или депрессию

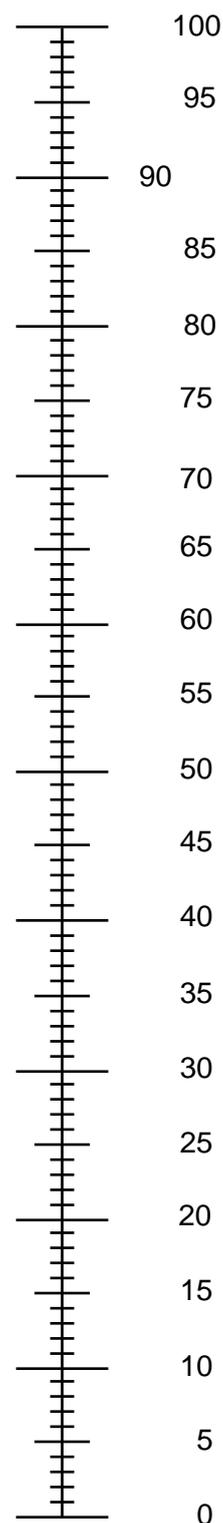
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

13. Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить,
- 0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

Состояние вашего здоровья сегодня =

Наилучшее состояние здоровья,
которое можно себе представить



Наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить

Секция 5. Удовлетворение контролем заболевания и проводимой терапией

1. Что из следующего лучше всего описывает вашу удовлетворенность общим контролем псориаза?

- Удовлетворен(а)
- НЕ удовлетворен(а), НО верю, что это лучшее, что может быть достигнуто для моего состояния
- НЕ удовлетворен(а), И верю, что лучший контроль может быть достигнут для моего заболевания

2. Используя шкалу ниже, укажите, насколько Вы удовлетворены в целом контролем псориаза

Совсем не удовлетворен(а)	<input type="checkbox"/>	Полностью удовлетворен(а)						
	1	2	3	4	5	6	7	

Выберите только одно число

3. Оценивая Ваши ожидания, отметьте на шкалах ниже в какой степени Вы согласны/не согласны с утверждениями ниже

а) Я ожидаю, что моя терапия уменьшит проявления зуда и дискомфорта

Совсем не согласен(на)	<input type="checkbox"/>	Полностью согласен(на)						
	1	2	3	4	5	6	7	

Выберите только одно число

б) Я ожидаю, что моя терапия уменьшит болезненность

Совсем не согласен(на)	<input type="checkbox"/>	Полностью согласен(на)						
	1	2	3	4	5	6	7	

Выберите только одно число

с) Я ожидаю, что моя терапия позволит снизить/контролировать количество рецидивов/ухудшений

Совсем не согласен(на)	<input type="checkbox"/>	Полностью согласен(на)						
	1	2	3	4	5	6	7	

Выберите только одно число

d) Я ожидаю, что моя терапия позволит минимизировать проявления/симптомы псориаза до едва видимых на долгий период времени

Совсем не согласен(на)	<input type="checkbox"/>	Полностью согласен(на)						
	1	2	3	4	5	6	7	

Выберите только одно число

4. Говоря о назначенной Вам терапии, как часто (если случается) случается следующее? Пожалуйста, выберите один вариант для каждого из утверждений ниже

Часто Иногда/время Редко Никогда
от времени

Я принимаю / применяю меньшие дозы / количества своего лекарства, чем рекомендовано (например, принимаю меньше таблеток, делю таблетки пополам, наношу меньше местных лекарственных препаратов, чем указано в инструкции)

Я ненамеренно не принимаю лекарства (т. е. забываю принимать таблетки или применять лекарственные препараты местного действия)

Я принимаю лекарства в удобное для меня время или когда вспомню (т. е. принимаю таблетки или применяю местные

Я постоянно переживаю о следующем эпизоде ухудшения

Я могу открыто разговаривать с моим врачом о том, как псориаз влияет на мои ежедневные активности /жизнь

Мой врач понимает мои симптомы

У моего врача есть время и ресурсы, чтобы помочь мне

Мой врач дает мне полезные ресурсы и инструменты, которые помогают в контроле псориаза

Мой врач защищает меня

Мой врач объяснил мне, чего ожидать от рецептурных лекарств для терапии псориаза

6. Используете ли вы какие-либо безрецептурные или растительные продукты (то есть продукты, которые не были прописаны врачом), которые вы бы не покупали, если бы у вас не было псориаза?

Да Нет (переходите к вопросу 9)

7. Как долго вы принимали безрецептурные / растительные продукты до консультации со своим врачом?

_____ дней **ИЛИ** _____ недель **ИЛИ** _____ Месяцев

8. Страдаете ли вы каким-либо другим заболеванием помимо псориаза?

Да Нет (заканчивайте заполнение опросника)

9. Сколькими другими заболеваниями Вы страдаете помимо псориаза? _____

10. Усложняет ли какое-либо из этих состояний лечение псориаза?

Да Нет

11. Считаете ли вы, что псориаз ухудшает какое-либо другое диагностированное состояние?

Да

Нет

**Приложение Г
(обязательное).**

Расширенные результаты байесовских сетевых мета-анализов

Сравнение влияния генно-инженерной биологической терапии на параметры презентеизма по опроснику WPAI

```
## $Description
## [1] "MTC dataset: Presenteeism"
##
## $`Studies per treatment`
##   Adalimumab   Control   Etanercept   Ixekizumab   Secukinumab   Ustekinumab
##         1         4         1         3         2         2
##
## $`Number of n-arm studies`
## 2-arm 3-arm
##    5    1
##
## $`Studies per treatment comparison`
##          t1          t2 nr
## 1 Adalimumab   Control  1
## 2   Control   Etanercept 1
## 3   Control   Ixekizumab 2
## 4   Control   Secukinumab 1
## 5 Etanercept   Ixekizumab 1
## 6 Ixekizumab Ustekinumab 1
## 7 Secukinumab Ustekinumab 1
```

Raw results summary

```
##
## Results on the Mean Difference scale
##
## Iterations = 5010:25000
## Thinning interval = 10
## Number of chains = 2
## Sample size per chain = 2000
##
## 1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
##    plus standard error of the mean:
##
##              Mean      SD Naive SE Time-series SE
## d.Control.Adalimumab -17.226 9.151  0.14469      0.1447
## d.Control.Etanercept -13.104 8.434  0.13336      0.1334
## d.Control.Ixekizumab -11.229 6.094  0.09636      0.1068
## d.Control.Secukinumab -16.272 7.610  0.12032      0.1178
## d.Ixekizumab.Ustekinumab  1.814 7.513  0.11879      0.1188
## sd.d              7.629 4.240  0.06704      0.1006
##
## 2. Quantiles for each variable:
##
##              2.5%      25%      50%      75%      97.5%
## d.Control.Adalimumab -37.0749 -21.852 -17.197 -12.648  1.95014
## d.Control.Etanercept -31.3129 -17.106 -13.341  -8.928  5.51501
## d.Control.Ixekizumab -22.6506 -14.644 -11.721  -8.244  2.93648
## d.Control.Secukinumab -31.9234 -20.027 -16.438 -12.568 -0.04498
```

```

## d.Ixekizumab.Ustekinumab -14.2427 -1.976 2.015 5.623 17.09363
## sd.d 0.9157 4.238 7.020 10.617 16.33204
##
## -- Model fit (residual deviance):
##
## Dbar pD DIC
## 13.40922 12.90358 26.31280
##
## 13 data points, ratio 1.031, I^2 = 11%

```

Raw model summary

```

## $Description
## [1] "MTC consistency model: "
##
## $Parameters
## [1] "d.Control.Adalimumab" "d.Control.Etanercept"
## [3] "d.Control.Ixekizumab" "d.Control.Secukinumab"
## [5] "d.Ixekizumab.Ustekinumab"

```

Относительный эффект [средняя разница (95%-е доверительные интервалы (credible intervals (CrI))]

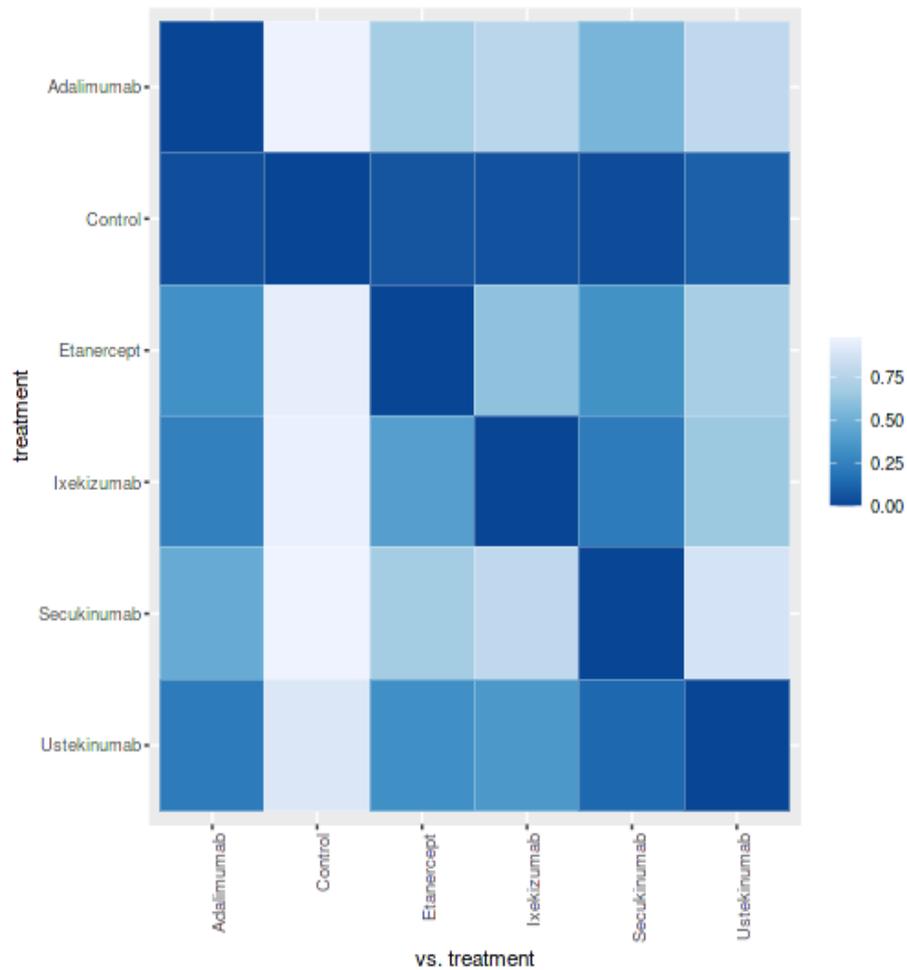
	Ustekinumab	Ixekizumab	Etanercept
Ustekinumab	Ustekinumab	-2 (-17, 14)	-3.5 (-27, 20)
Ixekizumab	2 (-14, 17)	Ixekizumab	-1.4 (-21, 15)
Etanercept	3.5 (-20, 27)	1.4 (-15, 21)	Etanercept
Secukinumab	6.6 (-9.2, 24)	4.7 (-12, 23)	3.2 (-20, 26)
Adalimumab	7.3 (-18, 36)	5.5 (-16, 30)	4.1 (-22, 31)
Control	-9.9 (-28, 9.2)	-12 (-23, 2.9)	-13 (-31, 5.5)
	Secukinumab	Adalimumab	Control
Ustekinumab	-6.6 (-24, 9.2)	-7.3 (-36, 18)	9.9 (-9.2, 28)
Ixekizumab	-4.7 (-23, 12)	-5.5 (-30, 16)	12 (-2.9, 23)
Etanercept	-3.2 (-26, 20)	-4.1 (-31, 22)	13 (-5.5, 31)
Secukinumab	Secukinumab	-0.63 (-28, 24)	16 (0.045, 32)
Adalimumab	0.63 (-24, 28)	Adalimumab	17 (-2, 37)
Control	-16 (-32, -0.045)	-17 (-37, 2)	Control

Surface under the Cumulative Ranking curve (SUCRA)

	Adalimumab	Control	Etanercept	Ixekizumab
Adalimumab	0	0.97	0.68	0.76
Control	0.034	0	0.061	0.044
Etanercept	0.32	0.94	0	0.6
Ixekizumab	0.24	0.96	0.4	0
Secukinumab	0.47	0.97	0.68	0.79
Ustekinumab	0.21	0.89	0.31	0.36
		Secukinumab	Ustekinumab	
Adalimumab		0.53	0.79	
Control		0.025	0.11	
Etanercept		0.32	0.69	
Ixekizumab		0.21	0.64	
Secukinumab		0	0.87	
Ustekinumab		0.13	0	

Ustekinumab	
Ustekinumab	Ustekinumab
Ixekizumab	2 (-14, 17) [p.better=36%]
Etanercept	3.5 (-20, 27) [p.better=31%]
Secukinumab	6.6 (-9.2, 24) [p.better=13%]
Adalimumab	7.3 (-18, 36) [p.better=21%]
Control	-9.9 (-28, 9.2) [p.better=89%]
Ixekizumab	
Ustekinumab	-2 (-17, 14) [p.better=64%]
Ixekizumab	Ixekizumab
Etanercept	1.4 (-15, 21) [p.better=40%]
Secukinumab	4.7 (-12, 23) [p.better=21%]
Adalimumab	5.5 (-16, 30) [p.better=24%]
Control	-12 (-23, 2.9) [p.better=96%]
Etanercept	
Ustekinumab	-3.5 (-27, 20) [p.better=69%]
Ixekizumab	-1.4 (-21, 15) [p.better=60%]
Etanercept	Etanercept
Secukinumab	3.2 (-20, 26) [p.better=32%]
Adalimumab	4.1 (-22, 31) [p.better=32%]
Control	-13 (-31, 5.5) [p.better=94%]
Secukinumab	
Ustekinumab	-6.6 (-24, 9.2) [p.better=87%]
Ixekizumab	-4.7 (-23, 12) [p.better=79%]
Etanercept	-3.2 (-26, 20) [p.better=68%]
Secukinumab	Secukinumab
Adalimumab	0.63 (-24, 28) [p.better=47%]
Control	-16 (-32, -0.045) [p.better=98%]
Adalimumab	
Ustekinumab	-7.3 (-36, 18) [p.better=79%]
Ixekizumab	-5.5 (-30, 16) [p.better=76%]
Etanercept	-4.1 (-31, 22) [p.better=68%]
Secukinumab	-0.63 (-28, 24) [p.better=53%]
Adalimumab	Adalimumab
Control	-17 (-37, 2) [p.better=97%]
Control	
Ustekinumab	9.9 (-9.2, 28) [p.better=11%]
Ixekizumab	12 (-2.9, 23) [p.better=4%]
Etanercept	13 (-5.5, 31) [p.better=6%]
Secukinumab	16 (0.045, 32) [p.better=2%]
Adalimumab	17 (-2, 37) [p.better=3%]
Control	Control

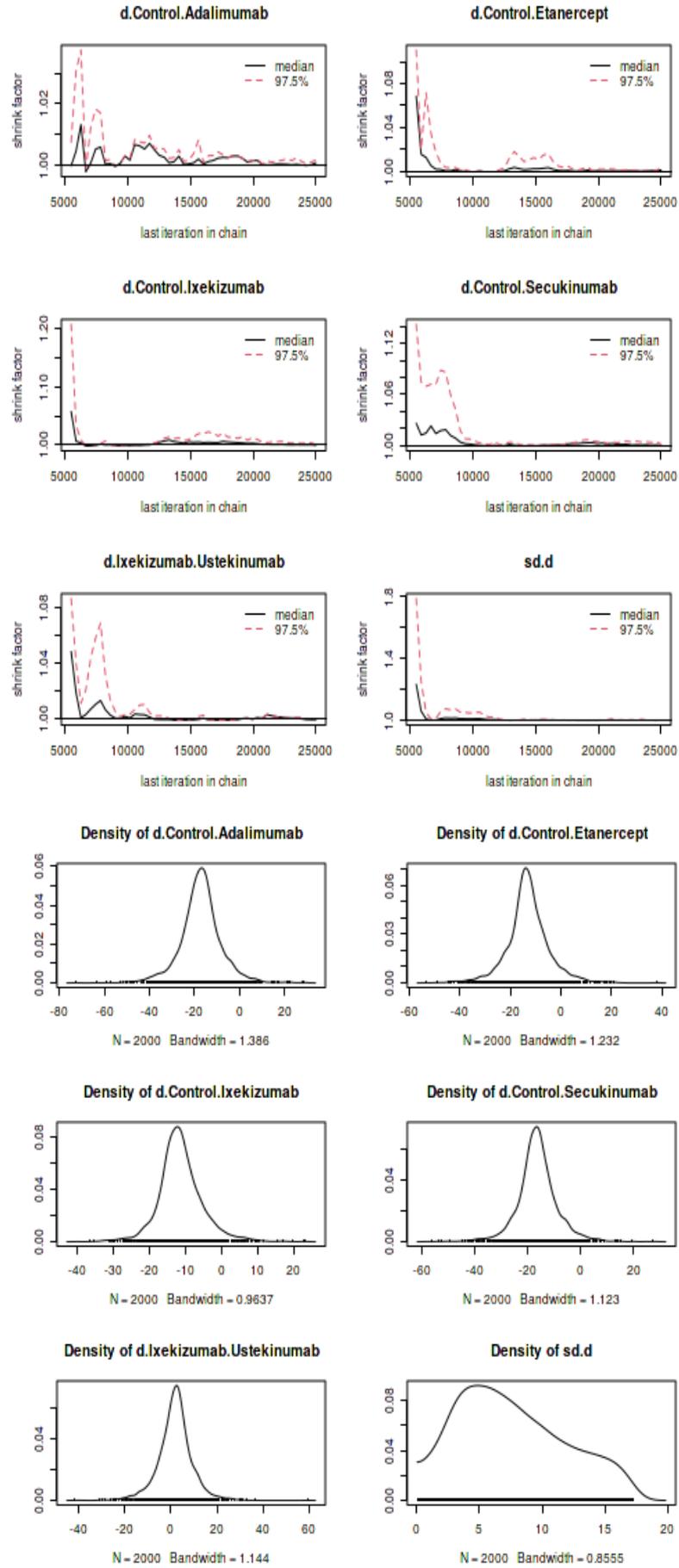
Таблица «нагрева» сети (Heatmap of probability of being best treatment (vs others))

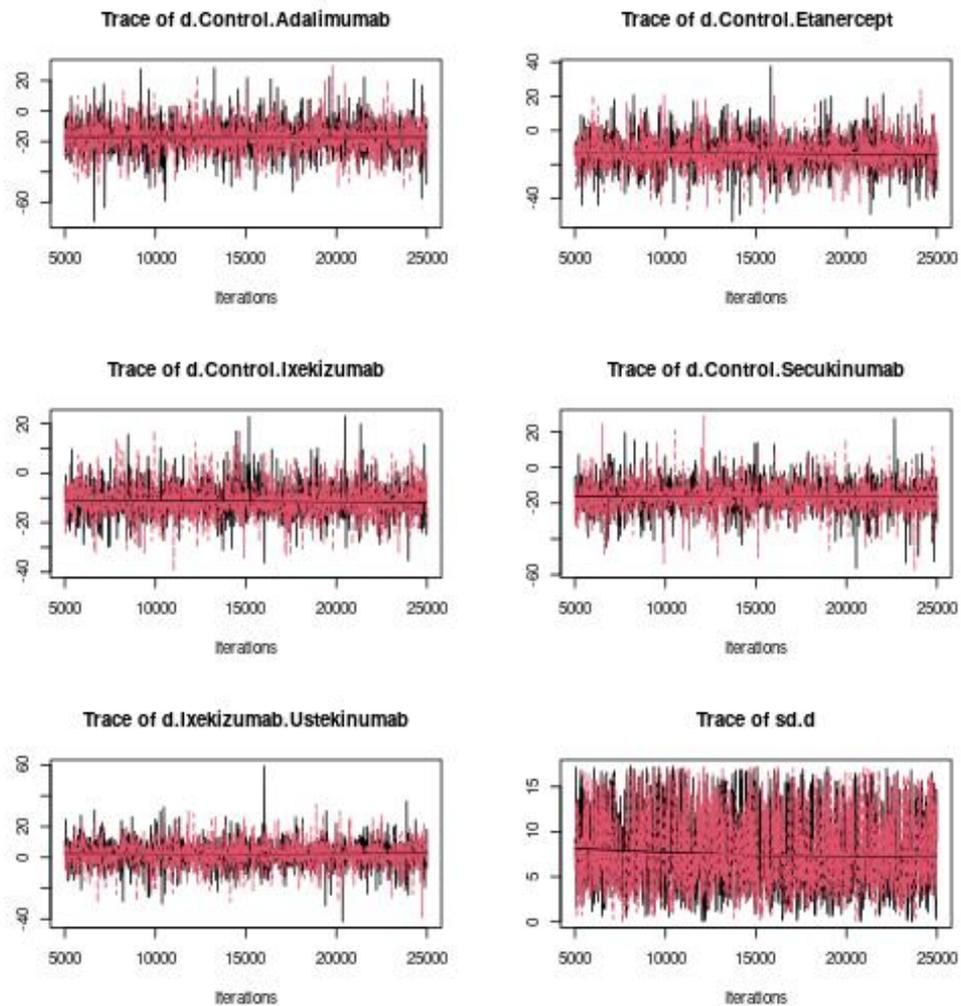


Проверка сходимости модели

- Построение графиков Гельмана-Рубина-Брукса, которые отображают изменение потенциального коэффициента уменьшения масштаба (Potential Scale Reduction Factor, PSRF) в зависимости от увеличения количества симуляций
- Построение графиков плотности распределения
- Построение «трэйс»-графиков

	Point est.	Upper C.I.
d.Control.Adalimumab	1	1
d.Control.Etanercept	1	1
d.Control.Ixekizumab	1	1
d.Control.Secukinumab	1	1
d.Ixekizumab.Ustekinumab	1	1
sd.d	1	1





Включенные исследования

study	mean	std.dev	sampleSize	treatment	treatment.long
2016 CLEAR – Blauvelt A [93764472]	-24.3	14.1	262	Secukinumab	Secukinumab
2016 CLEAR – Blauvelt A [93764472]	-17	12.3	259	Ustekinumab	Ustekinumab
2017 EU-2013-003275-36 [204056999]	-20.7	18.08	77	Adalimumab	Adalimumab
2017 EU-2013-003275-36 [204056999]	-3.4	17.4	70	Control	Control
2017 NCT01107457 [180818801]	-3.38	15.45	15	Control	Control
2017 NCT01107457 [180818801]	-7.597	16.43	71	Ixekizumab	Ixekizumab
2018 IXORA-S – NCT02561806 [178279438]	-16.91	13.43	92	Ixekizumab	Ixekizumab
2018 IXORA-S – NCT02561806 [178279438]	-15.53	13.88	98	Ustekinumab	Ustekinumab
2020 EU-2011-004368-31 [203284436]	-0.8	16.04	137	Control	Control
2020 EU-2011-004368-31 [203284436]	-16.4	16.21	243	Etanercept	Etanercept
2020 EU-2011-004368-31 [203284436]	-17.02	16.2	498	Ixekizumab	Ixekizumab
2021 EU-2017-003286-10 [204839126]	-3.36	19.28	84	Control	Control
2021 EU-2017-003286-10 [204839126]	-18.95	21.54	320	Secukinumab	Secukinumab

Сравнение влияния генно-инженерной биологической терапии на параметры абсентеизма по опроснику WPAI

```

Network summary
## $Description
## [1] "MTC dataset: Absenteeism"
##
## $`Studies per treatment`
##      Control  Ixekizumab  Secukinumab  Ustekinumab
##          3           3           2           2
##
## $`Number of n-arm studies`
## 2-arm
##    5
##
## $`Studies per treatment comparison`
##      t1      t2 nr
## 1  Control  Ixekizumab  2
## 2  Control  Secukinumab  1
## 3  Ixekizumab  Ustekinumab  1
## 4  Secukinumab  Ustekinumab  1
Raw results summary
##
## Results on the Mean Difference scale
##
## Iterations = 5010:25000
## Thinning interval = 10
## Number of chains = 2
## Sample size per chain = 2000
##
## 1. Empirical mean and standard deviation for each variable,
##    plus standard error of the mean:
##
##              Mean      SD Naive SE Time-series SE
## d.Control.Ixekizumab  -1.4427 1.2543  0.01983      0.02501
## d.Control.Secukinumab -2.4988 1.9240  0.03042      0.04475
## d.Ixekizumab.Ustekinumab -0.5293 1.9847  0.03138      0.04238
## sd.d                  1.1236 0.6731  0.01064      0.01663
##
## 2. Quantiles for each variable:
##
##              2.5%    25%    50%    75% 97.5%
## d.Control.Ixekizumab  -3.81042 -2.2550 -1.5046 -0.6787 1.212
## d.Control.Secukinumab -6.19147 -3.7648 -2.5092 -1.2728 1.408
## d.Ixekizumab.Ustekinumab -4.46691 -1.8071 -0.5123  0.7872 3.337
## sd.d                  0.06227  0.5407  1.0869  1.6872 2.311
##
## -- Model fit (residual deviance):
##
##      Dbar      pD      DIC
## 9.652446  8.725301 18.377747
##
## 10 data points, ratio 0.9652, I2 = 7%
Raw model summary
## $Description
## [1] "MTC consistency model: "

```

```
##
## $Parameters
## [1] "d.Control.Ixekizumab"      "d.Control.Secukinumab"
## [3] "d.Ixekizumab.Ustekinumab"
```

Относительный эффект [средняя разница (95%-е доверительные интервалы (credible intervals (CrI))]

	Ustekinumab	Ixekizumab	Secukinumab
Ustekinumab	Ustekinumab	0.51 (-3.3, 4.5)	-0.51 (-3.3, 2.2)
Ixekizumab	-0.51 (-4.5, 3.3)	Ixekizumab	-1.1 (-5.1, 2.9)
Secukinumab	0.51 (-2.2, 3.3)	1.1 (-2.9, 5.1)	Secukinumab
Control	-2 (-5.9, 2.2)	-1.5 (-3.8, 1.2)	-2.5 (-6.2, 1.4)
	Control		
Ustekinumab	2 (-2.2, 5.9)		
Ixekizumab	1.5 (-1.2, 3.8)		
Secukinumab	2.5 (-1.4, 6.2)		
Control	Control		

Surface under the Cumulative Ranking curve (SUCRA)

	Control	Ixekizumab	Secukinumab	Ustekinumab
Control	0	0.12	0.094	0.16
Ixekizumab	0.88	0	0.3	0.39
Secukinumab	0.91	0.7	0	0.67
Ustekinumab	0.84	0.61	0.33	0

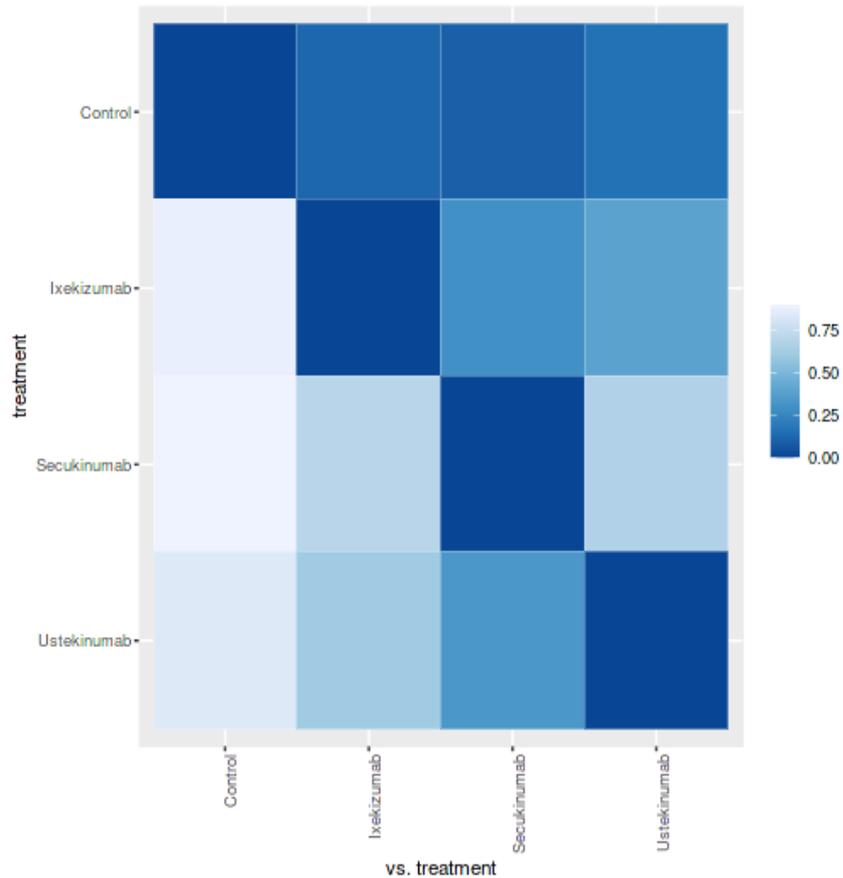
	Ustekinumab
Ustekinumab	Ustekinumab
Ixekizumab	-0.51 (-4.5, 3.3) [p.better=61%]
Secukinumab	0.51 (-2.2, 3.3) [p.better=33%]
Control	-2 (-5.9, 2.2) [p.better=84%]

	Ixekizumab
Ustekinumab	0.51 (-3.3, 4.5) [p.better=39%]
Ixekizumab	Ixekizumab
Secukinumab	1.1 (-2.9, 5.1) [p.better=30%]
Control	-1.5 (-3.8, 1.2) [p.better=88%]

	Secukinumab
Ustekinumab	-0.51 (-3.3, 2.2) [p.better=67%]
Ixekizumab	-1.1 (-5.1, 2.9) [p.better=70%]
Secukinumab	Secukinumab
Control	-2.5 (-6.2, 1.4) [p.better=91%]

	Control
Ustekinumab	2 (-2.2, 5.9) [p.better=16%]
Ixekizumab	1.5 (-1.2, 3.8) [p.better=12%]
Secukinumab	2.5 (-1.4, 6.2) [p.better=9%]
Control	Control

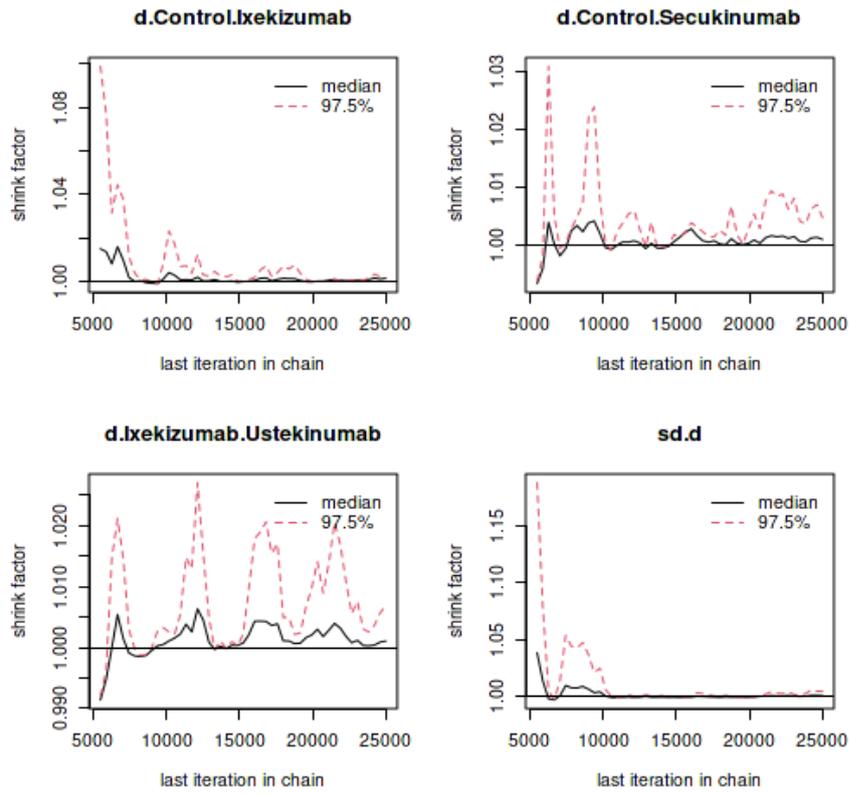
Таблица «нагрева» сети (Heatmap of probability of being best treatment (vs others))



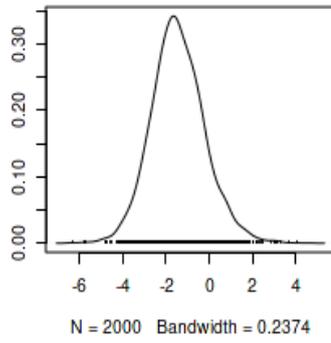
Проверка сходимости модели

- Построение графиков Гельмана-Рубина-Брукса, которые отображают изменение потенциального коэффициента уменьшения масштаба (Potential Scale Reduction Factor, PSRF) в зависимости от увеличения количества симуляций
- Построение графиков плотности распределения
- Построение «трэйс»-графиков

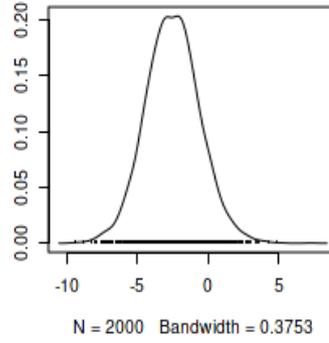
	Point est.	Upper C.I.
d.Control.Ixekizumab	1	1
d.Control.Secukinumab	1	1
d.Ixekizumab.Ustekinumab	1	1
sd.d	1	1



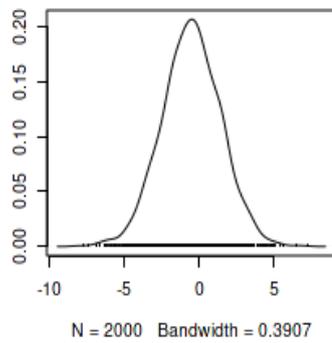
Density of d.Control.Ixekizumab



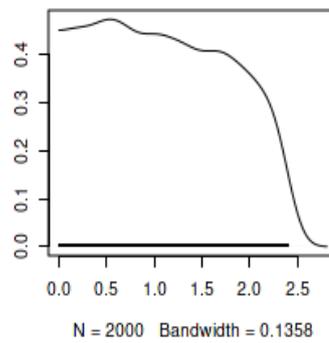
Density of d.Control.Secukinumab

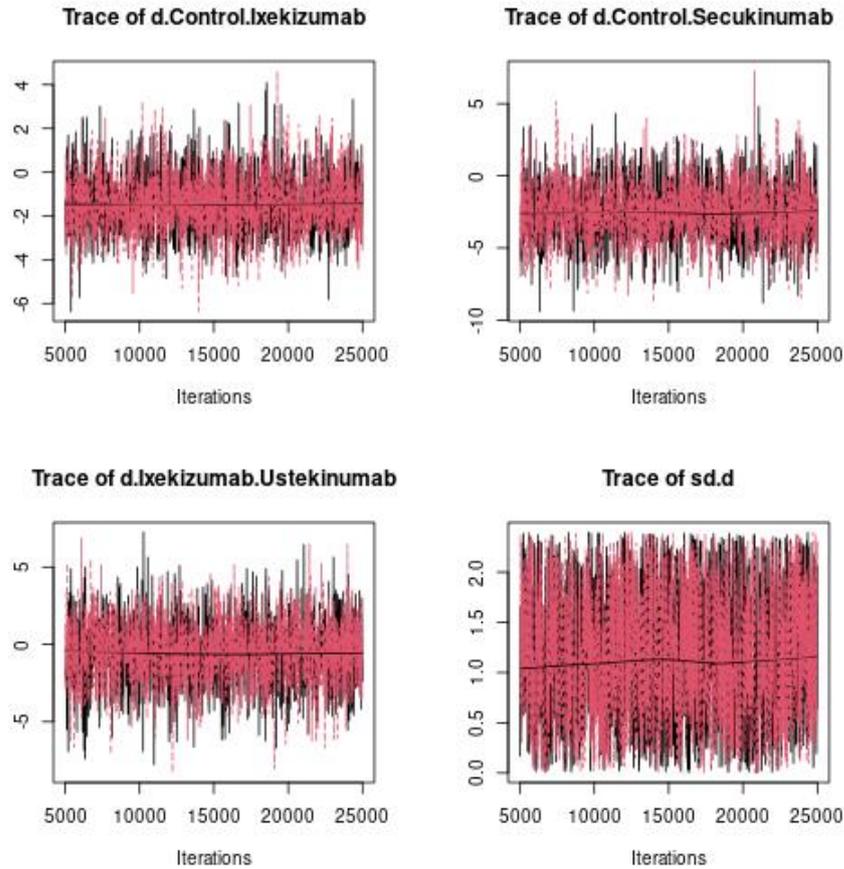


Density of d.Ixekizumab.Ustekinumab



Density of sd.d





Включенные исследования

study	mean	std.dev	sampleSize	treatment	treatment.long
2016 CLEAR – Blauvelt A [93764472]	-2.9	7.99	258	Secukinumab	Secukinumab
2016 CLEAR – Blauvelt A [93764472]	-2.3	7.67	255	Ustekinumab	Ustekinumab
2017 NCT01107457 [180818801]	-1.91	7.28	15	Control	Control
2017 NCT01107457 [180818801]	-	7.407	68	Ixekizumab	Ixekizumab
	1.171				
2018 IXORA-S – NCT02561806 [178279438]	-0.46	14.25	87	Ixekizumab	Ixekizumab
2018 IXORA-S – NCT02561806 [178279438]	-1.42	14.87	90	Ustekinumab	Ustekinumab
2020 EU-2011-004350-26 [203560909]	-1.5	7.56	87	Control	Control
2020 EU-2011-004350-26 [203560909]	-3.9	7.9	213	Ixekizumab	Ixekizumab
2021 NCT03535194 [202334280]	-0.48	16.07	84	Control	Control
2021 NCT03535194 [202334280]	-2.48	17.8	320	Secukinumab	Secukinumab

**Приложение Д
(справочное).
Анализ стоимости 1-ого года терапии ГИБП**

	ГИБП (МНН)	Лекарственная форма/дозировка	Предельная цена руб. без НДС, руб. РФ	Режим дозирования	стоимость терапии в 1-ый год лечения, руб. РФ
Ингибиторы ФНО-α	адалимумаб	раствор для подкожного введения, 40 мг/0.4 мл, 0.4 мл - шприцы (2)	43409,38	80 мг на 0-ой неделе, далее через 1 неделю по 40 мг каждые 2 недели	542617,25
		раствор для подкожного введения, 40 мг/0.8 мл, 0.8 мл - шприцы в автоинжекторах (2)	33873,31		423416,38
	этанерцепт	раствор для подкожного введения, 50 мг/мл, 0.5 мл - шприцы (4)	16311,56	25 мг 2 раза в неделю с интервалом 3- 4 дня или 50 мг 1 раз в неделю путем (или 50 мг 2 раза в неделю на протяжении не более 12 недель), при необходимост и продолжения лечения - вводить в дозе 25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	424100,56
		раствор для подкожного введения, 50 мг/мл, 1 мл - шприцы в автоинжекторах (4)	32623,13		424100,69
		раствор для подкожного введения, 50 мг/мл, 1 мл - шприц-ручки (4)	42040,11		546521,43
		лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 25 мг, 1 шт. - флакон	21020,05		273260,65

		(4) / в комплекте: растворитель (шприц) 1 мл			
	голимумаб	раствор для подкожного введения, 50 мг/0.5 мл, 0.5 мл - шприц- ручки/шприцы однодозовые	48203,57	50 мг ежемесячно, при отсутствии адекватного ответа на 3-4 инъекции - увеличение дозы до 100 мг ежемесячно	578442,84
	инфликсима б	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг	21537,86	5 мг/кг массы тела больного на 0-ой, 2-ой, 6-ой неделе, далее каждые 8 недель	689211,52
	цертолизума б пэгол	раствор для подкожного введения, 200 мг/мл, 1 мл - шприцы (2)	45355,96	400 мг на 0-й, 2-ой и 4-ой неделе, далее 200мг (или 400мг при недостаточно м ответе) 1 раз в 2 недели	634983,44
ингибитор ИЛ-12/23 и -23	устекинумаб	раствор для подкожного введения, 45 мг/0.5 мл, 0.5 мл - флакон/шприцы	154482,95	45 мг 0-ой и на 4-ой неделе далее каждые 12 недель	617931,8
	гуселькумаб	раствор для подкожного введения, 100 мг/мл, 1 мл - шприцы (1)	126989,00	100 мг на 0- ой, 4-ой неделе, далее каждые 8 недель	888923,00
	иксекизумаб	раствор для подкожного введения, 80 мг/мл, 1 мл - шприцы в	47480,27	160 мг на 0-ой неделе, 80 мг на 2-ой, 4-ой, 6-ой, 10-ой, 12-ой неделе,	807164,59

Ингибиторы ИЛ-17А		автоинжекторах (1)		далее 80 мг каждые 4 недели	
	секукинумаб	раствор для подкожного введения, 150 мг/мл, 1 мл - шприцы в автоинжекторах (ручках) (1)	34548,66	300 мг на 0- ой, 1-ой, 2-ой, 3-ей неделе, далее ежемесячно	1036459,8 0
		иофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, 1 шт. - флакон (1)	33781,77	300 мг на 0- ой, 1-ой, 2- ой, 3-ей неделе, далее ежемесячно	1013453,1 0
	нетакимаб	раствор для подкожного введения, 60 мг/мл, 1 мл - шприцы в автоинжекторах (2)	18181,82	120 мг на 0- ой, 1-ой и 2- ой неделе, далее ежемесячно	254545,48