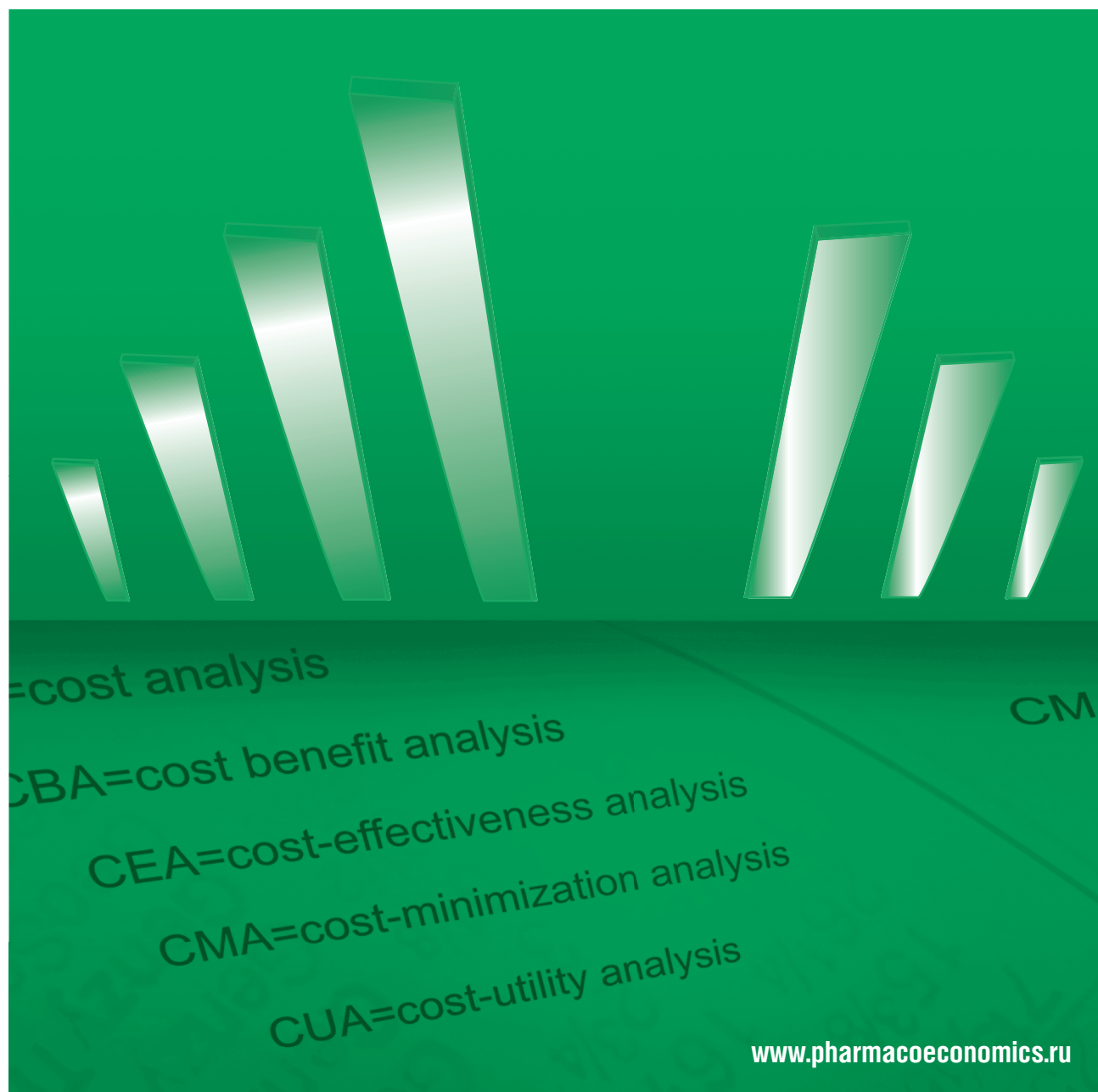


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 1

№1

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Эффективность применения левилимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

Гомон Ю.М.^{1,2}, Стрижелецкий В.В.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}, Балыкина Ю.Е.³, Ермольев М.В.⁴, Колбин А.С.^{1,3}, Лившиц М.В.⁴, Усманова Т.А.¹, Фахрутдинова А.М.², Константинова Ю.С.², Губанов А.П.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Северный пр-т, д. 1, Санкт-Петербург 194354, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Менделеевская линия, д. 2, Санкт-Петербург 199034, Россия)

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» (ул. Инструментальная, д. 2, Санкт-Петербург 197022, Россия)

Для контактов: Гомон Юлия Михайловна, e-mail: gomonmd@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: оценка клинической эффективности и экономической целесообразности применения левилимаба в лечении пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 на основании данных реальной клинической практики (англ. real world data, RWD).

Материал и методы. Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование «случай–контроль». Согласно алгоритму подбора пары подобрано 834 пары пациентов со среднетяжелым и 347 пар с тяжелым течением заболевания, сходных по полу, возрасту, статусу вакцинации, тяжести течения заболевания и уровню С-реактивного белка.

Результаты. Продемонстрирована клиническая эффективность левилимаба в отношении внутригоспитальной летальности как при среднетяжелом течении COVID-19 (6% в группе левилимаба и 10% в группе стандартной терапии; отношение шансов (ОШ) 1,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,47; $p < 0,01$), так и при тяжелом течении (63% и 82% соответственно; ОШ 2,70; 95% ДИ 1,90–3,82; $p < 0,01$). Затраты на 1 пролеченного пациента также были выше в группах терапии левилимабом: разница в затратах по сравнению с группой стандартной терапии для пациентов со среднетяжелым течением заболевания составила 54 665,30 руб., с тяжелым течением – 91 285,85 руб. Расчетные показатели стоимости дополнительной эффективности левилимаба при среднетяжелом течении заболевания составили 13 666,32 руб., при тяжелом течении – 4804,51 руб.

Заключение. Применение левилимаба при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 оправданно как с клинической, так и с экономической точек зрения. Проведение исследований RWD – важный инструмент в понимании эффективности медицинских технологий в условиях реальной клинической практики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Левилимаб, антиинтерлейкиновая терапия, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, экономическая эффективность.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 31.01.2023. В доработанном виде: 03.03.2023. Принята к печати: 29.03.2023. Опубликовано: 30.03.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Гомон Ю.М. – разработка дизайна, сбор данных, проведение расчетов, написание текста;
Стрижелецкий В.В. – разработка дизайна, сбор данных, редактирование статьи;
Иванов И.Г. – разработка дизайна, сбор данных, редактирование статьи;
Балыкина Ю.Е. – проведение расчетов, редактирование статьи;

Ермольев М.В. – проведение расчетов, написание текста;
 Колбин А.С. – разработка дизайна, редактирование статьи;
 Лившиц М.В., Усманова Т.А. – проведение расчетов;
 Фахрутдинова А.М. – сбор данных, написание текста, подготовка рукописи к публикации;
 Константинова Ю.С., Губанов А.П. – сбор данных

Для цитирования

Гомон Ю.М., Стрижелецкий В.В., Иванов И.Г., Балькина Ю.Е., Ермольев М.В., Колбин А.С., Лившиц М.В., Усманова Т.А., Фахрутдинова А.М., Константинова Ю.С., Губанов А.П. Эффективность применения левилимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 36–47. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>.

Efficiency of Levilimab in patients with moderate and severe COVID-19

Gomon Y.M.^{1,2}, Strizheletsky V.V.^{2,3}, Ivanov I.G.^{2,3}, Balykina Y.E.³, Ermolyev M.V.⁴, Kolbin A.S.^{1,3}, Livshits M.V.⁴, Usmanova T.A.¹, Fakhrutdinova A.M.², Konstantinova Y.S.², Gubanov A.P.²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

² Saint George the Martyr City Hospital (1 Severnyy Ave., Saint Petersburg 194354, Russia)

³ Saint Petersburg State University (2 Mendelevskaya Line, Saint Petersburg 199034, Russia)

⁴ Ulyanov (Lenin) Saint Petersburg State Electrotechnical University "LETI" (2 Instrumentalnaya Str., Saint Petersburg 197022, Russia)

Corresponding author: Yulia M. Gomon, e-mail: gomonmd@yandex.ru

SUMMARY

Objective: evaluation of the clinical and economic efficiency of using Levilimab in the treatment of moderate and severe COVID-19 based on real world data (RWD).

Material and methods. A single-center observational retrospective case-control study was performed. According to the matching algorithm, 834 pairs of patients with moderate and 347 pairs with severe infection were selected, similar in gender, age, vaccination status, severity of the disease and the level of C-reactive protein.

Results. The clinical efficiency of Levilimab with respect to in-hospital mortality was demonstrated both for the moderate course (6% in the Levilimab group and 10% in the standard therapy group; odds ratio (OR) 1.71; 95% confidence interval (CI) 1.19–2.47; $p < 0.01$) and for the severe course of COVID-19 (63% and 82%, respectively; OR 2.70; 95% CI 1.90–3.82; $p < 0.01$). The costs per 1 treated patient were also higher in the Levilimab therapy groups: the difference in costs compared to the standard therapy group for patients with moderate disease was 54 665.30 rubles, with severe disease – 91 285.85 rubles. The estimated cost of the additional effectiveness of Levilimab for the moderate course of the disease was 13,666.32 rubles, for the severe course – 4,804.51 rubles.

Conclusion. The use of Levilimab for the treatment of moderate and severe COVID-19 is feasible both from a clinical and economic points of view. Conducting RWD trials is an important tool to understand the effectiveness of medical technologies in real clinical practice.

KEYWORDS

Levilimab, anti-interleukin therapy, novel coronavirus infection, COVID-19, economic efficiency.

ARTICLE INFORMATION

Received: 31.01.2023. **Revision received:** 03.03.2023. **Accepted:** 29.03.2023. **Published:** 30.03.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contribution

Gomon Yu.M. – design development, data collection, making calculations, text writing;
 Strizheletsky V.V. – design development, data collection, text editing;
 Ivanov I.G. – design development, data collection, text editing;
 Balykina Yu.E. – making calculations, text editing;
 Ermolyev M.V. – making calculations, text writing;
 Kolbin A.S. – design development, text editing;
 Livshits M.V., Usmanova T.A. – making calculations;
 Fakhrutdinova A.M. – data collection, text writing, preparing the manuscript for publication;
 Konstantinova Yu.S., Gubanov A.P. – data collection

For citation

Gomon Y.M., Strizheletsky V.V., Ivanov I.G., Balykina Y.E., Ermolyev M.V., Kolbin A.S., Livshits M.V., Usmanova T.A., Fakhrutdinova A.M., Konstantinova Y.S., Gubanov A.P. Efficiency of Levilimab in patients with moderate and severe COVID-19. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (1): 36–47 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.164>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Антиинтерлейкиновые препараты (анти-ИЛ) широко применяются в терапии среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19
- ▶ Эффективность в отношении общей выживаемости и снижения рисков госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) пациентов с новой коронавирусной инфекцией доказана не для всех лекарственных средств данной группы
- ▶ Оценка экономической эффективности применения анти-ИЛ с помощью методики фармакоэкономического моделирования показала значимые дополнительные расходы системы здравоохранения

Что нового дает статья?

- ▶ Продemonстрирована эффективность применения левелимаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в отношении жестких конечных точек (внутригоспитальной летальности, частоты госпитализации в ОРИТ) в сравнении со стандартной терапией
- ▶ Показана низкая затратная эффективность терапии левелимабом у пациентов как со среднетяжелым, так и с тяжелым течением COVID-19 в реальной клинической практике

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Применение левелимаба у пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 оправдана как с клинической, так и с экономической точек зрения
- ▶ Ввиду широкого применения анти-ИЛ в клинической практике требуются дополнительные усилия по сбору данных о безопасности данного класса препаратов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Anti-interleukin drugs are widely used in the treatment of moderate and severe forms of COVID-19
- ▶ The effectiveness in terms of overall survival and reducing the risks of hospitalization to intensive care units (ICU) of patients with novel coronavirus infection has not been proven for all drugs in this group
- ▶ The assessment of anti-interleukin drugs economic effectiveness using the methodology of pharmacoeconomical modeling has demonstrated significant additional costs for the health care system

What are the new findings?

- ▶ The effectiveness of using Levilimab in patients with moderate and severe course of COVID-19 in relation to hard endpoints (in-hospital mortality, frequency of hospitalization to ICU) in comparison with standard therapy was demonstrated
- ▶ The low cost effectiveness of Levilimab therapy was shown both in patients with moderate and severe course of COVID-19 in real clinical practice

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The use of Levilimab in patients with moderate and severe course of COVID-19 is justified both from clinical and economic views
- ▶ Due to the widespread use of anti-interleukin drugs in clinical practice, additional efforts are required to collect data on their safety profile in patients with novel coronavirus infection

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В качестве средств терапии COVID-19 широкое применение нашли антиинтерлейкиновые препараты (анти-ИЛ) как упредительная патогенетическая терапия цитокинового шторма. В настоящее время в Российской Федерации (РФ) согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания рекомендованы к использованию антагонисты рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб), блокаторы ИЛ-6 (олокизумаб) и блокаторы ИЛ-1 (канакинумаб, анакинра) [1].

Фармакоэпидемиологическое исследование продемонстрировало, что рост числа заболевших, сопровождавшийся расширением практики назначения упредительной патогенетической терапии, в период 2020–2021 гг. привел к увеличению числа новых случаев назначения анти-ИЛ среди пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 в 1,5 раза [2]. Пропорционально вырос и кумулятивный риск назначения анти-ИЛ при COVID-19 – с 38% в 2020 г. до 69% в 2021 г. Расчетное число лиц, получивших анти-ИЛ в 2020–2021 гг., в РФ составило более 950 тыс. человек [2].

С учетом действовавшей в период пандемии процедуры ускоренной регистрации лекарственных средств (ЛС) имеется ограниченное число публикаций, касающихся оценки эффективности внедренных стратегий терапии, с крайне ограниченным количеством пролеченных пациентов. Так, в регистрационном исследовании фазы 3 по оценке эффективности левелимаба при COVID-19 (CORONA) в группу терапии были включены 103 пациента [3]. Несмотря на то что статистически достоверных различий в отношении снижения 28-дневной летальности получено не было, продемонстрировано, что 63,1% и 42,7% пациентов в группах левелимаба и плацебо соответственно достигли устойчивого кли-

нического улучшения на 14-й день заболевания ($p=0,0017$). Позднее в рамках ряда нерандомизированных исследований показана эффективность левелимаба в отношении снижения вероятности прогрессии поражения легочной ткани, в т.ч. со снижением рисков госпитализации пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4, 5].

Тем не менее как эффективность ряда анти-ИЛ, так и экономическая целесообразность их использования остаются дискуссионными: согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, только тоцилизумаб и сарилумаб представляются доказанно эффективными в терапии пациентов с тяжелым или критическим течением COVID-19 в отношении снижения 28-дневной летальности [6]. Что касается экономической эффективности, то, например, в исследовании О.В. Жуковой и др. (2021 г.) продемонстрировано, что стоимость дополнительной эффективности, измеряемая через определение инкрементального показателя «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER), для тоцилизумаба в сравнении со стандартной терапией, включающей применение дексаметазона, составила 13 119 958,33 руб. [7]. В работе М.Ю. Фролова и др. (2020 г.) определены значительно меньшие уровни ICER: для тоцилизумаба данный показатель составил 278 500,59 руб., для левелимаба – 215 435,04 руб., а для олокизумаба – 194 497,72 руб. [8]. Все приведенные данные о потенциальной экономической эффективности использования анти-ИЛ-терапии получены в рамках клинико-экономического моделирования, что не позволяет в полной мере оценить экономическую эффективность использования указанной группы ЛС в реальной клинической практике.

Цель – оценка клинической эффективности и экономической целесообразности применения левелимаба в лечении пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 на основании данных реальной клинической практики (real world data, RWD).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование «случай–контроль». С этой целью из аналитической информационной системы (АИС) «Ариадна» отобрана информация о пациентах, находившихся на стационарном лечении в СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (г. Санкт-Петербург), перепрофилированной с марта 2020 г. по настоящее время для лечения пациентов с COVID-19.

Критерии включения / Inclusion criteria

В исследование включены пациенты в соответствии со следующими критериями:

- подтвержденный диагноз COVID-19 (идентификация SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоматериале (мазок из зева и носа) на догоспитальном этапе или в период госпитализации;
- среднетяжелое или тяжелое течение заболевания, установленное на основании критериев временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 15) [1];
- госпитализация в период с 25 июня 2021 г. по 25 февраля 2022 г.;
- известный исход госпитализации.

Для всех пациентов по уникальному идентификационному номеру (номеру истории болезни) осуществлен поиск следующей информации:

- демографические данные (пол, возраст);
- клинические данные (сведения о лекарственной терапии, статус вакцинации от COVID-19, сведения о сопутствующих заболеваниях, сведения об исходе и длительности госпитализации, в т.ч. в ОРИТ), а также стоимость госпитализации по данным о выставленных счетах в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения на 2021 и 2022 гг. [9] (данные о сопутствующих заболеваниях, кодированные по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в АИС «Ариадна» имелись только у пациентов с исходом «смерть», в связи с чем указанная информация анализировалась только в этой группе пациентов);
- лабораторные данные по уровням С-реактивного белка (СРБ), ферритина, D-димера (оценивались показатели, близкие к дате введения ЛС).

Всем пациентам при наличии показаний и отсутствии противопоказаний были назначены противовирусная (фавипиравир), симптоматическая терапия (инсуффляции увлажненного кислорода, жаропонижающие, муколитики), глюкокортикостероиды (ГКС), антикоагулянтная и антибактериальная терапия. Пациенты, включенные в группу «случая», также получали анти-ИЛ-терапию – левелимаб (Илсир®¹, ЗАО «Биокад», Россия) в дозировке 324 мг в виде подкожной инъекции. Абсолютному большинству пациентов (90%) левелимаб вводился однократно в первые 3 дня госпитализации.

Критерии исключения / Exclusion criteria

С целью создания сопоставимых выборок пациентов после удаления повторяющихся записей, данных, касающихся пациентов с неизвестным исходом (перевод в другое учреждение), а также пропущенных данных для показателей, входивших в алгоритм подбора пары, из группы «контроля» исключены больные с наличием состояний или заболеваний, которые являлись согласно инструкции по медицинскому применению противопоказанием для назначения анти-ИЛ-терапии ввиду того, что они сами по себе

могли ухудшать исход заболевания в указанной группе.

Таким образом, из группы «контроля» удалены записи об умерших пациентах, имевших в качестве сопутствующих заболеваний следующие коды диагнозов по МКБ-10: B18.0, B18.1 Хронический вирусный гепатит В; K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность; K72.1 Хроническая печеночная недостаточность; N17 Острая почечная недостаточность; N18 Хроническая почечная недостаточность; N19 Почечная недостаточность неуточненная; O00-O99 Беременность, грудное вскармливание; B20-B24 Вирус иммунодефицита человека [10].

Сепсис также является противопоказанием для проведения анти-ИЛ-терапии. Тем не менее, поскольку все синдромы, входящие в симптомокомплекс сепсиса, согласно критериям Sepsis-3 неспецифичны, существовала высокая вероятность гипердиагностики данного осложнения [11]. Так, симптомы интоксикации неспецифичны только для бактериальных инфекций, полиорганная дисфункция может быть обусловлена предшествующими заболеваниями неинфекционной природы при крайне низкой чувствительности и специфичности прокальцитонинового теста в отношении бактериальных суперинфекций у пациентов с COVID-19 [12, 13]. Ввиду этого больных с установленным диагнозом «сепсис» из выборки не исключали, но расчет рисков его развития в группах «случая» и «контроля» не проводили.

Алгоритм формирования пар / Pair formation algorithm

Далее из полученной выборки были сформированы пары пациентов: группа «случая» (назначение левелимаба в дополнение к стандартной терапии) и группа «контроля» (только стандартная терапия) в соотношении 1:1 для каждого варианта тяжести течения заболевания.

Выбран следующий алгоритм формирования пар:

- 1) пациенты одного пола;
- 2) возраст пациента ± 2 года;
- 3) одинаковый статус вакцинации;
- 4) уровень СРБ $\pm 20\%$;
- 5) одинаковая тяжесть течения заболевания.

Таким образом, из 8746 первоначально отобранных пациентов в анализ включено 347 пар пациентов с тяжелым и 834 пары со среднетяжелым течением COVID-19. Сведения о количестве включенных пациентов и полученных пар приведены на **рисунке 1**.

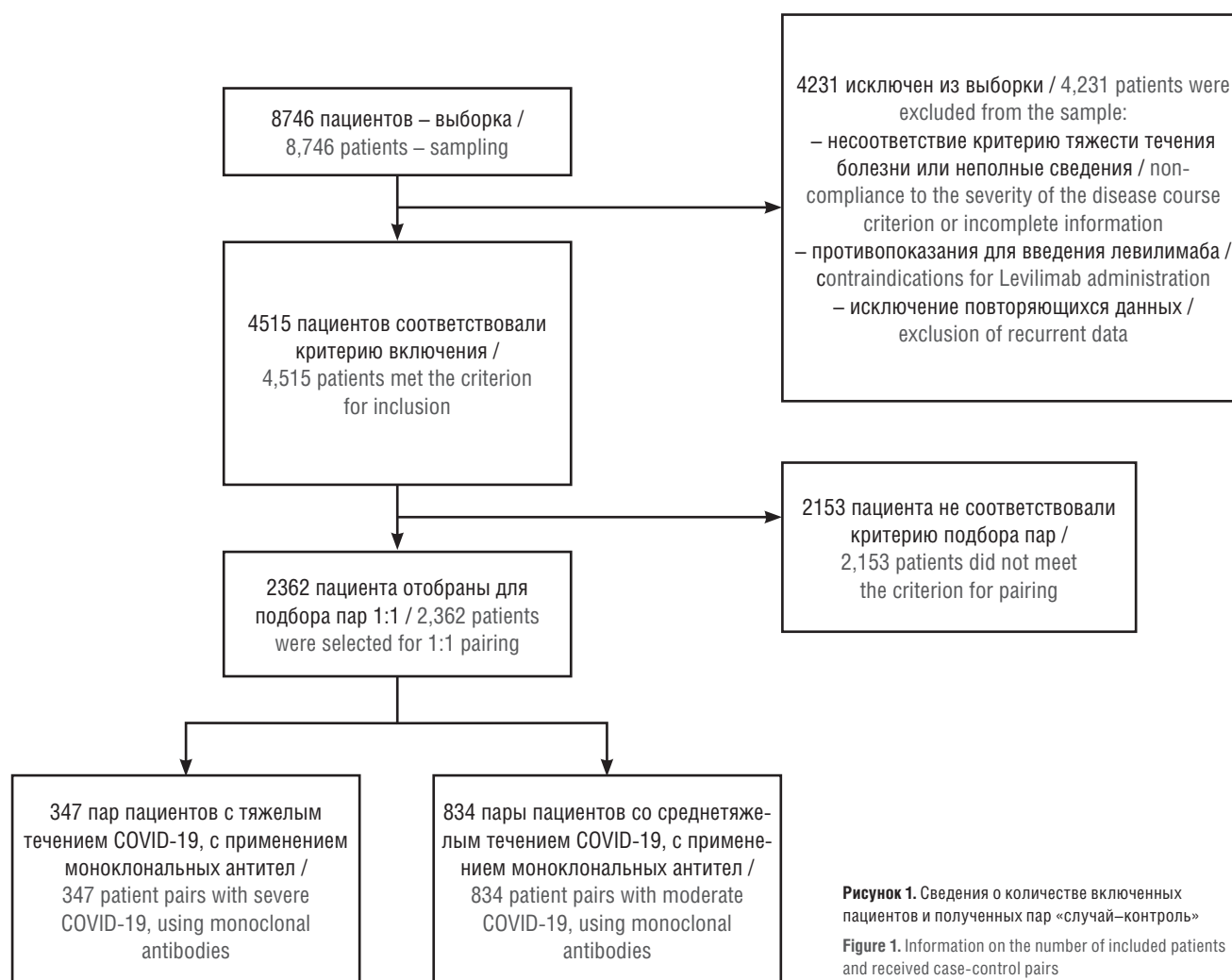
Этические аспекты / Ethical aspects

Исследование носило ретроспективный характер, были использованы обезличенные данные, поэтому подписания информированных согласий не требовалось.

Статистический анализ / Statistical analysis

Применены методики непараметрической статистики. Расчеты и составление пар выполнены с помощью веб-приложения Jupyter Notebook 3.4.4 (США)¹ с использованием языка программирования Python 3.9.13. Для количественных признаков рассчитаны медианы, нижние и верхние квартили, для качественных признаков – доли в процентах. В рамках проведенного анализа в качестве исходов рассчитана внутригоспитальная летальность с оценкой отношения шансов (ОШ) и определением 95% доверительного интервала (ДИ) развития неблагоприятного исхода, ОШ госпитализации в ОРИТ, а также ОШ смерти пациентов, госпитализированных в ОРИТ, отдельно для случаев среднетяжелого и тяжелого течения заболевания. С целью оценки влияния отдельных исходных клинических и лабораторных показателей на исход заболевания

¹ <https://jupyter.org/>.



к бинарным качественным признакам в двух несвязанных группах применен точный критерий Фишера, для количественных признаков – критерий Манна–Уитни.

В отношении пропущенных данных (касались только лабораторных показателей, не входивших в алгоритм подбора пары, т.е. данных об уровнях ферритина и D-димера) применена методика анализа доступных вариантов (попарное удаление) (англ. available-case analysis (pairwise deletion)), предполагающая использование всех непропущенных значений для каждого из параметров [14, 15]. Уровень статистической значимости определен как $p=0,01$.

Оценка экономических исходов / Assessment of economic outcomes

Для оценки экономической целесообразности применения левилимаба использован метод анализа «затраты–эффективность», при котором затраты, ассоциированные с применяемой медицинской технологией, сравниваются с ее эффективностью с расчетом показателя «затраты–эффективность» (англ. cost-effectiveness ratio, CER) для каждой из альтернатив:

$$CER = 3 / \mathcal{E}, \quad (1)$$

где 3 – затраты; \mathcal{E} – эффективность.

В случаях, когда дополнительная эффективность была ассоциирована и с дополнительными затратами, рассчитан инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (англ. incremental

cost-effectiveness ratio, ICER), демонстрирующий стоимость дополнительной эффективности [16]:

$$ICER = (3_1 - 3_2) / (\mathcal{E}_1 - \mathcal{E}_2), \quad (2)$$

где 3_1 – затраты 1-й медицинской технологии; 3_2 – затраты 2-й медицинской технологии; \mathcal{E}_1 – эффективность 1-й медицинской технологии; \mathcal{E}_2 – эффективность 2-й медицинской технологии.

Полученные результаты сравнивали с ICER, рассчитанным для левилимаба по методике клинко-экономического моделирования [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Клиническая эффективность / Clinical efficiency

Клинические характеристики и исходные лабораторные показатели, касающиеся пациентов, включенных в исследование, представлены в **таблице 1** и на **рисунке 2**. Как видно, пациенты в группах среднетяжелого и тяжелого течения заболевания были сопоставимы по основным характеристикам (пол, возраст, доля вакцинированных, уровни СРБ, D-димера, ферритина).

При анализе распространенности сопутствующей патологии у умерших пациентов обращало на себя внимание то, что у каждого из них имелся неблагоприятный преморбидный фон: у 100% имели место сопутствующая сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность) и сахарный диабет, порядка 90% при

Таблица 1. Клинические характеристики и исходные лабораторные показатели пациентов, включенных в исследование

Table 1. Clinical characteristics and baseline laboratory parameters of patients included in the study

Параметр / Parameter	Среднетяжелое течение / Medium			Тяжелое течение / Severe		
	«Случай» / Case	«Контроль» / Control	p	«Случай» / Case	«Контроль» / Control	p
Женский/мужской пол, % // Female/male, %	59/41	59/41	1,00	65/35	65/35	1,00
Возраст (медиана [Q25; Q75]), лет / Age (median [Q25; Q75]), years	66 [53; 75]	65 [53; 73]	0,13	73 [66; 82]	74 [65; 82]	0,94
Вакцинированные/ невакцинированные, % // Vaccinated/unvaccinated, %	18/82	18/82	1,00	3/97	3/97	1,00
D-димер (медиана [Q25; Q75]), нг/мл // D-dimer (median [Q25; Q75]), ng/ml	326,3 [171,2; 556,5]	344,1 [177,3; 616,0]	0,55	509,90 [213,57; 799,03]	426,50 [227,83; 681,30]	1,00
СРБ (медиана [Q25; Q75]), мг/л // CRP (median [Q25; Q75]), mg/l	72,75 [40,42; 119,00]	73,00 [41,52; 118,85]	1,00	137,60 [93,40; 182,25]	147,50 [95,60; 198,90]	1,00
Ферритин (медиана [Q25; Q75]), мкг/л // Ferritin (median [Q25; Q75]), mcg/l	733,80 [358,35; 1209,00]	627,30 [303,85; 1093,50]	0,06	1055,00 [648,50; 1500,00]	1232,00 [470,20; 1661,00]	0,03

Примечание. [Q25; Q75] – нижний и верхний квартили; СРБ – С-реактивный белок.

Note. [Q25; Q75] – lower and upper quartiles; CRP – C-reactive protein.

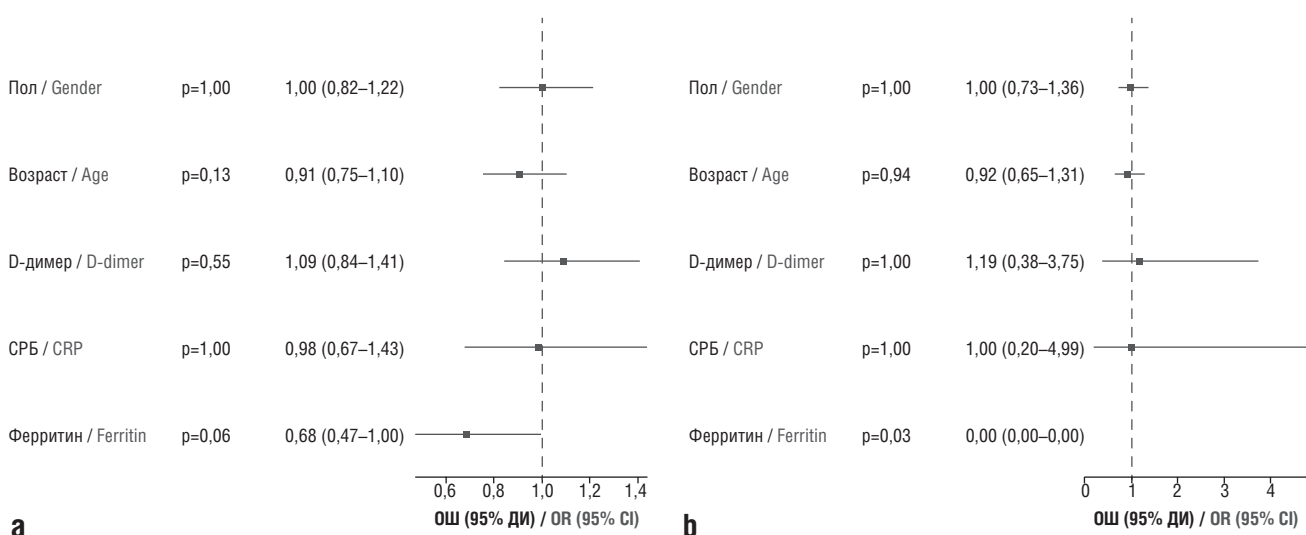


Рисунок 2. График forest plot для оценки различий в исходных показателях в группах среднетяжелого (а) и тяжелого (б) течения COVID-19.

СРБ – С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Figure 2. Forest plot for assessing differences in baseline indicators in the groups of moderate (a) and severe (b) COVID-19.

CRP – C-reactive protein; OR – odds ratio; CI – confidence interval

тяжелом течении и 20% при среднетяжелом течении заболевания имели сопутствующее ожирение.

Пациенты с тяжелым течением заболевания были старше и имели более высокий уровень маркеров воспаления в сравнении с больными со среднетяжелым течением, что в целом предрасполагало к неблагоприятному прогнозу заболевания в указанной группе (табл. 2; рис. 3, 4).

Отмечены статистически значимые различия в показателях внутригоспитальной летальности в группах среднетяжелого и тяжелого течения заболевания: 6% и 10% в группах «случая» и «контроля» соответственно при среднетяжелом течении заболевания (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,19–2,47; $p < 0,01$), 63% и 82% – при тяжелом течении заболевания (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,90–3,82; $p < 0,01$). Также продемонстрированы статистически значимые

различия между группами применения левелимаба и стандартной терапии в отношении как длительности госпитализации, так и частоты госпитализации в ОРИТ для пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Причем в обоих случаях частота госпитализаций в ОРИТ была выше в группах «контроля», а длительность госпитализации – в группах «случая». При этом из данных, представленных на кривых Каплана–Мейера (см. рис. 4), видно, что разница в медианах длительности связана с большей смертностью в группах «контроля»: для тяжелого течения заболевания к 10-му дню госпитализации в группе «контроля» летальность составила 50%, в то время как в группе «случая» – 30%.

Различия в показателях внутригоспитальной летальности пациентов, госпитализированных в ОРИТ, и длительности госпитали-

Таблица 2. Клинические исходы в группах среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19

Table 2. Clinical outcomes in the groups of moderate and severe COVID-19

Параметр / Parameter	Среднетяжелое течение / Medium					Тяжелое течение / Severe				
	«Случай» / Case	«Контроль» / Control	p	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI	«Случай» / Case	«Контроль» / Control	p	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI
Внутригоспитальная летальность, % / In-hospital mortality, %	6	10	<0,01	1,71	1,19–2,47	63	82	<0,01	2,70	1,90–3,82
Частота госпитализации в ОРИТ, % / Incidence of hospitalization to ICU, %	10	17	<0,01	1,90	1,41–2,55	81	96	<0,01	5,48	3,01–9,97
Длительность госпитализации (медиана [Q25; Q75]), сут / Duration of hospitalization (median [Q25; Q75]), days	13,0 [10,0; 17,0]	10,0 [7,0; 15,0]	<0,01	–	–	14,0 [10,0; 21,5]	11,0 [6,0; 17,0]	<0,01	–	–
Внутригоспитальная летальность в ОРИТ, % / In-hospital mortality in ICU, %	58	58	1,0	1,0	0,37–2,65	77	87	<0,01	2,00	1,27–3,15
Длительность пребывания в ОРИТ (медиана [Q25; Q75]), сут / Duration of stay in ICU (median [Q25; Q75]), days	4,0 [2,0; 7,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,63	–	–	8,0 [5,0; 12,0]	6,0 [4,0; 10,0]	<0,01	–	–

Примечание. ОРИТ – отделение интенсивной терапии; [Q25; Q75] – нижний и верхний квартили; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. ICU – intensive care unit; [Q25; Q75] – lower and upper quartiles; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

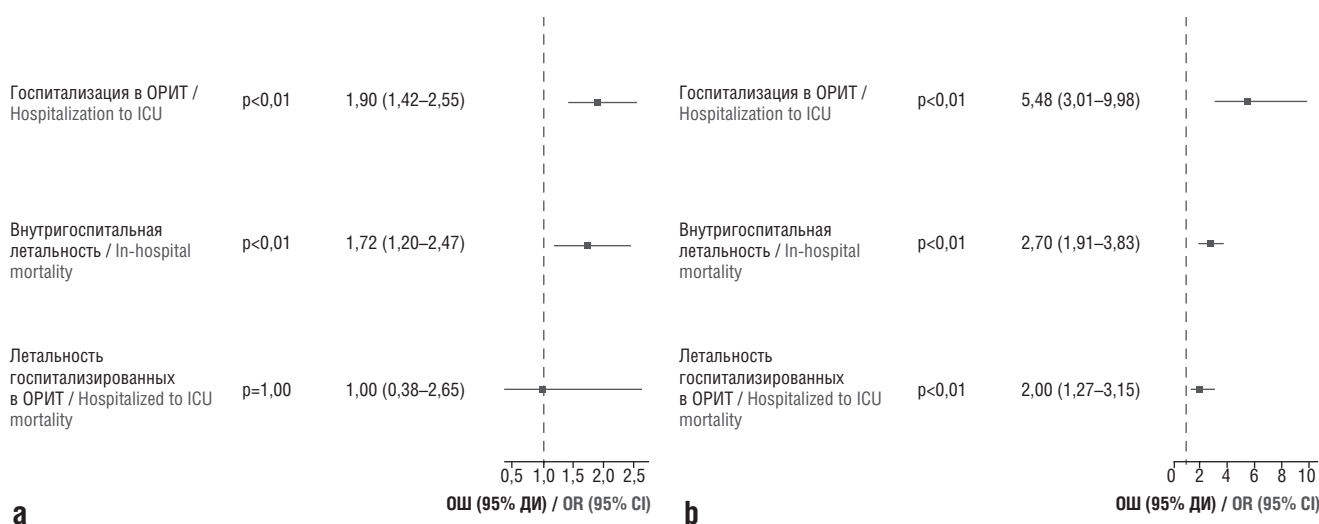


Рисунок 3. График forest plot для оценки различий в исходах в группах среднетяжелого (а) и тяжелого (б) течения COVID-19.

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Figure 3. Forest plot for assessing differences in outcomes in the groups of moderate (a) and severe (b) COVID-19.

ICU – intensive care unit; OR – odds ratio; CI – confidence interval

зации в ОРИТ между группами «случая» и «контроля» продемонстрированы только для тяжелого течения заболевания.

В таблице 3 и на рисунке 5 приведены данные, касающиеся оценки влияния отдельных клинических и лабораторных показателей на исходы заболевания. Видно, что из всех рассмотренных показателей (возраст, пол, уровень маркеров воспаления, тяжесть течения заболевания и проведение анти-ИЛ-терапии) только пол

и уровень ферритина не влияли на исход. Все остальные показатели статистически достоверно ухудшали прогноз заболевания и увеличивали ОШ смерти пациента.

Экономические исходы / Economic outcomes

В таблице 4 представлены экономические исходы в группах «случая» и «контроля» при среднетяжелом и тяжелом течении

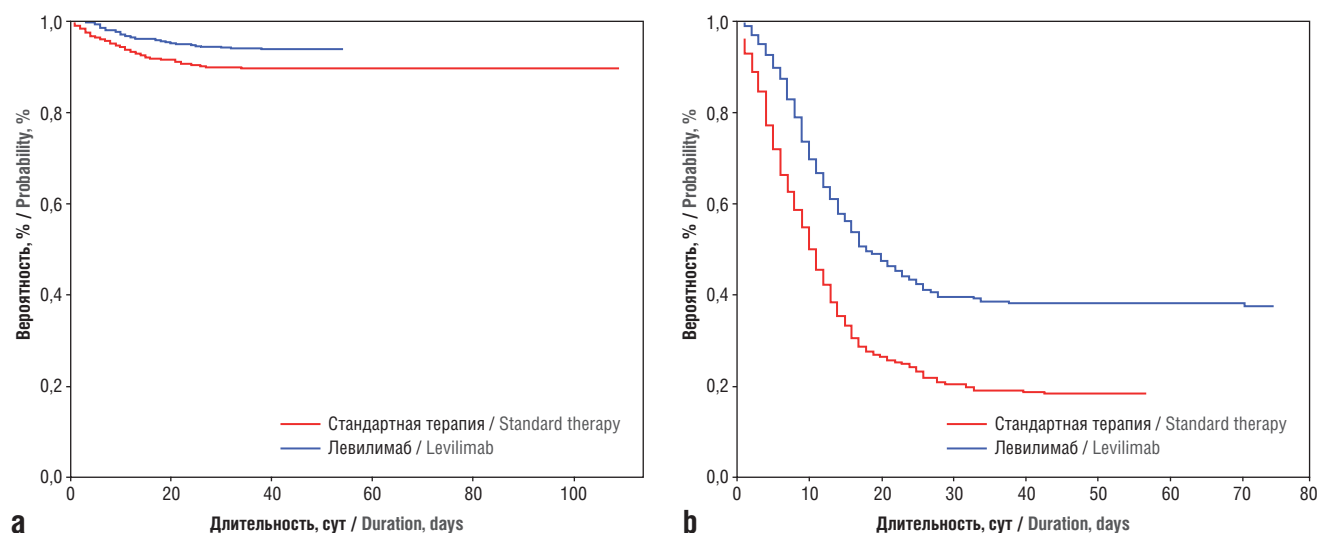


Рисунок 4. Кривые выживаемости Каплана–Мейера для среднетяжелого (а) и тяжелого (б) течения COVID-19

Figure 4. Kaplan–Meier survival curves for moderate (a) and severe (b) COVID-19

Таблица 3. Оценка связи демографических, клинических и лабораторных данных с исходом заболевания

Table 3. Assessment of the relationship of demographic, clinical and laboratory data with the outcome of the disease

Параметр / Parameter	Выжившие / Survivors	Умершие / Deceased	p	ОШ / OR	95% ДИ / 95% CI
Возраст (медиана [Q25; Q75]), лет / Age (median [Q25; Q75]), years	65 [53; 73]	75 [68; 83]	<0,01	4,79	3,81–6,02
Женский/мужской пол, % // Female/male,%	61/39	60/40	0,92	1,00	0,83–1,21
D-димер (медиана [Q25; Q75]), нг/мл // D-dimer (median [Q25; Q75]), ng/ml	341,80 [183,50; 583,10]	562,52 [330,82; 922,06]	<0,01	2,27	1,34–3,84
СРБ (медиана [Q25; Q75]), мг/л // CRP (median [Q25; Q75]), mg/l	73,40 [41,70; 121,20]	144,80 [96,40; 194,78]	<0,01	5,60	2,72–11,54
Ферритин (медиана [Q25; Q75]), мкг/л // Ferritin (median [Q25; Q75]), mcg/l	704,35 [336,23; 1166,25]	1209,00 [664,10; 1624,50]	0,16	1,64	0,84–3,18
Среднетяжелое/тяжелое течение, % // Moderate/severe, %	88/12	21/79	<0,01	0,03	0,02–0,04
Терапия левилимабом – да/нет, % / Levilimab therapy – yes/no, %	52,9/47,1	42,1/57,9	<0,01	1,54	1,28–1,85

Примечание. [Q25; Q75] – нижний и верхний квартили; СРБ – С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Note. [Q25; Q75] – lower and upper quartiles; CRP – C-reactive protein; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

заболевания. Как при среднетяжелом, так и при тяжелом течении выплаты по законченному случаю заболевания в группе левилимаба были выше, чем в группе стандартной терапии: для среднетяжелого течения разница в затратах составила 54 665,3 руб., для тяжелого – 91 285,85 руб. С учетом и большей эффективности терапии левилимабом в отношении показателя «внутригоспитальная летальность» (разница между стратегией применения левилимаба и стандартной терапией при среднетяжелом течении заболевания составила 4%, при тяжелом – 19%) рассчитан ICER, который составил для среднетяжелого течения 13 666,32 руб., для тяжелого – 4804,51 руб. на каждый случай оказания медицинской помощи.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Данные, полученные в рамках исследований реальной клинической практики, в последние годы становятся крайне востребованными [17]. Многообразие подходов к сбору информации, а также

самих источников, использующихся при их проведении, позволяет оценить любые исходы, связанные с применением медицинской технологии [18, 19].

Основными недостатками RWD-исследований в сравнении с «золотым стандартом» (рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ)) являются сложности, связанные с систематизацией данных (отсутствие структурированности собираемой информации, в т.ч. единых нормирующих шкал, а также наличие пропущенных данных), и высокий риск влияния внешних факторов на результат. Последнее прежде всего касается предвзятости принятия решений о применении медицинских технологий, существующей в реальной практике, что почти полностью исключается при применении процедур рандомизации и ослепления в рамках РКИ [20, 21].

Основными требованиями к качеству RWD-исследований, повышающих достоверность полученных результатов, является использование «золотых стандартов» диагностики заболеваний,

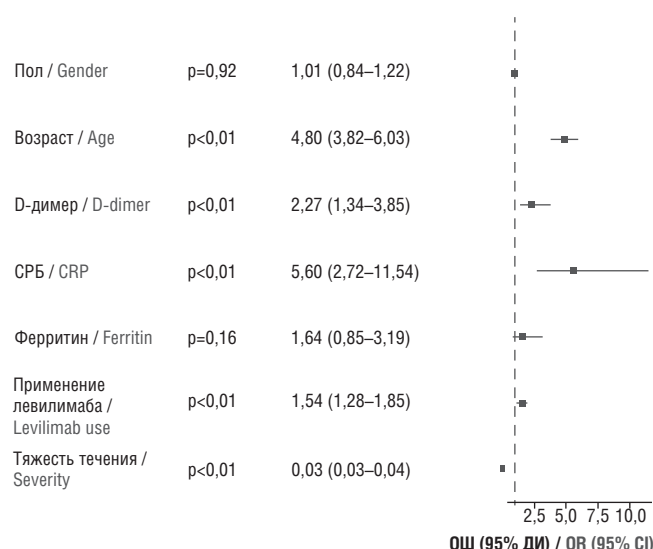


Рисунок 5. Оценка связи демографических, клинических и лабораторных данных с исходом заболевания (график forest plot).

СРБ – С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Figure 5. Assessment of the relationship of demographic, clinical and laboratory data with the outcome of the disease (forest plot graph).

CRP – C-reactive protein; OR – odds ratio; CI – confidence interval

а также методик, которые позволяют однозначно идентифицировать и измерить воздействие медицинской технологии [22]. С целью достижения оптимального качества настоящего исследования в него включали только пациентов с подтвержденным случаем новой коронавирусной инфекции, а в качестве исходов оценивали только однозначно идентифицируемые жесткие конечные точки – внутригоспитальная летальность, вероятность госпитализации в ОРИТ. В результате была продемонстрирована клиническая эффективность левилимаба для пациентов как со среднетяжелым, так и с тяжелым течением COVID-19 в отношении сокращения внутригоспитальной летальности и вероятности госпитализации в ОРИТ.

В рамках проведенного нами исследования затраты в связи с оказанием медицинской помощи при применении альтернативных стратегий (терапия анти-ИЛ и без них) оценены как реально

произведенные выплаты по законченному случаю заболевания в соответствии с существующими тарифами обязательного медицинского страхования. При этом стоимость 1 случая оказания медицинской помощи пациенту с COVID-19 при использовании анти-ИЛ-терапии согласно Генеральному тарифному соглашению, действующему в г. Санкт-Петербурге в период 2021–2022 гг., больше таковой без ее применения: затраты на 1 койко-день при среднетяжелом течении в случаях использования моноклональных антител составляют 10 246,70 руб., при применении только стандартной терапии – 6281,40 руб., для тяжелого течения указанные затраты составляют 17 023,70 руб. и 12 249,00 руб. соответственно [9]. Высокая стоимость тарифа вместе с удлинением сроков госпитализации пациентов привели к росту ассоциированных расходов системы здравоохранения в группе применения анти-ИЛ-терапии.

Традиционно экономические исходы, связанные с использованием медицинских технологий, оценивают с помощью методики клинко-экономического моделирования, соотнося расчетные затраты с потенциальными клиническими эффектами для всех альтернативных стратегий в моделируемой популяции пациентов [16, 23]. В клинко-экономическом исследовании с применением методики моделирования [8] стоимость дополнительной эффективности для левилимаба в отношении показателя «28-дневная летальность» при применении у пациентов с тяжелым течением COVID-19 составила 215 435,04 руб., что многократно превышает результаты, полученные нами при анализе реальных выплат за 1 законченный случай заболевания: при тяжелом течении стоимость дополнительной эффективности применения левилимаба в отношении показателя «внутригоспитальная летальность» составляет 4804,51 руб., при среднетяжелом – 13 666,32 руб. при сопоставимой разнице в летальности между группами на 28-е сутки госпитализации и при окончании наблюдения пациента в стационаре (см. рис. 4). Это подчеркивает необходимость проведения RWD-исследований для оценки не только клинической, но и экономической эффективности применяемых медицинских технологий в условиях реальной клинической практики [8].

Таким образом, наша работа продемонстрировала важность интеграции методологий проведения исследований RWD и РКИ, что позволит в будущем минимизировать существующие недостатки и максимально использовать преимущества каждой из них.

Таблица 4. Экономические исходы в группах среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19

Table 4. Economic outcomes in the groups of moderate and severe COVID-19

Параметр / Parameter	Среднетяжелое течение / Medium				Тяжелое течение / Severe			
	«Случай» / Case	«Контроль» / Control	p	Δ	«Случай» / Case	«Контроль» / Control	p	Δ
Стоимость госпитализации (медиана [Q25; Q75]), руб. / The cost of hospitalization (median [Q25; Q75]), rub.	145 745,60 [125 836,65; 161 361,20]	91 080,30 [51 686,60; 107 065,10]	<0,01	54665,30	341 859,60 [244 853,80; 471 630,40]	250 573,75 [146 411,60; 340 536,90]	<0,01	91 285,85
Внутригоспитальная летальность, % / Intrahospital mortality, %	6	10	<0,01	4	63	82	<0,01	19
CER	24 290,93	9108,03	–	–	5426,34	3055,77	–	–
ICER	13 666,32				4804,51			

Примечание. [Q25; Q75] – нижний и верхний квартили; CER (англ. cost-effectiveness ratio) – коэффициент «затраты–эффективность»; ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio) – инкрементальный показатель «затраты–эффективность».

Note. [Q25; Q75] – lower and upper quartiles; CER – cost-effectiveness ratio; ICER – incremental cost-effectiveness ratio.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Применение левелимаба при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 клинически оправданно: продемонстрировано статистически значимое снижение внутригоспитальной летальности как для среднетяжелого течения заболевания (6% в группе левелимаба и 10% в группе стандартной терапии (ОШ 1,71; 95% ДИ 1,19–2,47; $p < 0,01$)), так и для тяжелого течения (63% в группе левелимаба и 82% в группе стандартной терапии (ОШ 2,70; 95% ДИ 1,90–3,82; $p < 0,01$)).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (дата обращения 25.01.2023).
2. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Каляпин А.А. и др. Применение ингибиторов янус-киназ и анти-ИЛ в Российской Федерации при COVID-19: фармакоэпидемиологическое исследование. *Вич и иммуносупрессии*. [в печати].
3. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021; 70 (10–12): 1233–46. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>.
4. Тавлуева Е.В., Иванов И.Г., Лыткина К.А. и др. Применение левелимаба у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в реальной клинической практике. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021; 30 (3): 31–7. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.
5. Хрипун А.И., Старшинин А.В., Антипова Ю.О. и др. Опыт применения левелимаба и барицитиниба в терапии COVID-19 легкого течения на амбулаторном этапе. *Терапевтический архив*. 2022; 94 (5): 668–74. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201676>.
6. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020; 370: m3379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
7. Жукова О.В., Хохлов А.Л. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжелых состояний COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 16–27. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.060>.
8. Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Рогов В.А. Оценка экономического эффекта применения биологической терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и развитием цитокинового шторма. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 377–87. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.076>.
9. Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение. URL: <https://spboms.ru/page/mo#Генеральное-тарифное-соглашение> (дата обращения 25.01.2023).
10. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Илсипра®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=21cbc69d-0615-4a1b-81fe-6cfcce747840 (дата обращения 25.01.2023).
11. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
12. Cowman K., Rossi J., Gendlina I., et al. Elucidating the role of procalcitonin as a biomarker in hospitalized COVID-19 patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022; 103 (4): 115721. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115721>.
13. Vazzana N., Dipaola F., Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022; 77 (2): 268–72. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1824749>.
14. Тихова Г.П. Пропуск данных в выборке: как решать проблему и как ее избежать. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2016; 10 (3): 205–9. <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-3-205-209>.
15. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020; 41 (3): 9–16. <https://doi.org/10.17116/medtech2020410319>.
16. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29.12.2018 № 242-од. URL: <https://rosmedex.ru/complex> (дата обращения 25.01.2023).
17. Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/22sr0036/> (дата обращения 25.01.2023).
18. Колбин А.С. (ред.) Исследования реальной клинической практики. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди; 2020: 208 с.
19. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE – Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра» *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2021; 1 (1): 21–4. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-5>.
20. Collins R., Bowman L., Landray M., Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med*. 2020; 382 (7): 674–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
21. Miksad R.A., Abernethy A.P. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): a checklist to ensure regulatory-grade data quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 103 (2): 202–5. <https://doi.org/10.1002/cpt.946>.
22. Cocoros N.M., Arlett P., Dreyer N.A., et al. The certainty framework for assessing real-world data in studies of medical product safety and effectiveness. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 109 (5): 1189–96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2045>.
23. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ (дата обращения 25.01.2023).

REFERENCES:

1. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19. Version 15 (22.02.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf (in Russ.) (accessed 25.01.2023).
2. Gomon Yu.M., Kolbin A.S., Kalyapin A.A., et al. The use of janus kinase and anti-IL inhibitors in the Russian Federation in COVID-19: pharmacoepidemiological study. *HIV and Immunosuppression*. [In print] (in Russ.).
3. Lomakin N.V., Bakirov B.A., Protsenko D.N., et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm Res*. 2021; 70 (10–12): 1233–46. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>.
4. Tavlueva E.V., Ivanov I.G., Lytkina K.A., et al. The use of levilimab in patients with a new coronavirus infection (COVID-19) in real clinical practice. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2021; 30 (3): 31–7 (in Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-3-31-37>.
5. Khripun A.I., Starshinin A.V., Antipova Yu.O., et al. Levilimab and baricitinib prescribing experience in outpatient COVID-19 patients' treatment. *Therapeutic Archive*. 2022; 94 (5): 668–74 (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.2016>.
6. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ*. 2020; 370: m3379. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>.
7. Zhukova O.V., Khokhlov A.L. Clinical and economic constituents of the application of dexamethasone and tocilizumab in the therapy for severe conditions in patients with COVID-19. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 16–27 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.060>.
8. Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Rogov V.A. Evaluation of the economic effect of biological therapy in patients with severe COVID-19 and cytokine storm. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 377–87 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.076>.
9. Territorial CHI Fund of Saint Petersburg. General Tariff Agreement. Available at: <https://spboms.ru/page/mo#Генеральное-тарифное-соглашение> (in Russ.) (accessed 25.01.2023).
10. Instructions for IIsira® medical use. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/GrLS_View_v2.aspx?routingGuid=21cb-c69d-0615-4a1b-81fe-6cfce747840 (in Russ.) (accessed 25.01.2023).
11. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315 (8): 801–10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
12. Cowman K., Rossi J., Gendlina I., et al. Elucidating the role of procalcitonin as a biomarker in hospitalized COVID-19 patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2022; 103 (4): 115721. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115721>.
13. Vazzana N., Dipaola F., Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022; 77 (2): 268–72. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1824749>.
14. Tikhova G.P. Data missing: how to solve and how to escape the problem. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2016; 10 (3): 205–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-3-205-209>.
15. Solodovnikov A.G., Sorokina E.Yu., Goldina T.A. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020; 41 (3): 9–16 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech2020410319>.
16. Methodological recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product (new edition). Approved by the Order of FSBI "Center for Healthcare Quality Assessment and Control" of the Ministry of Health of the RF of 29.12.2018 No. 242-od. Available at: <https://rosmedex.ru/complex> (in Russ.) (accessed 25.01.2023).
17. Decision of the EEC Council of 17.03.2022 No. 36 "On amendments to the rules for registration and examination of drugs for medical use". Available at: <https://www.alta.ru/tamdoc/22sr0036/> (in Russ.) (accessed 25.01.2023).
18. Kolbin A.S. (Ed.) Studies of real clinical practice. Moscow: OKI Publ.: Buki Vedi; 2020: 208 pp. (in Russ.).
19. Kolbin A.S. Resolution based on the results of the conference: "RWD/ RWE – Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow". *Real-World Data & Evidence*. 2021; 1 (1): 21–4 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-5>.
20. Collins R., Bowman L., Landray M., Peto R. The magic of randomization versus the myth of real-world evidence. *N Engl J Med*. 2020; 382 (7): 674–8. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1901642>.
21. Miksad R.A., Abernethy A.P. Harnessing the power of real-world evidence (RWE): a checklist to ensure regulatory-grade data quality. *Clin Pharmacol Ther*. 2018; 103 (2): 202–5. <https://doi.org/10.1002/cpt.946>.
22. Cocoros N.M., Arlett P., Dreyer N.A., et al. The certainty framework for assessing real-world data in studies of medical product safety and effectiveness. *Clin Pharmacol Ther*. 2021; 109 (5): 1189–96. <https://doi.org/10.1002/cpt.2045>.
23. Decree of the Government of the RF of 28.08.2014 No. 871 (ed. of 03.12.2020) "On approval of the rules for the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines necessary for the provision of medical care". Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ (in Russ.) (accessed 25.01.2023).

Сведения об авторах

Гомон Юлия Михайловна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, врач – клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; WoS ResearcherID: 0-9443-2018; Scopus Author ID: 57217520417; РИНЦ SPIN-код: 1839-9558. E-mail: gomonmd@yandex.ru.

Стрижелецкий Валерий Викторович – д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», профессор кафедры факультетской хирургии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>; WoS ResearcherID: G-6004-2015; РИНЦ SPIN-код: 9802-2920.

Иванов Игорь Григорьевич – заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). РИНЦ SPIN-код: 7108-7194.

Балыкина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>; WoS ResearcherID: K-2125-2013; Scopus Author ID: 56028436400; РИНЦ SPIN-код: 1886-5256.

Ермольев Максим Викторович – студент кафедры автоматизации и процессов управления ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» (Санкт-Петербург, Россия).

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; WoS ResearcherID: G-5537-2015; Scopus Author ID: 19836020100; РИНЦ SPIN-код: 7966-0845.

Лившиц Марина Владимировна – ассистент кафедры автоматизации и процессов управления ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» (Санкт-Петербург, Россия).

Усманова Татьяна Андреевна – научный сотрудник кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия).

Фахрутдинова Айгуль Минсалиховна – врач-терапевт, пульмонолог, отделение терапии СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0561-9334>.

Константинова Юлия Сергеевна – заведующая отделом медицинской статистики СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия).

Губанов Артем Павлович – врач-эпидемиолог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Санкт-Петербург, Россия).

About the authors

Yulia M. Gomon – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Clinical Pharmacologist, Saint George the Martyr City Hospital (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; WoS ResearcherID: O-9443-2018; Scopus Author ID: 57217520417; RSCI SPIN-code: 1839-9558. E-mail: gomonmd@yandex.ru.

Valery V. Strizheletsky – Dr. Med. Sc., Chief Physician, Saint George the Martyr City Hospital; Professor, Chair of Faculty Surgery, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961>; WoS ResearcherID: G-6004-2015; RSCI SPIN-code: 9802-2920.

Igor G. Ivanov – Deputy Chief Physician for Medical Part, Saint George the Martyr City Hospital; Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). RSCI SPIN-code: 7108-7194.

Yulia E. Balykina – PhD (Phys.-Math.), Chair of Management Processes, Faculty of Applied Mathematics, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-0440>; WoS ResearcherID: K-2125-2013; Scopus Author ID: 56028436400; RSCI SPIN-code: 1886-5256.

Maxim V. Ermolyev – Student, Chair of Automation and Control Processes, Ulyanov (Lenin) Saint Petersburg State Electrotechnical University "LETI" (Saint Petersburg, Russia).

Alexey S. Kolbin – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor, Chair of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>; WoS ResearcherID: G-5537-2015; Scopus Author ID: 19836020100; RSCI SPIN-code: 7966-0845.

Marina V. Livshits – Assistant Professor, Chair of Automation and Control Processes, Ulyanov (Lenin) Saint Petersburg State Electrotechnical University "LETI" (Saint Petersburg, Russia).

Tatiana A. Usmanova – Researcher, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Professor, Chair of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia).

Aigul M. Fakhrutdinova – General Practitioner, Pulmonologist, Department of Therapy, Saint George the Martyr City Hospital (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0561-9334>.

Yulia S. Konstantinova – Head of Department of Medical Statistics, Saint George the Martyr City Hospital (Saint Petersburg, Russia).

Artem P. Gubanov – Epidemiologist, Saint George the Martyr City Hospital (Saint Petersburg, Russia).