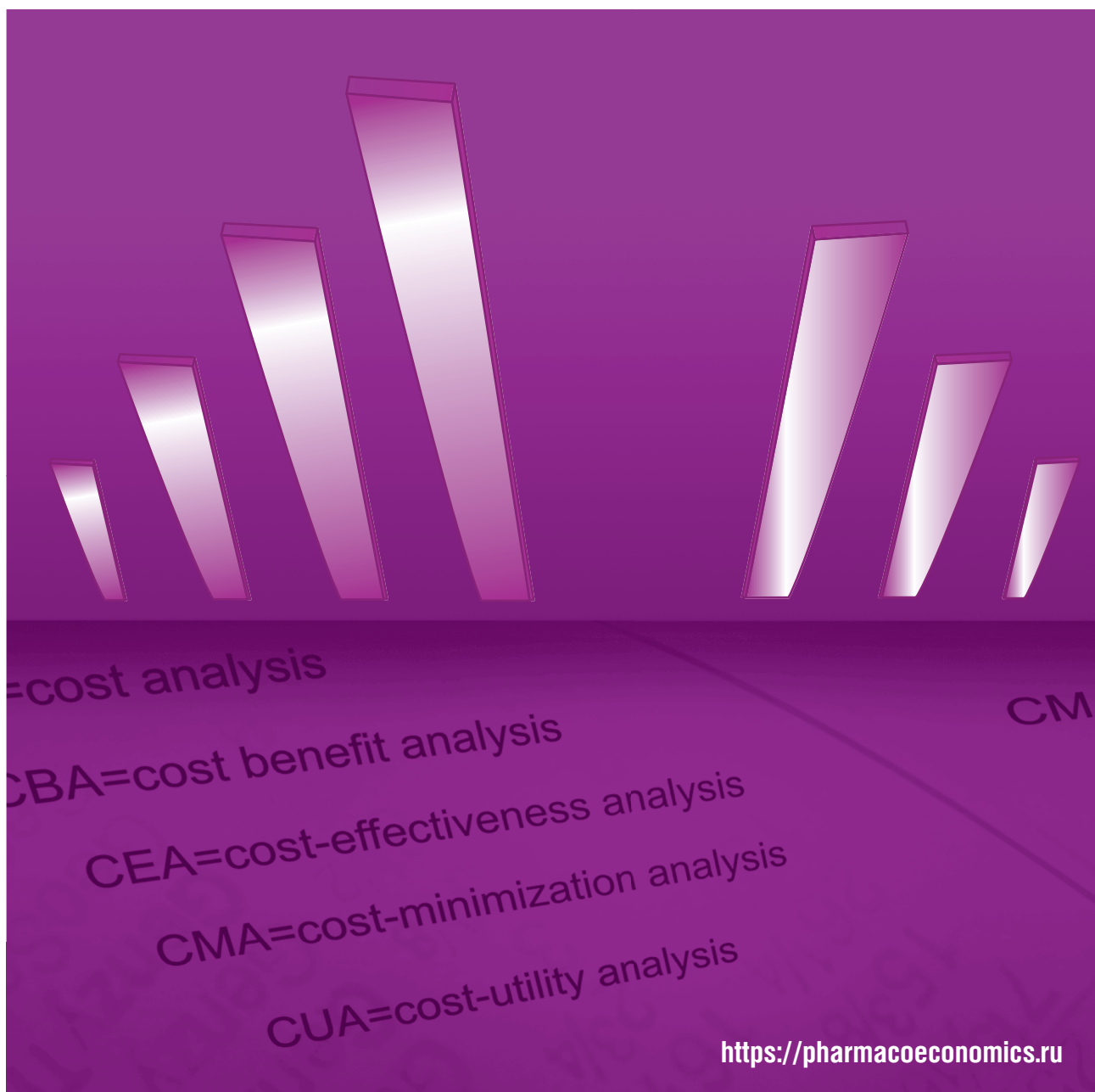


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

№2

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.191>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Клинико-экономический анализ применения комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» для терапии коронавирусной инфекции COVID-19

Журавлева М.В.^{1,2}, Чуланов В.П.^{1,3}, Гагарина Ю.В.¹, Шабалина Е.А.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) (ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва 119048, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва 127051, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Достоевского, д. 4, к. 2, Москва 127473, Россия)

Для контактов: Гагарина Юлия Вячеславовна, e-mail: doc@pharmset.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: анализ клинико-экономической эффективности терапии моноклональными антителами или их комбинациями в сравнении со стандартной терапией у пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19 для профилактики развития тяжелого течения заболевания.

Материал и методы. С помощью моделей древа решений и Маркова, разработанных для моделирования затрат и исходов на этапе лечения активной фазы заболевания и в случае развития постковидного синдрома соответственно, определяли затратную эффективность комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» у пациентов с COVID-19 старше 18 лет, которые ранее не были вакцинированы против COVID-19 и относились к группе высокого риска развития тяжелого течения заболевания. Клиническую эффективность и безопасность комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» оценивали на основании исследования фазы III TACKLE. Рассчитывали количество сохраненных лет жизни (англ. life years gained, LYG), а также количество лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life years, QALY). Результаты сравнивали с порогом готовности платить (ПГП), определенным согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения.

Результаты. Терапия COVID-19 комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» дает дополнительные 0,2657 LYG или 0,2255 QALY. При этом стоимость 1 LYG составила 213,4 тыс. руб., стоимость 1 QALY – 251,5 тыс. руб. Оба показателя оказались значительно ниже ПГП, составившего 3,09 млн руб. в 2022 г.

Заключение. Применение комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 является экономически целесообразным и может быть рекомендовано в условиях российской системы здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тиксагевимаб + цилгавимаб, клинико-экономический анализ, анализ «затраты–эффективность», порог готовности платить.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 26.04.2023. В доработанном виде: 21.06.2023. Принята к печати: 28.06.2023. Опубликована: 30.06.2023.

Конфликт интересов

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

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Журавлева М.В., Чуланов В.П., Гагарина Ю.В., Шабалина Е.А. Клинико-экономический анализ применения комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» для терапии коронавирусной инфекции COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (2): 149–161. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.191>.

Pharmacoeconomic analysis of tixagevimab and cilgavimab combination for COVID-19 therapy

Zhuravleva M.V.^{1,2}, Chulanov V.P.^{1,3}, Gagarina Yu.V.¹, Shabalina E.A.¹

¹ Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia)

² Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (8 bldg 2, Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russia)

³ National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (4 corp. 2 Dostoevsky Str., Moscow 127473, Russia)

Corresponding author: Yulia V. Gagarina, e-mail: doc@pharmset.ru

SUMMARY

Objective: to evaluate the pharmacoeconomic feasibility of using monoclonal antibodies or their combinations vs standard therapy in patients with mild and moderate-severe COVID-19 in order to prevent the severe course of the disease.

Material and methods. The decision tree and Markov models for calculation of costs and outcomes were used for patients with COVID-19 and post-COVID-19 syndrome, respectively. The cost-effectiveness of tixagevimab and cilgavimab was evaluated in persons ≥ 18 years old not vaccinated against COVID-19 with a high risk of progression to severe COVID-19. Effectiveness and safety of tixagevimab and cilgavimab combination was assessed based on TACKLE phase III study results. The quantities of life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY) were calculated. Results were compared with the willingness-to-pay threshold measured as tripled gross domestic product per capita according the World Health Organization recommendations.

Results. Treatment of COVID-19 with tixagevimab and cilgavimab results in additional 0.2657 LIGs or 0.2255 QALYs. The cost of 1 LIG was 213,4 thousand rubles, the cost of 1 QALY was 251,5 thousand rubles. Both costs of LIG and QALY appeared to be significantly less compared to the willingness-to-pay threshold equal to 3.09 million rubles in 2022.

Conclusion. Treatment of mild and moderate-severe COVID-19 is economically feasible and may be recommended for wide use in the Russian healthcare system.

KEYWORDS

Novel coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, tixagevimab + cilgavimab, pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness analysis, willingness-to-pay threshold.

ARTICLE INFORMATION

Received: 26.04.2023. **Revision received:** 21.06.2023. **Accepted:** 28.06.2023. **Published:** 30.06.2023.

Conflict of interests

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

Authors' contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Zhuravleva M.V., Chulanov V.P., Gagarina Yu.V., Shabalina E.A. Pharmacoeconomic analysis of tixagevimab and cilgavimab combination for COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 149–161 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.191>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ У пациентов, имеющих два и более сопутствующих заболевания, риск развития тяжелой коронавирусной инфекции и осложнений выше, чем в общей популяции. Им показана профилактика и терапия вируснейтрализующими моноклональными антителами (МКАТ)
- ▶ Для лечения пациентов с COVID-19 используются как однокомпонентные, так и комбинированные вируснейтрализующие МКАТ

Что нового дает статья?

- ▶ Показано, что эффективность всех МКАТ и их комбинаций варьирует в зависимости от штамма коронавируса
- ▶ В отсутствие прямых сравнений и статистически значимых различий в эффективности и безопасности методы фармакоэкономического анализа становятся ценными для выбора схем терапии для госпиталей

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ В условиях российской системы здравоохранения применение комбинации «тисагавимаб + цилгавимаб» у пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 является экономически целесообразным

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ In patients with two or more comorbidities, the risk of developing severe coronavirus infection and complications is higher than in the general population. They are recommended to undergo prophylaxis and therapy with virus-neutralizing monoclonal antibodies
- ▶ Both single-component and combined virus-neutralizing monoclonal antibodies are used for the treatment of patients with COVID-19

What are the new findings?

- ▶ It was shown that the effectiveness of all monoclonal antibodies and their combinations varied depending on the coronavirus strain
- ▶ In the absence of direct comparisons and statistically significant differences in effectiveness and safety, methods of pharmacoeconomic analysis become valuable for choosing treatment regimens for hospitals

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

- ▶ In the Russian healthcare system, the use of tixagevimab and cilgavimab combination in patients with mild and moderate-severe COVID-19 is economically feasible

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Среди опасностей новой коронавирусной инфекции (НКИ), определяющих неблагоприятный исход у пациентов, которые входят в группу риска, ведущую роль играют мультиорганное поражение и частое развитие осложнений. К факторам, негативно влияющим на течение и прогноз COVID-19, помимо мужского пола и пожилого возраста относится наличие у пациента сопутствующих патологий: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), цереброваскулярной болезни, патологии печени, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и онкологических заболеваний. Перечисленные категории пациентов определяют как коморбидные – как правило, у них диагностированы 2–3 заболевания, они уязвимы для НКИ, поскольку подвержены максимальному риску заражения, у них высок риск развития тяжелой формы COVID-19, осложнений и летальных исходов [1].

В датском исследовании показано, что доля пациентов, имевших две и более сопутствующих патологии, составляла 56% для госпитализированных и 79% для смертельных случаев [2]. Установлено, что примерно у 1/2 умерших пациентов с НКИ развились осложнения двух и более хронических заболеваний: острый респираторный дистресс-синдром (15–33%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (7–20%), острая дыхательная недостаточность (8%), острая почечная недостаточность (3–8%) [3]. Самым частым осложнением был синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, выявленный у 71% умерших больных COVID-19 [4]. Следовательно, крайне важно в таких случаях не допустить развития тяжелого течения заболевания.

Согласно действующей 17-й версии Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 декабря 2022 г. (ВМР) для лечения пациентов с COVID-19 используются следующие вируснейтрализующие моноклональные антитела: однокомпонентные препараты (сотровимаб, регданвимаб), а также комбинированные препараты (тиксагевимаб + цилгавимаб, бамланвивимаб + этесевимаб, каси-

ривимаб + имдевивимаб) [5]. Регданвимаб и комбинация «бамланвивимаб + этесевимаб» оказались неэффективны в отношении варианта омикрон и были исключены в 17-й версии ВМР из схем вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2, применяемых у пациентов с высоким риском тяжелого течения заболевания [5].

Цель – анализ клинико-экономической эффективности терапии моноклональными антителами или их комбинациями в сравнении со стандартной терапией у пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19 для профилактики развития тяжелого течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Расчет затрат на лекарственную терапию моноклональными антителами / Calculation of costs for drug therapy with monoclonal antibodies

Затраты на курс терапии моноклональными антителами рассчитывали в соответствии с режимами дозирования, указанными в инструкциях по медицинскому применению. В силу их отсутствия в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов была рассчитана средневзвешенная стоимость каждого препарата на основании данных государственных закупок в Российской Федерации (РФ) в 2022 г. [6] (табл. 1).

Клиническая эффективность комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» / Clinical effectiveness of tixagevimab and cilgavimab combination

С целью оценки эффективности применения моноклональных антител и их комбинаций для лечения пациентов высокого риска развития тяжелой формы COVID-19 был проведен поиск соответствующих научных публикаций в Кокрейновской библиотеке и библиографической базе данных PubMed/MEDLINE. Не было найдено ни одного прямого исследования эффективности и безопасности сравниваемых терапий, однако обнаружено 6 не прямых сравнений эффективности комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб»,

Таблица 1. Расчет затрат на лекарственную терапию

Table 1. Calculation of pharmacotherapy costs

МНН / INN	Количество ДВ / Amount of AI	Лекарственная форма, дозировка, упаковка (полная) / Dosage form, dosage, packaging (full)	Затраты на курс терапии, руб. / Costs for therapy course, rub.
Тиксагевимаб + цилгавимаб / Tixagevimab + cilgavimab	300 мг + 300 мг / 300 mg + 300 mg	Набор растворов для внутримышечного введения 100 мг/1 мл и 100 мг/1 мл: фл. 1,5 мл – 1 шт. и фл. 1,5 мл – 1 шт. // Set of solutions for intramuscular injection 100 mg/1 ml and 100 mg/1 ml: fl. 1.5 ml – 1 pc. and fl. 1.5 ml – 1 pc.	69 600,00
Сотровимаб / Sotrovimab	500 мг / 500 mg	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 62,5 мг/мл: 8 мл № 1 // Concentrate for preparation of 62.5 mg/ml infusion solution: 8 ml N1	182 347,20
Касиривимаб + имдевивимаб / Kasirivimab + imdevimab	600 мг + 600 мг / 600 mg + 600 mg	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 120 мг/мл: 11,1 мл + 11,1 мл № 2 // Concentrate for preparation of 120 mg/ml infusion solution: 11.1 ml + 11.1 ml N2	264 584,04
Бамланвивимаб + этесевимаб / Bamlanivimab + etesivimab	700 мг + 1400 мг / 700 mg + 1400 mg	Раствор для инфузий 35 мг/мл + 2×35 мг/мл: 20 мл № 1 + 20 мл № 1 // Infusion solution 35 mg/ml + 2×35 mg/ml: 20 ml N1 + 20 ml N1	123 468,36
Регданвимаб / Regdanvimab	40 мг/кг // 40 mg/kg	Раствор для инфузий 60 мг/мл: 16 мл № 1 // Infusion solution 60 mg/ml: 16 ml N1	194 298,00

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; ДВ – действующее вещество.

Note. INN – international nonproprietary name; AI – active ingredient.

сотровимаба, регданвимаба, а также комбинаций «касиривимаб + имдевимаб» и «бамланвимаб + этесевимаб» у больных COVID-19 с коморбидным фоном.

Авторы всех найденных исследований обращают внимание, что эффективность той или иной терапии сильно зависит от штамма вируса. Так, в исследовании M. Cox et al. отмечается, что сотровимаб сохранил свою нейтрализующую способность в отношении омикрона BA.1, но продемонстрировал пониженную эффективность в отношении BA.2, BA.4 и BA.5, а также BA.2.12.1, в то время как цилгавимаб, напротив, сохранил нейтрализующую способность в отношении BA.2, BA.4 и BA.5, а также BA.2.12.1, но частично потерял эффективность в отношении BA.1 и BA.1.1 [7]. Таким образом, несмотря на некоторые различия в нейтрализующей способности сравниваемых схем терапии, в работе было сделано допущение об отсутствии статистически значимых различий в их эффективности и безопасности.

Как видно из таблицы 1, затраты на курс терапии комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» являются наименьшими среди вируснейтрализующих моноклональных антител. Также, по данным за 2022 г., доля продаж комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» среди моноклональных антител и их комбинаций, предназначенных для лечения COVID-19 с учетом курсов терапии, составила около 78% [6].

Таким образом, принимая во внимание приведенные выше данные об эффективности терапии моноклональными антителами, а также доминирующее положение комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» на рынке вируснейтрализующих моноклональных антител, в настоящей работе оценивалась клинико-экономическая эффективность терапии данной комбинацией в сравнении со стандартной терапией у пациентов с легким или среднетяжелым течением COVID-19.

Согласно актуальной 17-й версии ВМР комбинация моноклональных антител длительного действия «тиксагевимаб + цилгавимаб» может использоваться для лечения COVID-19 у взрослых и детей в возрасте от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг, которые имеют подтвержденную инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, высокий риск развития тяжелой формы COVID-19 и не нуждаются в кислороде [5, 8]. Высокий риск определяется при наличии следующих факторов (но не ограничивается ими) [5]:

- пожилой возраст (60 лет и старше);
- ожирение;
- ССЗ, включая АГ;
- хроническое заболевание легких, включая бронхиальную астму, ХОБЛ;
- СД 1-го или 2-го типа;
- хроническое заболевание почек, включая заболевания, требующие диализа;
- иммуносупрессия (по оценке лечащего врача).

Эффективность применения комбинации моноклональных антител «тиксагевимаб + цилгавимаб» (препарат Эвуселд – AstraZeneca, Великобритания) для лечения пациентов высокого риска развития тяжелой формы COVID-19 по сравнению со стандартной терапией оценивалась в исследовании TACKLE [9]. В него включали больных с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в возрасте старше 18 лет, которые ранее не были вакцинированы против COVID-19 и относились к группе высокого риска развития тяжелого течения заболевания (в возрасте 65 лет и старше, а также моложе 65 лет, но имеющие одно и более из следующих состояний: онкологическое заболевание, ХОБЛ или астма среднетяжелого или тяжелого течения, ожирение, АГ, ССЗ (включая курение в анамнезе), СД, хроническая болезнь

почек, хроническое заболевание печени, иммунокомпрометированные состояния, связанные с трансплантацией костного мозга или органов, иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, серповидно-клеточная анемия, длительное применение иммуносупрессивных препаратов, табакокурение) [9].

В качестве первичной конечной точки оценивались количество пациентов с тяжелым течением заболевания или смертью по любой причине на 29-й день наблюдения и безопасность терапии. Тяжелое течение заболевания или смерть отмечались у 18 из 407 больных (4%) в группе терапии комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» и у 37 из 415 пациентов (9%) в группе плацебо. Снижение относительного риска развития тяжелого течения COVID-19 или смерти в группе терапии моноклональными антителами в сравнении с группой плацебо через 29 дней после введения составило 50,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 14,6–71,3) [9].

В группе пациентов, получавших комбинацию «тиксагевимаб + цилгавимаб», было зарегистрировано 3 летальных исхода, в группе плацебо – 6. Нежелательные явления отмечены у 29% участников, принимавших препарат Эвуселд, и у 36% участников, принимавших плацебо. Профиль безопасности комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» был сопоставим с таковым у плацебо [9].

Доля госпитализированных пациентов в группе терапии комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» составила 4,8%, 0,7% из них были переведены в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в то время как доля госпитализированных в группе плацебо составила 12,1%, 2,6% из них – в ОРИТ [9].

Маршрутизация пациентов с COVID-19 / Routing of patients with COVID-19

Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в виде скорой, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, а также в амбулаторных условиях [5]. В условиях стационара лечение оплачивается по специальным клинико-статистическим группам (КСГ) st12.015–018 «Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 1–4)» в зависимости от тяжести заболевания [10]. Маршрутизация пациента с COVID-19 представлена на **рисунке 1**.

В настоящей работе использовалось распределение госпитализированных пациентов в зависимости от тяжести заболевания, основанное на данных мониторинга Роспотребнадзора, как описано в статье М.В. Журавлевой и др. [11]. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания отражено в **таблице 2**.

Оценка экономической эффективности / Assessment of economic effectiveness

Для оценки экономической эффективности лечения пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19 и высоким риском развития тяжелой инфекции комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» по сравнению со стандартной терапией использовали метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность». Критериями эффективности служили количество сохраненных лет жизни (англ. life year gained, LYG), а также количество лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY). Учитывались прямые медицинские затраты, ассоциированные с терапией COVID-19, а также затраты на реабилитацию и лечение постковидного синдрома.

Клинико-экономическая модель / Clinical and economic model

Для расчета прямых медицинских затрат, а также предотвращенных потерь в показателях LYG и QALY, обусловленных применением комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» и стандарт-

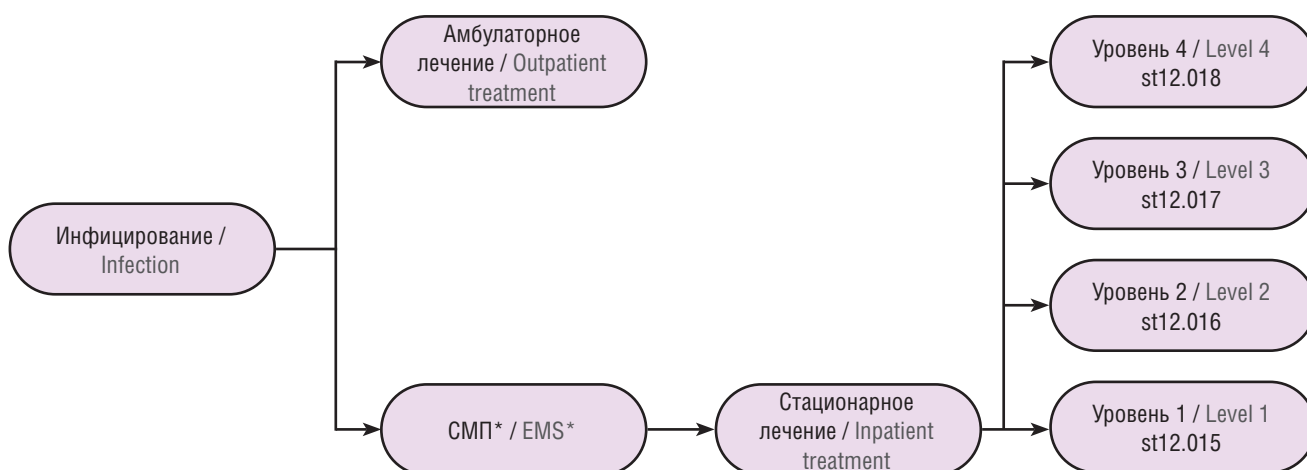


Рисунок 1. Маршрутизация пациента с COVID-19.

СМП – скорая медицинская помощь. * В работе сделано допущение, что все пациенты, попадающие в госпиталь, поступают туда посредством СМП

Figure 1. Routing a patient with COVID-19.

EMS – emergency medical service. * It was assumed that all patients admitted to the hospital got there through the EMS

ной терапии в настоящем исследовании были последовательно применены разработанные нами и подробно описанные в работе М.В. Журавлевой и др. [11] клинко-экономические модели: древо решений и модель Маркова. Как и ранее, древо решений применялось для расчета затрат и исходов, ассоциированных с активной фазой заболевания, модель Маркова – для расчета затрат и исходов, ассоциированных с постковидным синдромом. Модели были модифицированы для расчета последствий лечения COVID-19 у пациентов высокого риска развития тяжелой инфекции.

Вероятность применения соответствующих КСГ в активной фазе заболевания рассчитывали исходя из доли госпитализированных пациентов и вероятности развития заболевания определенной тяжести в зависимости от использованной терапии. Вероятности лечения COVID-19 в амбулаторных и стационарных условиях в случае применения комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» и стандартной терапии приведены в **таблице 3**.

Модель древа решений, разработанная для расчета затрат и исходов на этапе лечения активной фазы COVID-19, представлена на **рисунке 2**.

Исходом COVID-19 в любом из состояний могло быть выздоровление, постковидный синдром, предполагающий оказание дополнительной медицинской помощи, или смерть.

Модель Маркова, разработанная для расчета затрат и исходов на этапе лечения постковидного синдрома, приведена на **рисунке 3**. Входными данными для построения модели служили данные о вероятности инфицирования, полученные в модели древа решений (см. рис. 2). Пациент входил в цикл Маркова из любого конечного состояния модели древа решений.

Временной горизонт моделирования брали равным возрасту дожития пациентов, инфицированных COVID-19 (27,06 года), определенному как разница между ожидаемой продолжительностью жизни в РФ по данным на 2022 г., составившей 72,76 года [12], и средним возрастом пациентов на момент инфицирования COVID-19, составившим 45,70 года. Средний возраст инфицирования рассчитывали на основании данных государственной статистики [13]. Шаг в цикле Маркова брали равным 6 мес.

Вероятность развития постковидного синдрома и вероятности перехода из состояния «Постковидный синдром» к состоянию «Выздоровление» соответствовала таковой в работе М.В. Журавлевой и др. [11] (**табл. 4**).

Таблица 2. Распределение пациентов по тяжести заболевания в условиях стационара [11]

Table 2. Distribution of patients according to the severity of the disease in the inpatient facilities [11]

Параметр / Parameter	Значение, % / Value, %
Форма заболевания / Disease severity	
легкая / mild	11,30
средняя / moderate	67,70
тяжелая / severe	21,00
ИВЛ / ALV	
при тяжелой форме / severe condition	76,90
при всех формах / all degrees of severity	16,15
НИВЛ / NILV	
при тяжелой форме / severe condition	23,10
при всех формах / all degrees of severity	4,85

Примечание. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция легких.

Note. ALV – artificial lung ventilation, NILV – non-invasive lung ventilation.

Доля пациентов, получивших реабилитацию, считалась равной таковой, рассчитанной в исследовании М.В. Журавлевой и др. [11] на основании данных г. Санкт-Петербурга: среди ранее госпитализированных и получивших реабилитацию она составила 3,40%, в амбулаторных условиях – 7,38% [11].

Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 / Calculation of costs for COVID-19 drug therapy

В стационарных условиях

Базовая ставка в стационарных условиях для оказания медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) в 2023 г. составляет 41 858,10 руб. [14]. Расчет величины затрат на оказание медицинской помощи в стационарных условиях представлен в **таблице 5**. При расчете применяли корректирующий коэффициент 0,65, отражающий минимально возможное значение базовой ставки в субъектах РФ [10].

Таблица 3. Вероятность лечения COVID-19 в амбулаторных и стационарных условиях в зависимости от вида терапии
Table 3. Probability of COVID-19 treatment in outpatient and inpatient facilities depending on the type of therapy

Условия оказания медицинской помощи / Conditions of medical care	Терапия, % / Therapy, %	
	Тиксагевимаб + цилгавимаб / Tixagevimab + cilgavimab	Стандартная / Standard
Амбулаторно / Outpatient	95,20	87,90
Стационарно / Inpatient	4,80	12,10
КСГ st12.015 «Госпитализация, уровень 1» / DRG st12.015 "Hospitalization, level 1"	0,54	1,37
КСГ st12.016 «Госпитализация, уровень 2» / DRG st12.016 "Hospitalization, level 2"	3,25	8,19
КСГ st12.017 «Госпитализация, уровень 3» / DRG st12.017 "Hospitalization, level 3"	0,23	0,59
КСГ st12.018 «Госпитализация, уровень 4» / DRG st12.018 "Hospitalization, level 4"	0,78	1,95

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа.
Note. DRG – diagnostic-related group.

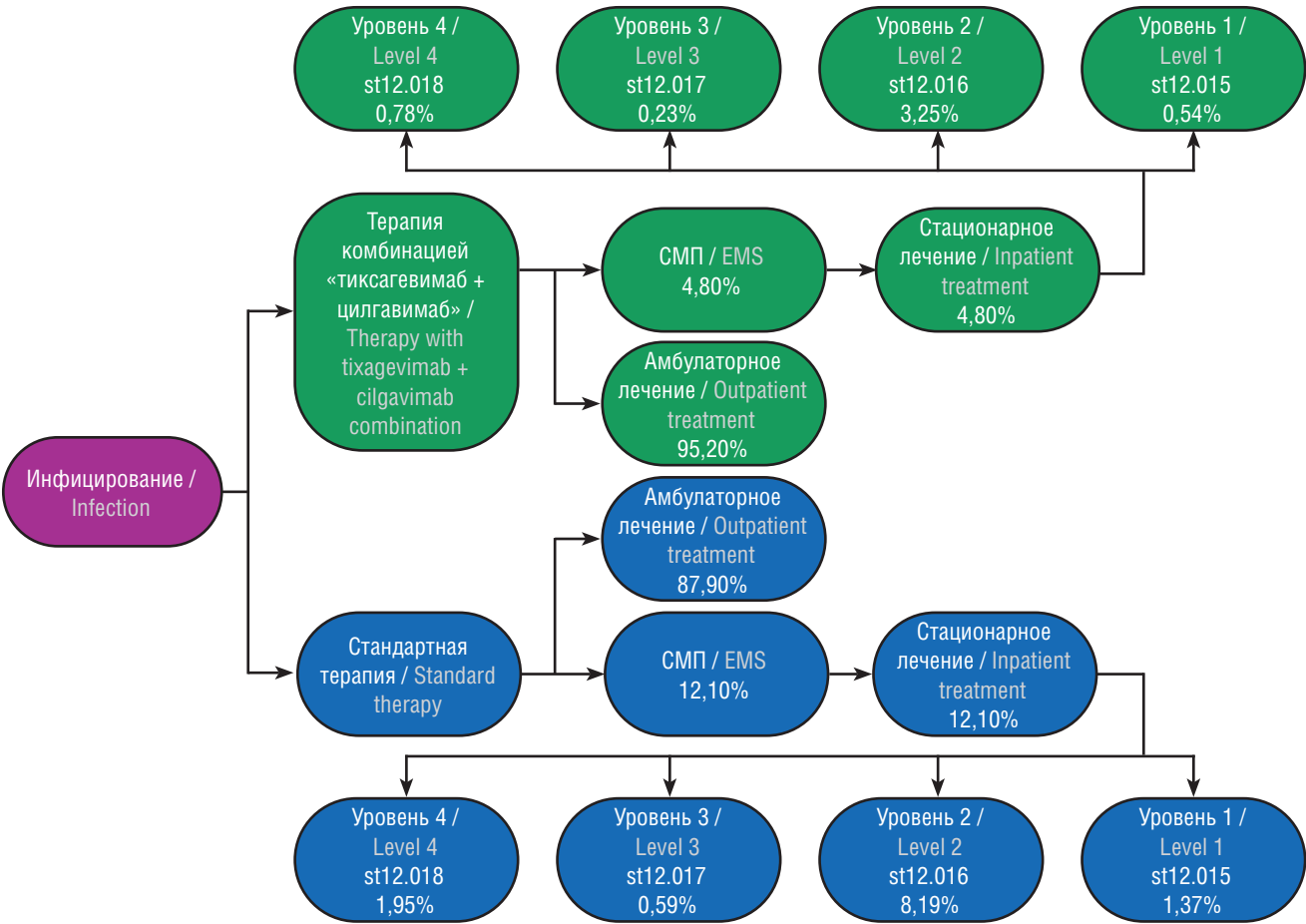


Рисунок 2. Модель дерева решений для расчета затрат и исходов лечения COVID-19 комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» и стандартной терапией на стационарном этапе.
СМП – скорая медицинская помощь
Figure. 2. Decision tree model to calculate costs and outcomes of COVID-19 treatment with tixagevimab and cilgavimab combination vs standard therapy at inpatient stage.
EMS – emergency medical service

В случае оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях считали, что пациент посетит врача однократно – при постановке диагноза. Стоимость 1 обращения за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях – 770,00 руб., вызова скорой медицинской помощи за счет средств

ОМС – 3288,90 руб., проведения компьютерной томографии – 2692,10 руб. [14].
Затраты на оказание медицинской помощи рассчитывали исходя из вероятности оказания услуги и средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи согласно

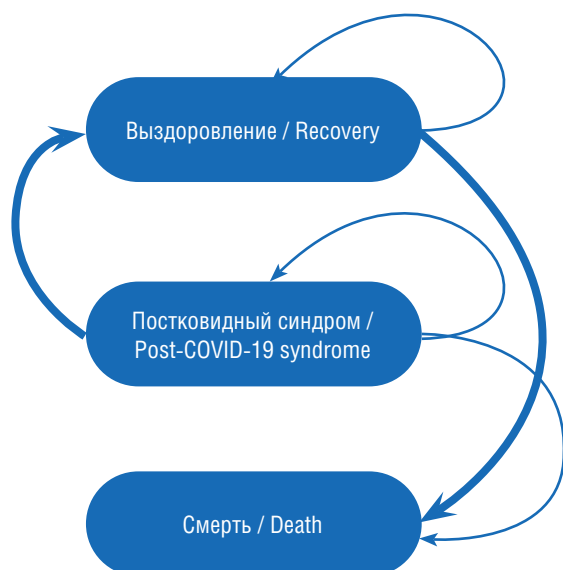


Рисунок 3. Модель Маркова для расчета затрат и исходов лечения постковидного синдрома

Figure 3. Markov model for calculating the costs and outcomes of treating post-COVID-19 syndrome

Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов [14]:

- 1 обращение за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях – 770,00 руб.;
- 1 случай госпитализации в медицинские организации (их структурные подразделения), оказывающие медицинскую помощь

в стационарных условиях за счет средств ОМС, – 41 858,10 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,65, отражающий минимально возможное значение базовой ставки в субъектах РФ);

- 1 случай лечения в условиях дневных стационаров за счет средств ОМС – 25 780,50 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,6 по аналогии с корректирующим коэффициентом для круглосуточного стационара);
- 1 вызов скорой медицинской помощи за счет средств ОМС – 3288,90 руб.;
- проведение компьютерной томографии – 2692,10 руб.;
- тестирование на выявление НКИ – 399,60 руб.

В амбулаторных условиях

Согласно 17-й версии ВМП в амбулаторных условиях при среднетяжелом или легком течении заболевания у пациентов с высоким уровнем коморбидности предполагается использовать следующие схемы лечения: парацетамол, интерферон альфа, будесонид и один из препаратов: фавипиравир, молнупиравир или комбинация «нирматрелвир + ритонавир», а также один из селективных ингибиторов семейства янус-киназ и антикоагулянты [5].

Для определения курсовой стоимости лечения каждым препаратом использовали цены Государственного реестра лекарственных средств [15]. Курсовую стоимость рассчитывали исходя из невозможности деления упаковок при амбулаторном лечении (учитывали минимально возможное количество упаковок). Предполагали, что противовирусные препараты, а также ингибиторы янус-киназ и антикоагулянты назначались в равных долях, при этом при расчете величины затрат на стандартную терапию стоимость ингибиторов янус-киназ учитывалась с коэффициентом 2/3, отражающим применение ингибиторов только в двух из трех схем

Таблица 4. Вероятность развития постковидного синдрома и выздоровления в зависимости от тяжести заболевания в активной фазе COVID-19 в течение полугода [11]

Table 4. Probability of developing post-COVID-19 syndrome and recovery depending on the disease severity during the active phase of COVID-19 within six months [11]

Условия оказания медицинской помощи / Conditions of medical care	Вероятность развития синдрома / Probability of syndrome development	Вероятность выздоровления / Probability of recovery
Амбулаторно / Outpatient	0,545	0,3091
Стационарно / Inpatient		
уровень 1 / level 1	0,640	0,3091
уровень 2 / level 2		0,2553
уровень 3 / level 3	0,730	0,3772
уровень 4 / level 4		

Таблица 5. Затраты на лекарственную терапию COVID-19 в стационарных условиях

Table 5. COVID-19 pharmacotherapy costs in inpatient facilities

Наименование КСГ / DRG name	Обозначение КСГ / DRG code	КЗ / CIC	Тариф, руб. / Tariff, rub.
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 1) / Coronavirus infection COVID-19 (level 1)	st12.015	1,89	51 422,68
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 2) / Coronavirus infection COVID-19 (level 2)	st12.016	4,08	111 007,68
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 3) / Coronavirus infection COVID-19 (level 3)	st12.017	6,17	167 871,91
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 4) / Coronavirus infection COVID-19 (level 4)	st12.018	12,07	328 397,72

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа; КЗ – коэффициент затроемкости.

Note. DRG – diagnostic-related group; CIC – cost intensity coefficient.

терапии COVID-19 при среднетяжелом или легком течении заболевания у пациентов с высоким уровнем коморбидности согласно 17-й версии ВМП [5]. Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях с учетом налога на добавленную стоимость 10% и средневзвешенной оптовой надбавки 10,36% представлен в **таблице 6**.

Таким образом, затраты на лекарственную терапию 1 пациента в амбулаторных условиях составили 36 123,36 руб.

Расчет затрат на терапию постковидного синдрома / Calculation of costs for post-COVID syndrome therapy

Было сделано допущение, что все пациенты, испытывающие постковидный синдром, посещают терапевта по поводу заболевания 1 раз в 2 мес. Величину затрат на реабилитацию в дневном и круглосуточном стационарах принимали равной средней величине затрат по соответствующим КСГ. Базовая ставка для дневного

стационара при оказании медицинской помощи за счет средств ОМС в 2023 г. составляет 25 780,50 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,6, отражающий минимально возможное значение базовой ставки в субъектах РФ) [10, 14]. Затраты на реабилитацию в круглосуточном и дневном стационарах представлены в **таблице 7**.

Расчет количества лет жизни с поправкой на качество / Calculation of quality-adjusted life years

Вероятности наступления смерти и потери QALY в период активной фазы заболевания в зависимости от его тяжести, рассчитанные как описано в работе М.В. Журавлевой и др. [11], приведены в **таблице 8**.

Для оценки количества QALY в каждом цикле модели Маркова было рассчитано качество жизни пациентов в зависимости от возраста на основании данных исследования P.W. Sullivan

Таблица 6. Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях

Table 6. Calculation of COVID-19 pharmacotherapy costs in outpatient facilities

МНН / INN	Оптовая отпускная цена за упаковку (с НДС), руб. / Wholesale selling price per package (including VAT), rub.	Вероятность назначения, % / Probability of prescription, %	Затраты, руб. / Costs, rub.
Фавипиравир / Favipiravir	9711,68	33	3237,23
Молнупиравир / Molnupiravir	7040,96	33	2346,99
Нирматрелвир + ритонавир / Nirmatrelvir + ritonavir	12 018,20	33	4006,07
Интерферон альфа / Interferon alfa	205,84	100	205,84
Парацетамол / Paracetamol	15,31	100	15,31
Будесонид / Budesonide	411,11	100	411,11
Тофациитиниб / Tofacitinib	31 860,11	22	7080,02
Барицитиниб / Baricitinib	24 436,03	22	5430,23
Упадацитиниб / Upadacitinib	46 429,06	22	10 317,57
Ривароксабан / Rivaroxaban	2733,23	33	911,08
Апиксабан / Apixaban	2522,40	33	840,80
Дабигатрана этексилат / Dabigatran etexilate	3963,38	33	1321,13
Итого / Total			36 123,36

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование; НДС – налог на добавленную стоимость.

Note. INN – international nonproprietary name; VAT – value added tax.

Таблица 7. Расчет средних затрат на терапию постковидного синдрома

Table 7. Calculation of average costs for post-COVID-19 syndrome therapy

Наименование КСГ / DRG name	Обозначение КСГ / DRG code	Оценка по ШРМ, баллы / RRS score, points	Затраты, руб. / Costs, rub.
Медицинская реабилитация после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Medical rehabilitation after coronavirus infection COVID-19	st37.021-023	3–5	43 895,19
Медицинская реабилитация после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 / Medical rehabilitation after coronavirus infection COVID-19	ds37.015-016	2–3	18 561,96
Обращение за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях / Applying for primary health care in outpatient facilities	–	–	770,00

Примечание. ШРМ – шкала реабилитационной маршрутизации.

Note. RRS – Rehabilitation Routing Scale.

Таблица 8. Вероятность потери лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY) и наступления смерти в период активной фазы COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания [11]

Table 8. Probability of quality-adjusted life years (QALY) loss and death during the active phase of COVID-19 depending on disease severity [11]

Условия оказания медицинской помощи / Conditions of medical care	Вероятность потери QALY / Probability of QALY loss	Вероятность смертельного исхода, % / Probability of death, %
Амбулаторно / Outpatient	0,006	0,0
Стационарно / Inpatient		
уровень 1 / level 1	0,023	4,6
уровень 2 / level 2	0,026	7,6
уровень 3 / level 3	0,040	25,8
уровень 4 / level 4	0,061	60,6

и V. Ghushchyan [16]. Построена линейная аппроксимация качества жизни в зависимости от возраста, описываемая формулой:

$$QALY_i = -0,0027i + 0,9928,$$

где QALY_i – качество жизни в i-й год жизни.

Кроме того, в настоящем исследовании было принято во внимание, что с 1-го по 5-й год после выписки из ОРИТ показатель QALY снижался на 0,130; 0,067; 0,062; 0,026; 0,024 соответственно [17].

Оценка экономической эффективности комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» / Evaluation of economic effectiveness of tixagevimab and cilgavimab combination

Для оценки экономической эффективности лечения пациентов высокого риска развития тяжелой формы COVID-19 комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» по сравнению со стандартной терапией рассчитывали показатель приращения затрат на каждую дополнительную единицу эффективности – инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (англ. incremental cost-effectiveness ratio, ICER) по формуле:

$$ICER = (DC_1 - DC_2) / (Ef_1 - Ef_2),$$

где DC₁ и DC₂ – прямые затраты, ассоциированные с применением комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» и стандартной терапии соответственно; Ef₁ и Ef₂ – эффективность комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» и стандартной терапии соответственно.

Для оценки результата исследования с использованием инкрементальных показателей применяется понятие «порог готовности платить» (ПГП). Эта величина показывает, сколько общество готово заплатить для достижения определенного эффекта, выраженного в показателях полезности. Согласно рекомендациям комиссии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по макроэкономике показатель ПГП считали равным трем размерам валового внутреннего продукта (ВВП) в пересчете на душу населения [18, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Расчет затрат / Cost calculation

Средние затраты на терапию COVID-19 на всех этапах заболевания в зависимости от терапии сравнения приведены в **таблице 9**.

Затраты на терапию COVID-19 у пациентов, получивших комбинацию «тиксагевимаб + цилгавимаб», составили 111 227,00 руб. и оказались выше затрат на терапию COVID-19 в случае применения стандартной терапии, составивших 54 523,00 руб., что

обусловлено в первую очередь дополнительными затратами на терапию комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» в размере 69 600,00 руб. Однако терапия комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» за счет более легкого течения заболевания и меньшего числа госпитализаций уменьшает затраты в условиях стационара на 15 311,00 руб. (83,9%) по сравнению со стандартной терапией, а также снижает затраты на терапию постковидного синдрома на 278,00 руб. (7,2%), но увеличивает затраты на терапию COVID-19 в амбулаторных условиях на 2693,00 руб. (8,3%).

Расчет сохраненных лет жизни / Calculation of life years gained

Терапия комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» приводит к уменьшению количества госпитализаций и, как следствие, улучшению качества жизни пациентов. Рассчитанные показатели LYG и QALY в зависимости от схемы терапии представлены в **таблице 10**.

Полученные результаты говорят о том, что терапия COVID-19 комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» дает 0,2657 LYG или 0,2255 QALY.

Расчет экономической эффективности / Calculation of economic effectiveness

Для оценки экономической целесообразности терапии COVID-19 комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» была рассчитана стоимость 1 LYG и 1 QALY (**табл. 11**). Стоимость 1 LYG оказалась равна 213,4 тыс. руб., а стоимость 1 QALY – 251,5 тыс. руб.

Порог готовности общества платить за медицинскую технологию согласно рекомендациям ВОЗ [18, 19] составляет трехкратный ВВП на душу населения и в 2022 г. в РФ равнялся 3,09 млн руб. [20]. Стоимость как 1 LYG, так и 1 QALY оказалась значительно ниже ПГП.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Насколько нам известно, данная работа является первым исследованием клинко-экономической эффективности применения моноклональных антител или их комбинаций для лечения COVID-19 в России.

Финансирование лечения COVID-19 с применением моноклональных антител или их комбинаций в условиях стационара осуществляется с использованием двух основных источников финансирования: специальные федеральные трансши и оплата в системе ОМС. Последний федеральный трансш на осуществление закупок комбинаций моноклональных антител ФКУ «Федеральный центр планирования и организации лекарственного обеспечения граждан» Минздрава России в размере 3,6 млн руб. был выделен

Таблица 9. Затраты на терапию COVID-19 в зависимости от применения схемы терапии

Table 9. Costs of COVID-19 therapy depending on the therapy regimen

Параметр / Parameter	Тиксагевимаб + цилгавимаб / Tixagevimab + cilgavimab		Стандартная терапия / Standard therapy	
	ВН, % / PP, %	Затраты, руб. / Costs, rub.	ВН, % / PP, %	Затраты, руб. / Costs, rub.
Тиксагевимаб + цилгавимаб / Tixagevimab + cilgavimab	100,00	69 600,00	0,00	0,00
<i>Лечение в амбулаторных условиях / Outpatient treatment</i>				
Лекарственная терапия / Drug therapy	95,20	34 389,44	87,90	31 752,43
Посещение врача / Visit to a doctor	95,20	733,04	87,90	676,83
Общие затраты / Total costs		35 122,48		32 429,26
<i>Лечение в стационарных условиях / Inpatient treatment</i>				
Госпитализация / Hospitalization	4,80		12,10	
Вызов СМП / EMS call	4,80	157,87	12,10	397,96
Компьютерная томография / Computer tomography	9,60	258,44	24,20	651,49
Стационар, уровень 1 / Inpatient, level 1	0,54	278,92	1,37	703,10
Стационар, уровень 2 / Inpatient, level 2	3,25	3607,31	8,19	9093,42
Стационар, уровень 3 / Inpatient, level 3	0,23	390,89	0,59	985,36
Стационар, уровень 4 / Inpatient, level 4	0,78	2545,58	1,95	6416,99
Общие затраты / Total costs		2936,47		18 248,31
<i>Лечение постковидного синдрома / Post-COVID-19 syndrome treatment</i>				
Медицинская реабилитация в стационаре / Medical inpatient rehabilitation	0,16	48,05	0,41	180,95
Медицинская реабилитация амбулаторно / Medical outpatient rehabilitation	0,35	54,81	0,89	165,79
После лечения амбулаторно / After outpatient treatment	95,20	3 277,44	87,90	3 026,13
После лечения в стационаре, уровень 1 / After inpatient treatment, level 1	0,54	20,74	1,37	52,27
После лечения в стационаре, уровень 2 / After inpatient treatment, level 2	3,25	149,80	8,19	377,63
После лечения в стационаре, уровень 3 / After inpatient treatment, level 3	0,23	6,21	0,59	15,66
После лечения в стационаре, уровень 4 / After inpatient treatment, level 4	0,78	10,97	1,95	27,66
Общие затраты / Total costs		3 568,02		3 846,08
<i>Суммарная величина затрат / Overall costs</i>				
Лекарственная терапия комбинацией «тиксагевимаб + цилгавимаб» / Pharmacotherapy with tixagevimab and cilgavimab combination	–	69 600,00	–	0
Прочие прямые медицинские затраты / Other direct medical costs	–	41 626,97	–	54 523,66
Всего / Total	–	111 226,97	–	54 523,66

Примечание. ВН – вероятность назначения; СМП – скорая медицинская помощь.

Note. PP –probability of prescription; EMS – emergency medical service.

в сентябре 2022 г. [21]. В связи со снижением количества пациентов, инфицированных и госпитализированных в связи с COVID-19, целевое федеральное финансирование в настоящее время не проводится. Поэтому основным источником финансирования лечения COVID-19 с применением моноклональных антител остается система ОМС.

Лечение COVID-19 в условиях стационара оплачивается по специальным КСГ st12.015–018 «Коронавирусная инфекция

COVID-19 (уровень 1–4)». Размер оплаты по данным КСГ рассчитывается с учетом препаратов, входящих в схемы лечения вируснейтрализующих моноклональных антител к SARS-CoV-2 (Приложение 8-2 BMP) [5] и составляет 51–328 тыс. руб. в зависимости от уровня. Ни одно из рассматриваемых моноклональных антител или их комбинаций не включено в Приложение 8-2 BMP, поэтому в настоящее время применение моноклональных антител или их комбинаций для лечения COVID-19

Таблица 10. Количество сохраненных лет жизни (англ. life year gained, LYG) и лет жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY) в зависимости от схемы терапии у пациентов в активной фазе COVID-19

Table 10. Life years gained (LYG) and quality-adjusted life years (QALY) depending on the therapy regimen in patients in the active phase of COVID-19

Условия оказания медицинской помощи / Conditions of medical care	Тиксагевимаб + цилгавимаб / Tixagevimab + cilgavimab		Стандартная терапия / Standard therapy	
	LYG	QALY	LYG	QALY
Амбулаторно / Outpatient	20,5808	17,2763	19,0027	15,9515
Стационарно / Inpatient				
уровень 1 / level 1	0,1119	0,0938	0,2821	0,2366
уровень 2 / level 2	0,6488	0,5440	1,6356	1,3713
уровень 3 / level 3	0,0370	0,0308	0,0932	0,0777
уровень 4 / level 4	0,0653	0,0542	0,1646	0,1365
Всего / Total	21,4438	17,9991	21,1781	17,7736

Таблица 11. Результаты расчета стоимости 1 сохраненного года жизни (англ. life year gained, LYG) и 1 года жизни с поправкой на качество (англ. quality-adjusted life year, QALY) в расчете на 1 пациента

Table 11. Results of calculating the cost of 1 life year gained (LYG) and 1 quality-adjusted life year (QALY) per 1 patient

Терапия / Therapy	Затраты, руб. / Costs, rub.	LYG	Стоимость 1 LYG, руб. / Cost of 1 LYG, rub.	QALY	Стоимость 1 QALY, руб. / Cost of 1 QALY, rub.
Тиксагевимаб + цилгавимаб / Tixagevimab + cilgavimab	111 226,97	21,4438	213 384,38	17,9991	251 499,31
Стандартная терапия / Standard therapy	54 523,66	21,1781		17,7736	

затруднено на практике и осуществляется за счет собственных средств лечебного учреждения. В связи с этим закономерно возникает вопрос о клинко-экономической целесообразности использования моноклональных антител. Настоящая работа обосновывает экономическую целесообразность применения моноклональных антител и их комбинаций для профилактики тяжелого течения COVID-19 в условиях отечественной системы здравоохранения.

Ограничения исследования / Study limitations

Из-за отсутствия государственных регистров о течении заболевания и проведенной реабилитации COVID-19 в настоящей работе использовались доступные данные по г. Санкт-Петербургу, на основании которых проводилась экстраполяция на всю страну. Также в исследовании сделано допущение об отсутствии статистически значимых различий по эффективности и безопасности

между сравниваемыми терапиями, хотя достоверно известно, что отсутствие статистически значимых различий наблюдается не на всех штаммах вируса COVID-19, на ряде штаммов имеется превосходство в эффективности того или иного препарата сравнения, однако вклад этих различий на рассматриваемом горизонте не определен. Кроме того, вероятность наступления смерти после проведения искусственной вентиляции легких была основана на данных реальной клинической практики безотносительно заболевания COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Применение комбинации «тиксагевимаб + цилгавимаб» у пациентов с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 является экономически целесообразным и может быть рекомендовано в условиях российской системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА:

- Шарипова М.М., Ивкина М.В., Архангельская А.Н. и др. Особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. *Медицинский совет*. 2022; 16 (6): 44–9. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49>.
- Reilev M., Kristensen K.B., Pottegard A., et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020; 49 (5): 1468–81. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>.
- Митьковская Н., Григоренко Е., Рузанов Д., Статкевич Т. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. *Наука и инновации*. 2020; 7: 50–60. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022). URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=438135> (дата обращения 20.02.2023).
- Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/> (дата обращения 20.02.2023).
- Cox M., Peacock T.P., Harvey W.T., et al. SARS-CoV-2 variant evasion of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (2): 112–24. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>.

8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эвуселд (ЛП-008665). 16.11.2022. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения 20.02.2023).
9. Montgomery H., Hobbs F.D.R., Padilla F., et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (10): 985–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
10. Письмо Минздрава России от 26.01.2023 № 31-2/И/2-1075 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-26012023-n-31-2i2-1075-o-metodicheskikh/> (дата обращения 20.02.2023).
11. Журавлева М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В. и др. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя «Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения» Государственной программы «Развитие здравоохранения» при применении препаратов валсартан + сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал.* 2023; 28 (3): 5386. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5386>.
12. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по субъектам Российской Федерации за 2022 год (предварительная оценка). URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ozhid_life_pr_2022.xlsx (дата обращения 20.02.2023).
13. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (дата обращения 20.02.2023).
14. Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов». URL: <https://base.garant.ru/406065459/> (дата обращения 20.02.2023).
15. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 20.02.2023).
16. Sullivan P.W., Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26 (4): 410–20. <https://doi.org/10.1177/0272989X06290495>.
17. Sheinson D., Dang J., Shah A., et al. A cost-effectiveness framework for COVID-19 treatments for hospitalised patients in the United States. *Adv Ther.* 2021; 38 (4): 1811–31. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01654-5>.
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в европейских странах и в странах СНГ. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2011; 4 (1): 129.
19. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» для российской системы здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (4): 367–76. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071>.
20. Федеральная служба государственной статистики. ВВП на душу населения. URL: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (дата обращения 20.02.2023).
21. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 15.09.2022 № 2635-п. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202209160030> (дата обращения 16.06.2023).

REFERENCES:

1. Sharipova M.M., Ivkina M.V., Arkhangelskaia A.N., et al. Features of the course of COVID-19 in patients with comorbid pathology. *Meditsinskiy sovet / Medical Council.* 2022; 16 (6): 44–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-44-49>.
2. Reilev M., Kristensen K.B., Pottegard A., et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol.* 2020; 49 (5): 1468–81. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa140>.
3. Mitkovskaya N., Grigorenko E., Ruzanov D., Statkevich T. Coronavirus infection COVID-19 and comorbidity. *The Science and Innovations.* 2020; 7: 50–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2020-7-50-60>.
4. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
5. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14.12.2022). Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=438135> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
6. Unified information system in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
7. Cox M., Peacock T.P., Harvey W.T., et al. SARS-CoV-2 variant evaluation of monoclonal antibodies based on in vitro studies. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21 (2): 112–24. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00809-7>.
8. Instructions for use of the medicinal product for medical use Evusheld (LP-008665). 16.11.2022. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
9. Montgomery H., Hobbs F.D.R., Padilla F., et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab–cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (10): 985–96. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00180-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1).
10. Letter of the Ministry of Health of the RF of 26.01.2023 No. 31-2/И/2-1075 “On methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of compulsory medical insurance”. Available at: <https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-26012023-n-31-2i2-1075-o-metodicheskikh/> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
11. Zhuravleva M.V., Tereshchenko S.N., Zhirov I.V., et al. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator “Reduction of the cardiovascular mortality of the population” of the State Program “Health Development” when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology.* 2023; 28 (3): 5386 (in Russ.). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5386>.
12. Life expectancy at birth in the subjects of the Russian Federation for 2022 (preliminary estimate). Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ozhid_life_pr_2022.xlsx (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
13. Population of the Russian Federation by gender and age. Available at: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
14. Decree of the Government of the RF of 29.12.2022 No. 2497 “On the Program of state guarantees of free medical care to citizens for 2023 and for the planning period of 2024 and 2025”. Available at: <https://base.garant.ru/406065459/> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
15. State Register of Medicines. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).
16. Sullivan P.W., Ghushchyan V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006; 26 (4): 410–20. <https://doi.org/10.1177/0272989X06290495>.
17. Sheinson D., Dang J., Shah A., et al. A cost-effectiveness framework for COVID-19 treatments for hospitalised patients in the United States.

Adv Ther. 2021; 38 (4): 1811–31. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01654-5>.

18. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguyen T. Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2011; 4 (1): 129 (in Russ.).

19. Teptsova T.S., Musina N.Z., Omelyanovsky V.V. Evaluation of the reference value of the incremental parameter “cost-effectiveness” for

Russian healthcare system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (4): 367–76 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071>.

20. Federal State Statistics Service. GDP per capita. Available at: <https://rosstat.gov.ru/statistics/accounts> (in Russ.) (accessed 20.02.2023).

21. Order of the Government of the RF of 15.09.2022 No. 2635-p. Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202209160030> (accessed 16.06.2023).

Сведения об авторах

Журавлева Марина Владимировна – д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), заместитель директора Центра клинической фармакологии ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; Scopus Author ID: 55878917900; РИНЦ SPIN-код: 6267-9901.

Чуланов Владимир Петрович – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>; Scopus Author ID: 7801665595; WoS ResearcherID: S-4708-2016; РИНЦ SPIN-код: 2336-4545.

Гагарина Юлия Вячеславовна – ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4459-3034>. E-mail: doc@pharmset.ru.

Шабалина Елена Александровна – ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6802-4602>; РИНЦ SPIN-код: 7451-0057.

About the authors

Marina V. Zhuravleva – Dr. Med. Sci., Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University; Deputy Director, Center for Clinical Pharmacology, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9198-8661>; Scopus Author ID: 55878917900; RSCI SPIN-code: 6267-9901.

Vladimir P. Chulanov – Dr. Med. Sci., Professor, Chair of Infectious Diseases, Sechenov University; Deputy Director for Research and Innovative Development, National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6303-9293>; Scopus Author ID: 7801665595; WoS ResearcherID: S-4708-2016; RSCI SPIN-code: 2336-4545.

Yulia V. Gagarina – Assistant Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4459-3034>. E-mail: doc@pharmset.ru.

Elena A. Shabalina – Assistant Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6802-4602>; RSCI SPIN-code: 7451-0057.