

Клинико-экономический анализ применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19

М.В. Журавлева^{1,2}, В.П. Чуланов^{1,3}, Ю.В. Гагарина^{✉1,3}, Е.А. Шабалина¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Анализ клинико-экономической эффективности препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с противопоказаниями к вакцинации.

Материалы и методы. Оценку клинико-экономической эффективности проводили с позиции системы здравоохранения для пациентов старше 12 лет, с массой тела более 40 кг, имеющих противопоказания к вакцинации, на основании результатов исследования III фазы PROVENT. Использовали метод клинко-экономического анализа «затраты–эффективность», рассчитывали количество лет жизни и количество лет жизни с поправкой на ее качество. Учитывали прямые медицинские затраты, ассоциированные с профилактикой COVID-19 и с последующей терапией инфицированных пациентов, а также затраты на реабилитацию и лечение постковидного синдрома. Результаты сравнивали с порогом готовности платить, рассчитанным согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения – 2,69 млн руб. в 2022 г.

Результаты. Доконтактная профилактика COVID-19 препаратом тиксагевимаб + цилгавимаб дает дополнительные 0,0287 года жизни, или 0,0247 года жизни с поправкой на качество. Стоимость одного добавленного года жизни оказалась равна 1,12 млн руб., а с учетом качества – 1,30 млн руб. Стоимость добавленного года жизни и добавленного года жизни с поправкой на качество оказались значительно ниже порога готовности платить.

Заключение. Доконтактная профилактика COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб является экономически целесообразной и может быть рекомендована для широкого применения в условиях российской системы здравоохранения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, тиксагевимаб + цилгавимаб, доконтактная профилактика, клинко-экономический анализ, затраты–эффективность, порог готовности платить

Для цитирования: Журавлева М.В., Чуланов В.П., Гагарина Ю.В., Шабалина Е.А. Клинико-экономический анализ применения комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19. Терапевтический архив. 2023;95(1):66–77. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202065

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

ORIGINAL ARTICLE

Pharmacoeconomic evaluation of the tixagevimaб and cilgavimaб combination using for pre-exposure prophylaxis of COVID-19

Marina V. Zhuravleva^{1,2}, Vladimir P. Chulanov^{✉1,3}, Julia V. Gagarina¹, Elena A. Shabalina¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia;

³National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate pharmacoeconomic feasibility using of the tixagevimaб and cilgavimaб combination for pre-exposure prophylaxis of COVID-19 in immunocompromised patients.

Materials and methods. Cost-effectiveness of tixagevimaб and cilgavimaб in persons ≥12 years old who weigh ≥40 kg and have either a history of allergy that prevents their vaccination against COVID-19 or moderate or immunocompromised was assessed based on PROVENT phase III study results. The quantity of life years or quality-adjusted life years gained was calculated. Direct medical cost associated with prophylaxis of COVID-19, treatment of infected patients and those experiencing long COVID post infection were assessed. Results were compared with wiliness-to-pay threshold, measured as tripled gross domestic product per capita and equal to 2.69 mln RUB in 2022.

Results. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 results in additional 0.0287 life years or 0.0247 quality-adjusted life years. The cost of additional life year gained is equal to 1.12 mln RUB, the cost of additional quality-adjusted life years is 1.30 mln RUB. Both costs of additional life year and cost of quality-adjusted life years appeared to be significantly less compared to wiliness-to-pay threshold.

Conclusion. Pre-exposure prophylaxis of COVID-19 with combination of tixagevimaб and cilgavimaб is economically feasible and may be recommended for wide use in Russian healthcare system.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, tixagevimaб and cilgavimaб, pharmacoeconomic analysis, pre-exposure prophylaxis, cost-effectiveness, wiliness-to-pay threshold

For citation: Zhuravleva MV, Chulanov VP, Gagarina JV, Shabalina EA. Pharmacoeconomic evaluation of the tixagevimaб and cilgavimaб combination using for pre-exposure prophylaxis of COVID-19. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(1):66–77. DOI: 10.26442/00403660.2023.01.202065

Информация об авторах / Information about the authors

✉Гагарина Юлия Вячеславовна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(915)205-34-53; e-mail: doc@pharmset.ru; ORCID: 0000-0002-4459-3034

✉Julia V. Gagarina. E-mail: doc@pharmset.ru; ORCID: 0000-0002-4459-3034

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции является вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерна высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению и в ряде клинических ситуаций – к смерти. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [1]. Увеличение степени поражения легочной ткани при COVID-19, а также сопутствующие заболевания влекут за собой повышение стоимости лечения [2].

Почти у 70% людей через 3–6 мес после первых симптомов инфекции SARS-CoV-2 наблюдается поражение одного или нескольких органов – постковидный синдром, клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции COVID-19, закончившейся клиническим выздоровлением и характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, иногда – психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов. Постковидный синдром существенным образом снижает качество жизни и увеличивает длительность периода нетрудоспособности [3]. В настоящее время четкие рекомендации по терапии данного состояния отсутствуют, поскольку нет полного понимания механизмов его развития. Однако уже сейчас становится ясно, что в терапии пациентов данной категории необходим мультидисциплинарный подход, включающий обследование, симптоматическую терапию и терапию сопутствующих заболеваний [4].

Основным методом специфической профилактики COVID-19 является вакцинация [5]. Однако существует группа пациентов, которым она противопоказана (временно или бессрочно) по ряду причин. Минздрав России утвердил перечень медицинских противопоказаний к вакцинации [6]. Так, острые инфекционные заболевания средней и тяжелой степени тяжести, обострение хронических заболеваний являются временными медицинскими противопоказаниями. Согласно перечню гиперчувствительность к веществам в составе вакцины против COVID-19, а также тяжелые аллергические реакции в анамнезе или тяжелые поствакцинальные осложнения (анафилактический шок, тяжелые генерализованные аллергические реакции, судорожный синдром, температура тела выше 40°C, гиперемия или отек в месте инъекции) являются бессрочными медицинскими противопоказаниями.

В перечень также внесен ряд медицинских противопоказаний в соответствии с инструкциями по медицинскому применению вакцин. Люди с такими противопоказаниями относятся к группе риска развития тяжелых осложнений новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома [6]. Помимо противопоказаний к вакцинации особый интерес представляют случаи недостаточного ответа на нее. Повышенный риск развития недостаточного ответа на активную иммунизацию отмечают у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ожирением, хронической болезнью почек, хроническим заболеванием печени, хронической обструктивной болезнью легких и у взрослых лиц старше 60 лет, пациентов с иммунодефицитом от умеренной до тяжелой степени при гемобластозах, при прохождении химиотерапии, трансплантации, на диализе, во время приема иммуносупрессантов, при первичных иммунодефицитах [7]. Данные категории пациентов также относятся к группе риска развития тяжелых осложнений COVID-19.

Лица с противопоказаниями к вакцинации имеют возможность пассивной иммунопрофилактики с помощью комбинаций моноклональных антител. Минздрав России одобрил препарат Эвушелд (тиксагевимаб + цилгавимаб) для доконтактной профилактики COVID-19 с января 2022 г. [8]. Препарат зарегистрирован в Российской Федерации 16.11.2022¹.

Эвушелд внесен во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 16 (18.08.2022) и рекомендован для доконтактной (предэкспозиционной) профилактики COVID-19 у взрослых и детей 12 лет и старше, с массой тела не менее 40 кг, которые не инфицированы SARS-CoV-2, не контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2, и имеют умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов, или терапии, или у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию против COVID-19, или вакцинация существующей вакциной от COVID-19 в соответствии с одобренным или утвержденным графиком не рекомендована им ввиду ранее перенесенной тяжелой нежелательной реакции (например, аллергической) на вакцину(ы) против COVID-19 и/или компонент(ы) вакцины.

Защитное действие после однократного введения комбинации моноклональных антител длительного действия (тиксагевимаб + цилгавимаб) для профилактики COVID-19 продолжается не менее 6 мес, в связи с чем препарат необходимо вводить повторно каждые 6 мес² [5].

Оценку эффективности и безопасности препарата Эвушелд (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) для

Журавлева Марина Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. Центра клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Чуланов Владимир Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зам. дир. по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ ФПИ. E-mail: vladimir.chulanov@rcvh.ru; ORCID: 0000-0001-6303-9293

Шабалина Елена Александровна – ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-6802-4602

Marina V. Zhuravleva. ORCID: 0000-0002-9198-8661

Vladimir P. Chulanov. ORCID: 0000-0001-6303-9293

Elena A. Shabalina. ORCID: 0000-0002-6802-4602

¹Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эвушелд®. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c39d7fb-f923-43ef-997b-ca2b70039103. Ссылка активна на 09.01.2023.

²Там же.

доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с противопоказаниями к вакцинации, сниженным иммунным статусом либо более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 проводили в клиническом исследовании III фазы PROVENT [9]. Относительный риск развития симптоматического заболевания (COVID-19) с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 (вирус, который вызывает заболевание COVID-19) в группе терапии препаратом Эвушелд в сравнении с плацебо через 6 мес после введения препарата снизился на 82,8% (95% доверительный интервал – ДИ 65,8; 91,4). Нежелательные явления зарегистрированы у 35% участников, принимавших препарат Эвушелд, и 34% участников, которые получали плацебо [9].

Цель исследования – провести анализ клиничко-экономической эффективности препарата тиксагевимаб + цилгавимаб для доконтактной профилактики COVID-19 у лиц с противопоказаниями к вакцинации.

Материалы и методы

В исследовании рассчитывали обусловленные применением комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб предотвращенные прямые медицинские затраты, а также предотвращенные потери в годах жизни (life years – LY) и годах жизни с поправкой на качество (quality adjusted life years – QALY), ассоциированные с активной фазой заболевания и постковидным синдромом. Использовали метод клиничко-экономического анализа «затраты–эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio – ICER), в котором критериями эффективности служили количество сохраненных LY и значение QALY. Результаты сравнивали с порогом готовности платить (ПГП).

В качестве целевой популяции согласно временным методическим рекомендациям и инструкции по медицинскому применению препарата тиксагевимаб + цилгавимаб рассматривали пациентов старше 12 лет, с массой тела более 40 кг, с противопоказаниями к вакцинации [5]. Все расчеты производили на одного пациента.

Оценка практики маршрутизации пациентов с COVID-19

Медицинская помощь пациентам с COVID-19 осуществляется в виде скорой, в том числе скорой специализированной, первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи, а также в амбулаторных условиях (на дому) [5]. Лечение в стационарных условиях осуществляется с помощью следующих специальных клиничко-статистических групп (КСГ): «Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровни 1–4)», st12.015–st12.18, в зависимости от течения заболевания [10, 11].

Упрощенная маршрутизация пациента с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания представлена на рис. 1.

Таблица 1. Расчет числа случаев заражения COVID-19 и распределения пациентов в зависимости от условий оказания медицинской помощи с 19.01.2022 по 18.07.2022 г.

Table 1. Calculation of the number of cases of COVID-19 infection and the distribution of patients depending on the conditions for providing medical care from 01/19/2022 to 07/18/2022

Параметр	Значение	Источник
Население РФ на 1.01.2022, абс.	145 478 097	[6]
Население РФ старше 12 лет на 1.01.2022, абс.	124 724 497	Расчетная величина
Число выявленных случаев заражения на 19.01.2022, абс.	10 899 411	[4]
Число выявленных случаев заражения на 18.07.2022, абс.	18 494 844	[4]

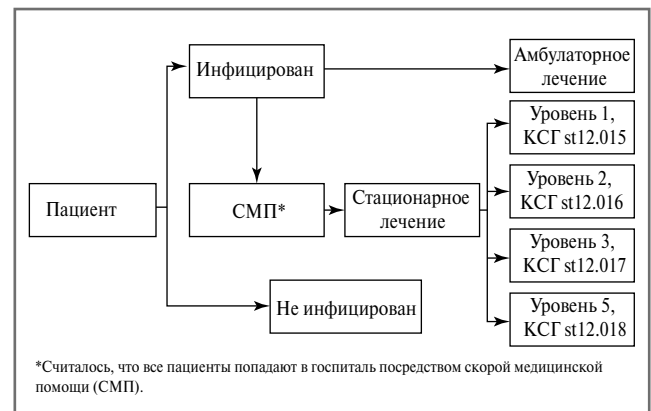


Рис. 1. Маршрутизация пациента с COVID-19 в зависимости от тяжести активной фазы заболевания.

Fig. 1. Routing of a patient with COVID-19 depending on the severity of the active phase of the disease.

Препарат необходимо вводить повторно каждые 6 мес [5], в связи с чем в работе анализировали заболеваемость и маршрутизацию пациентов с COVID-19 в РФ за 6 мес 2022 г. В качестве референтного временного отрезка выбран интервал с 19.01.2022 по 18.07.2022 в силу того, что данные по числу пациентов, поступивших в стационар, обнаружены только на официальном информационном сайте Стопкоронавирус.рф, причем начальная дата публикации – 19.01.2022 [12].

На 19.01.2022 в РФ зарегистрировали 10 899 411 случаев заражения COVID-19, к 18.07.2022 это число составило 18 494 844 [12]. Исходя из численности населения 124 724 497 человек старше 12 лет на 01.01.2022 [13], рассчитана средняя заболеваемость среди лиц старше 12 лет за 6 мес, составившая 5,70%. При этом за рассматриваемый промежуток времени госпитализировано 933 333 пациента [12]. Исключив долю госпитализированных детей до 12 лет, рассчитанную на основе средней частоты госпитализации в зависимости от возраста, рассчитана доля госпитализаций от выявленного числа случаев заражения среди населения старше 12 лет, за тот же период составившая 12,47% (табл. 1).

Для расчета распределения пациентов в зависимости от тяжести заболевания проанализирована понедельная заполняемость коечного фонда по городу Санкт-Петербург [14]. За 6 мес наблюдения, с ноября 2020 по май 2021 г., в среднем 24,70% пациентов находились в тяжелом состоянии, 70,67% – в состоянии средней степени тяжести и 4,63% – легкой степени тяжести. Проанализированы случаи с крайне тяжелой формой COVID-19 среди тяжелобольных из исследования Н.С. Матюшкова и соавт. [15],

Таблица 1. Расчет числа случаев заражения COVID-19 и распределения пациентов в зависимости от условий оказания медицинской помощи с 19.01.2022 по 18.07.2022 г. (Окончание)**Table 1. Calculation of the number of cases of COVID-19 infection and the distribution of patients depending on the conditions for providing medical care from 01/19/2022 to 07/18/2022 (End)**

Параметр	Значение	Источник
Число выявленных случаев заражения за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	7 595 433	
Доля детей до 12 лет, заболевших за 6 мес 2022 г. (с 19.01.2022 по 18.07.2022)*, %	6,39	
Число выявленных случаев заражения среди населения старше 12 лет за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	7 109 994	
Доля выявленных случаев заражения за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), %	5,70	
Количество госпитализаций за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	933 333	Расчетная величина
Доля детей до 12 лет, госпитализированных за 6 мес 2022 г. (с 19.01.2022 по 18.07.2022)**, %	5,03	
Количество госпитализаций пациентов старше 12 лет за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), абс.	886 424	
Доля пациентов старше 12 лет, госпитализированных за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), среди заболевших за тот же период, %	12,47	
Доля пациентов старше 12 лет, пролеченных амбулаторно за 6 мес (с 19.01.2022 по 18.07.2022), среди заболевших за тот же период, %	87,53	

*Согласно данным о средней заболеваемости в зависимости от возраста [34]; **согласно данным о средней госпитализации в зависимости от возраста [34].

согласно которому доля пациентов, получивших инвазивную (искусственную, с трахеостомой) вентиляцию легких (ИВЛ), среди тяжелобольных составила 76,9%. Распределение по степени тяжести заболевания представлено в **табл. 2.**

Клиническая эффективность комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб

М. Levin и соавт. [9] провели прямое сравнение эффективности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб с отсутствием профилактики у пациентов с хроническими заболеваниями и с повышенным риском заражения, у которых возможна неадекватная реакция на активную иммунизацию. Все добровольцы либо были 60 лет и старше и имели сопутствующие заболевания (ожирение, застойную сердечную недостаточность, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую болезнь почек, хронические заболевания печени, иммунодефицитное состояние или тяжелое или серьезное нежелательное явление в анамнезе после вакцинации одобренными препаратами), либо имели более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2.

Ранее добровольцы не должны были получать вакцину против COVID-19. Участникам давали однократную дозу препарата Эвушелд или плацебо. В исследование не включали пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в анамнезе или с положительным результатом анализа на антитела к SARS-CoV-2. В исследование включили 5197 человек, из которых 3441 получал препарат, и 1731 – плацебо. Для оценки основной конечной точки рассматривали случай COVID-19, если это было первое симптоматическое заболевание с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2, зарегистрированное после введения препарата и до наступления 183-го дня.

Применение препарата Эвушелд статистически значимо – 76,7% (95% ДИ 46; 90; $p < 0,001$) снижало частоту развития симптоматического заболевания (COVID-19) с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 в сравнении с плацебо. Через 6 мес последующего наблюдения относительный риск развития COVID-19 с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 в

Таблица 2. Распределение пациентов по тяжести заболевания в условиях стационара**Table 2. Distribution of patients according to the severity of the disease in a hospital setting**

Параметр	Значение, %	Источник
Доля больных с легкой формой	4,63	Расчетная величина на основании информационной справки по противодействию эпидемии COVID-19 в Санкт-Петербурге [14]
Доля больных со средней тяжестью	70,67	
Доля тяжелобольных	24,70	
Среди тяжелобольных доля пациентов, получивших ИВЛ	76,90	
Среди тяжелобольных доля пациентов, получивших неинвазивную вентиляцию легких	23,10	[15]
Доля больных, которым проведена неинвазивная вентиляция легких	5,71	Расчетная величина
Доля больных, которым проведена ИВЛ	19,00	

группе терапии препаратом Эвушелд в сравнении с плацебо снизился на 82,8% (95% ДИ 65,8; 91,4). Данное значение является показателем эффективности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики COVID-19, которую использовали в настоящем исследовании.

У пациентов, получивших препарат Эвушелд, не зарегистрировано тяжелых/критических форм COVID-19, пре-

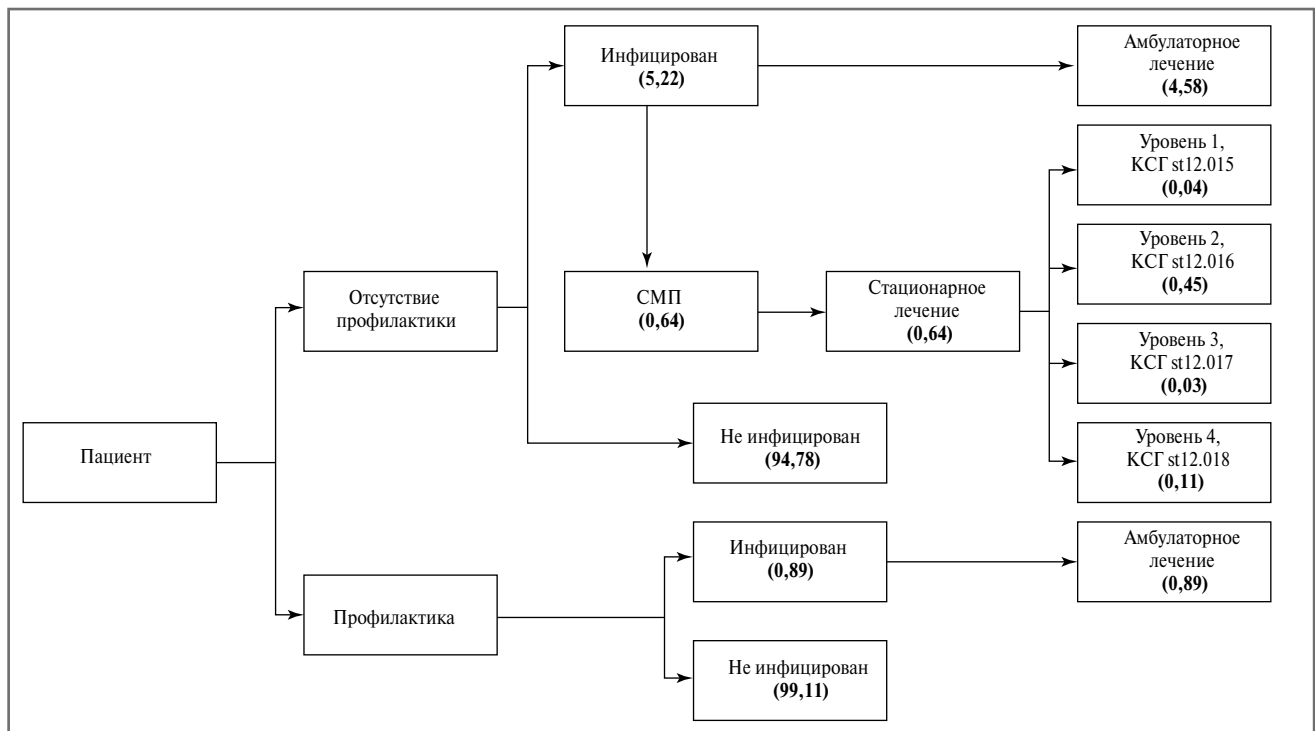


Рис. 2. Модель «дерево решений» для расчета затрат и исходов на этапе лечения активной фазы COVID-19, значения приведены в процентах.

Fig. 2. Decision Tree Model for Calculation of Costs and Outcomes in the Treatment of the active phase of COVID-19, percentage values.

бовавших госпитализации, а в группе плацебо отмечено 5 таких случаев. В связи с этим сделано допущение, что в случае проведения профилактики комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб все впоследствии заболевшие пациенты получали лечение амбулаторно.

Нежелательные явления зарегистрированы у 1221 (35%) участника, принимавшего препарат Эвушелд, и у 593 (34%) принимавших плацебо. Серьезные нежелательные явления отмечены у 50 (1%) добровольцев, получавших препарат Эвушелд, и у 23 (1%) пациентов, которые получали плацебо. Среди зарегистрированных нежелательных явлений большинство было легкими (73%) или умеренными (24%). Наиболее частыми являлись головная боль, кашель, усталость [9]. Таким образом, профиль безопасности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб сопоставим с таковым у плацебо и не рассматривался в работе.

Построение клинко-экономической модели

Заболелаемость COVID-19, распределение пациентов в зависимости от условий оказания медицинской помощи и распределение по степени тяжести COVID-19 в целевой популяции считались аналогичными показателям в общей популяции российских пациентов. Таким образом, приведенные данные о заболеваемости, тяжести течения COVID-19 у российских пациентов, а также эффективности комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики COVID-19 легли в основу разработанной модели для расчета затрат и исходов профилактики COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб, включающей в себя модель «дерево решений», примененную на этапе лечения активной фазы заболевания, и модель Маркова для расчета затрат и исходов после завершения активной фазы заболевания (постковидный синдром). Для целей настоящего исследования считалось, что активная фаза заболева-

ния, вызванного непосредственно COVID-19, заканчивается в момент закрытия больничного листа.

Исходя из доли госпитализированных пациентов и вероятности развития заболевания определенной тяжести (см. табл. 2), рассчитывалась вероятность госпитализации по соответствующим КСГ [10]. Считалось, что в случае проведения профилактики доля впоследствии заболевших равна 0, так как в рандомизированном контролируемом исследовании PROVENT не зарегистрировано тяжелых форм COVID-19, требовавших госпитализации [9]. Вероятность госпитализации и амбулаторного лечения в случае профилактики COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб и в отсутствие таковой приведены в табл. 3. Для расчета затрат и исходов на этапе лечения активной фазы COVID-19 разработана модель «дерево решений» (рис. 2).

Исходом COVID-19 в любом из состояний, отличных от «не инфицирован», могло быть выздоровление (не требуется дополнительная медицинская помощь), постковидный синдром (требуется дополнительная медицинская помощь) или смерть. Для расчета затрат и исходов при применении комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб после завершения активной фазы заболевания (на этапе постковидного синдрома) разработана модель Маркова (рис. 3). Исходными для ее построения служили данные о вероятности инфицирования и тяжести течения заболевания согласно результатам модели «дерево решений». Пациент входил в цикл Маркова из любого конечного состояния модели «дерево решений».

Временной горизонт моделирования составил 24,5 года, шаг в цикле Маркова – 6 мес. Выбор длительности моделирования обусловлен средним возрастом целевой популяции 45,7 года, рассчитанным на основании данных государственной статистики [16], а также ожидаемой продолжительностью жизни в РФ 70,1 года по данным на 2021 г. [17].

Таблица 3. Вероятность лечения COVID-19 в амбулаторных и госпитальных условиях в зависимости от наличия или отсутствия профилактики COVID-19

Table 3. Probability of COVID-19 treatment in outpatient and inpatient depends on presence and absence of COVID-19 prevention

	Профилактика комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб, %	Отсутствие профилактики, %
Доля инфицированных	0,89	5,22
Доля госпитализированных пациентов	0,00	0,64
Госпитализация, уровень 1 (КСГ st12.015)	0,00	0,04
Госпитализация, уровень 2 (КСГ st12.016)	0,00	0,45
Госпитализация, уровень 3 (КСГ st12.017)	0,00	0,03
Госпитализация, уровень 4 (КСГ st12.018)	0,00	0,11
Доля пациентов, получивших лечение амбулаторно	0,89	4,58

Согласно исследованию М. Taquet и соавт. доля пациентов с постковидным синдромом, получивших амбулаторное лечение (вероятность развития постковидного синдрома), составила 54,5%, среди госпитализированных и не получивших интенсивную терапию – 64%, среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии – 73% [18]. Вероятность перехода из состояния «постковидный синдром» к состоянию «выздоровление» на промежутке в 6 мес рассчитывали на основании исследования L. Huang и соавт. [19]. Предполагалось, что вероятность выздоровления пациентов, получивших амбулаторное лечение, равна вероятности выздоровления госпитализированных с легкой тяжестью заболевания (табл. 4).

Для расчета доли пациентов, получивших реабилитацию, использовали данные администрации г. Санкт-Петербурга: общее число получивших реабилитацию в стационарных условиях и амбулаторно составило 3600 и 7 800 соответственно, при этом число госпитализированных за этот же период было 105 670 [14]. Исходя из допущения, что реабилитацию пациенты получали только после госпитализации, расчетная доля получивших реабилитацию в стационаре среди ранее госпитализированных составила 3,40%, а 7,38% получили реабилитацию в амбулаторных условиях. Предполагалось, что реабилитацию пациенты получали в течение 1-го цикла модели Маркова.

Расчет затрат, ассоциированных с профилактикой COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб

Рассчитывались прямые медицинские затраты, ассоциированные как с профилактикой COVID-19, так и с последующей терапией инфицированных пациентов в

Таблица 4. Вероятность развития постковидного синдрома в зависимости от тяжести заболевания и вероятности выздоровления от постковидного синдрома в течение 6 мес

Table 4. The probability of post-COVID-19 syndrome development depending on the severity of the disease and the probability of recovery from post-COVID-19 syndrome within 6 months

Условия оказания медицинской помощи пациентам с активной фазой COVID-19	Доля пациентов, у которых развился постковидный синдром [18], %	Вероятность выздоровления от постковидного синдрома в течение 6 мес [19]
Амбулаторно	54,5	0,3091
Стационар, уровень 1		0,3091
Стационар, уровень 2	64,0	0,2553
Стационар, уровень 3		
Стационар, уровень 4	73,0	0,3772

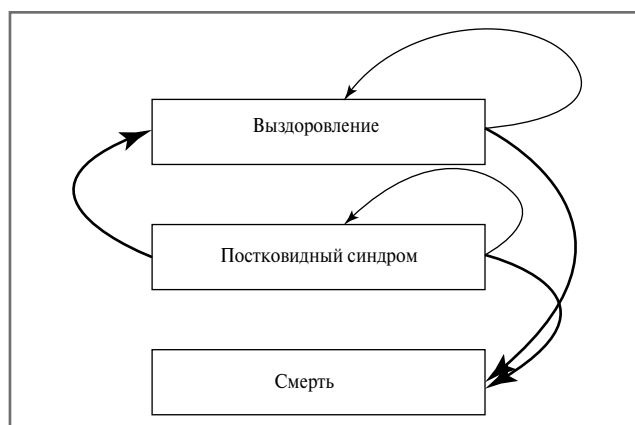


Рис. 3. Модель Маркова для расчета затрат и исходов после завершения активной фазы COVID-19.

Fig. 3. Markov model for calculation of costs and outcomes after the end of the active phase of COVID-19

амбулаторных и стационарных условиях, а также затраты на реабилитацию и лечение постковидного синдрома. Для расчета затрат на профилактику комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб использована цена 28 тыс. руб. за одну упаковку препарата Эвушелд, раствор для внутримышечного введения (150 мг/1,5 мл тиксагевимаба + 150 мг/1,5 мл цилгавимаба), представленная компанией-производителем. Согласно инструкции по медицинскому применению комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб для профилактики COVID-19 рекомендуемая доза препарата составляет 150 мг + 150 мг (1 упаковка), препарат применяют 1 раз в 6 мес [5].

В зависимости от преобладающих циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 возможно введение 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба двумя отдельными последовательными инъекциями. Режим с более высокой дозировкой лекарственного препарата использовался для оценки в дополнительном сценарии. Таким образом, с уче-

Таблица 5. Затраты на лекарственную терапию COVID-19 в стационарных условиях**Table 5. Calculation of costs for inpatient COVID-19 drug therapy**

Название КСГ	КСГ	Коэффициент затратоемкости	Тариф, руб.
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 1)	st12.015	2,87	73 472,72
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 2)	st12.016	4,96	126 977,24
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 3)	st12.017	7,40	189 441,85
Коронавирусная инфекция COVID-19 (уровень 4)	st12.018	12,07	308 995,02

Таблица 6. Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях**Table 6. Calculation of costs for outpatient COVID-19 drug therapy**

Международное непатентованное название	Количество действующего вещества	Медианная стоимость, руб.	Медианная стоимость курса терапии, руб.	Оптовая отпускная стоимость с НДС за курс, руб.
Фавипиравир	200 мг	100,00	8 000,00	9 711,68
Молнупиравир	200 мг	145,00	5 800,00	7 040,96
Умифеновир	200 мг	35,28	1 058,25	1 284,67
Интерферон α	1000 МЕ	3,39	169,56	205,84
Парацетамол	500 мг	0,63	12,61	15,31
Будесонид	100 мкг	1,69	338,65	411,11

том 10% налога на добавленную стоимость (НДС), 10,36% средневзвешенной оптовой надбавки [20] и статистических данных о численности населения в регионах РФ в 2021 г. [13] затраты на профилактику COVID-19 комбинацией тиксагемимаб + цилгавимаб составили 33 990,86 руб. за 6 мес.

Предполагалось, что все госпитализированные пациенты попадали в стационар через скорую медицинскую помощь (СМП), при этом всем им дважды проводили компьютерную томографию – при поступлении и выписке из стационара [5]. Величина затрат в стационарных условиях в зависимости от степени тяжести заболевания (см. табл. 3) [3, 9] представлена в табл. 5, при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,65, который отражает минимально возможное значение базовой ставки в субъектах РФ.

При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях считалось, что пациент дважды посетит врача – при постановке диагноза и при выписке. Затраты на медицинскую помощь рассчитывали, исходя из вероятности оказания услуги и средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи и согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г. и на плановый период 2023 и 2024 г. [21]:

- На 1 обращение за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях в связи с заболеваниями – 1599,8 руб.
- На 1 случай госпитализации в медицинские организации (их структурные подразделения), оказывающие медицинскую помощь в стационарных условиях, за счет средств обязательного медицинского страхования – 39 385 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,65).
- На 1 случай лечения в условиях дневных стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования – 23 885,9 руб. (при расчете применяли корректирующий коэффициент 0,5).
- На 1 вызов СМП за счет средств обязательного медицинского страхования – 2713,4 руб.
- На проведение компьютерной томографии – 2542 руб.

Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях. Согласно «Временным методическим рекомендациям профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 16 в амбулаторных условиях предполагается использовать следующие схемы лечения: парацетамол, интерферон α и один из препаратов (фавипиравир, молнупиравир, умифеновир или комбинацию нирматрелвир + ритонавир, а если температура превышает 38°C, к ним добавляется будесонид) [5]. Для определения курсовой стоимости лечения каждым препаратом использовали цены Государственного реестра лекарственных средств [22].

Рассчитывали медианную стоимость одной единицы действующего вещества. Далее, исходя из наиболее распространенного согласно данным Государственного реестра лекарственных средств количества единиц действующего вещества в одной упаковке и из невозможности деления упаковок при амбулаторном лечении, рассчитывали медианную курсовую стоимость данного препарата. Комбинацию нирматрелвир + ритонавир исключили из исследования, так как она не входила в перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов на 01.10.2022. Предполагалось, что фавипиравир, молнупиравир и умифеновир назначались в равных долях, а будесонид добавлялся в 1/2 случаев. Таким образом, затраты на лекарственную терапию для 1 пациента в амбулаторных условиях составили 6439,14 руб. Расчет затрат на лекарственную терапию COVID-19 в амбулаторных условиях с учетом 10% НДС и 10,36% средневзвешенной оптовой надбавки представлен в табл. 6.

Расчет затрат на терапию постковидного синдрома. Предположительно, все пациенты, испытывающие постковидный синдром, посещают терапевта по поводу заболевания 1 раз в 2 мес. Затраты на реабилитацию рассчитывали, исходя из средних нормативов финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи [21]. Затраты на реабилитацию в дневном и круглосуточном стационарах принимали равными средним затратам по соответствующим КСГ (применяли корректирующий коэффициент 0,65 для круглосуточного стационара и 0,6 для дневного). Величина затрат на

Таблица 7. Расчет затрат на терапию постковидного синдрома**Table 7.** Calculation of costs for the treatment of post-Covid syndrome

Наименование КСГ	Номер КСГ	Средняя величина затрат, руб.
Медицинская реабилитация после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (3–5 баллов по шкале реабилитационной маршрутизации)	st37.021-023	41 301,74
Медицинская реабилитация после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 (2–3 балла по шкале реабилитационной маршрутизации)	ds37.015-016	17 197,85
Обращение за первичной медико-санитарной помощью в амбулаторных условиях в связи с заболеваниями	–	1599,8

реабилитацию в круглосуточном и дневном стационарах представлена в **табл. 7**.

Расчет количества сохраненных лет жизни

LY рассчитывали, исходя из вероятности наступления смерти в зависимости от тяжести течения заболевания и согласно данным исследования R. Ohsfeldt и соавт. [23]. Для этого рассчитывали потери в QALY во время активной фазы заболевания как произведение средней продолжительности активной фазы заболевания согласно исследованиям M. Tenforde и соавт. [24] в случае амбулаторного лечения, J. Beigel и соавт. [25] в случае госпитализации и соответствующей тяжести заболевания потери в качестве жизни [27]; **табл. 8**.

Вероятность смерти в течение 1-го цикла модели Маркова рассчитывали на основании таблиц смертности в РФ за 2014 г. [28], при этом учитывали, что в течение 5 лет после выписки среди пациентов, получивших лечение в отделении интенсивной терапии, наблюдалась более высокая смертность (отношение рисков 1,33; 95% ДИ 1,22–1,46; $p < 0,001$) [29].

Для оценки QALY в каждом цикле модели Маркова рассчитывали качество жизни пациентов в зависимости от возраста на основании данных исследования P. Sullivan и соавт. [30]. Строили линейную аппроксимацию качества жизни в зависимости от возраста. Принимали во внимание, что с 1 по 5-й год после выписки из отделения интенсивной терапии качество жизни снижалось на 0,13, 0,067, 0,062, 0,026, 0,024 соответственно [31].

ICER, инкрементальный показатель приращения затрат на каждую дополнительную единицу эффективности, рассчитывается по формуле:

$$ICER = (DC1 - DC2) / (Ef1 - Ef2),$$

где DC1 и DC2 – прямые затраты, ассоциированные с 1 и 2-м терапевтическими вмешательствами, Ef1 и Ef2 – эффективность 1 и 2-го методов терапии.

Для оценки результата исследования с помощью инкрементальных показателей применяется ППП. Эта величина показывает, сколько общество готово заплатить для

Таблица 8. Вероятность наступления смерти и потери в QALY в период активной фазы заболевания в зависимости от тяжести заболевания**Table 8.** The probability of death and loss in QALYs during the active phase of the disease, depending on the severity of the disease

Условия оказания медицинской помощи пациентам с активной фазой COVID-19	Средняя длительность заболевания, дней [24–26]	Потери в качестве жизни во время активной фазы заболевания [27]	Потери QALY во время активной фазы заболевания*	Вероятность смертельного исхода, % [23]
Амбулаторно	11,0	0,19	0,006	0,0
Стационар, уровень 1	17,0	0,49	0,023	4,6
Стационар, уровень 2	19,0	0,49	0,026	7,6
Стационар, уровень 3	21,0	0,69	0,040	25,8
Стационар, уровень 4	28,0	0,79	0,061	60,6

*Расчетная величина.

достижения определенного эффекта, который может выражаться в единицах эффективности, характерных для конкретной патологии, или показателей полезности. Согласно рекомендациям комиссии Всемирной организации здравоохранения по макроэкономике показатель ППП считали равным трем валовым внутренним продуктам в пересчете на душу населения [32].

Результаты

Средние затраты на лечение при COVID-19 на всех этапах заболевания в зависимости от наличия или отсутствия профилактики комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с противопоказаниями к вакцинации приведены в **табл. 9**.

Затраты на лечение при COVID-19 у пациентов, имевших противопоказания к вакцинации и получивших профилактику комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб, составили 75,58 руб. и оказались намного ниже затрат на терапию COVID-19 в случае отсутствия профилактики: 1518,15 руб., прежде всего за счет более низкой вероятности заражения, а также более легкого течения заболевания у иммунизированных пациентов и, в частности, отсутствия необходимости в их госпитализации. Однако относительно высокие затраты на профилактику комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб (33 990,86 руб.) превышают затраты, необходимые для лечения COVID-19 с учетом вероятности заражения, и требуют оценки экономической целесообразности данной комбинации моноклональных антител в условиях российской системы здравоохранения.

Профилактика комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб уменьшает вероятность инфицирования COVID-19, снижает тяжесть течения заболевания и, как следствие, способствует улучшению качества жизни. LY и QALY в зависимости от наличия или отсутствия профилактики представлены в **табл. 10**.

Таблица 9. Затраты на лечение при COVID-19 в зависимости от применения профилактики**Table 9. COVID-19 Treatment Costs by prevention application**

Событие	Тиксагевимаб + цилгавимаб		Отсутствие профилактики	
	Вероятность события, %	Величина затрат, руб.	Вероятность события, %	Величина затрат, руб.
<i>Затраты на профилактику</i>				
Тиксагевимаб + цилгавимаб	100,00	33 990,86	–	–
<i>Лечение в амбулаторных условиях</i>				
Лекарственная терапия	0,97	62,40	4,99	321,30
Посещение врача	1,94	13,18	9,98	67,84
Общие затраты		75,58		389,15
<i>Лечение в стационарных условиях</i>				
Всего госпитализаций	0,00	–	0,71	
Вызов СМП	0,00	0,00	0,71	20,50
Компьютерная томография	0,00	0,00	1,42	36,13
Стационар, уровень 1	0,00	0,00	0,03	24,17
Стационар, уровень 2	0,00	0,00	0,50	637,74
Стационар, уровень 3	0,00	0,00	0,09	168,02
Стационар, уровень 4	0,00	0,00	0,14	417,16
Общие затраты		0,00		1303,73
<i>Лечение постковидного синдрома</i>				
Медицинская реабилитация в стационаре	0,00	0,00	0,02	10,00
Медицинская реабилитация амбулаторно	0,00	0,00	0,05	9,02
После амбулаторного лечения	0,97	29,45	4,99	151,66
После лечения в стационаре 1-го уровня	0,00	0,00	0,03	1,11
После лечения в стационаре 2-го уровня	0,00	0,00	0,50	20,44
После лечения в стационаре 3-го уровня	0,00	0,00	0,09	2,09
После лечения в стационаре 4-го уровня	0,00	0,00	0,14	1,69
Общие затраты		29,45		196,01
Общие затраты на лечение и профилактику COVID-19		34 095,90		1 888,89

Таблица 10. LY и QALY в зависимости от наличия или отсутствия профилактики**Table 10. LY and QALY depending on the presence or absence of prevention application**

Условия оказания медицинской помощи пациентам с активной фазой COVID-19	Тиксагевимаб + цилгавимаб		Отсутствие профилактики	
	LY	QALY	LY	QALY
Амбулаторно	0,2095	0,1759	1,0787	0,9055
Стационар, уровень 1	–	–	0,0068	0,0057
Стационар, уровень 2	–	–	0,1003	0,0841
Стационар, уровень 3	–	–	0,0064	0,0054
Стационар, уровень 4	–	–	0,0114	0,0094
Не инфицированы	21,4090	17,9771	20,3862	17,1182
Итого	21,6185	18,1530	21,5898	18,1283

Результаты говорят о том, что профилактика COVID-19 у пациентов с противопоказаниями к вакцинации дает дополнительные 0,0287 года жизни или 0,0247 – с поправкой на качество.

Для оценки экономической целесообразности профилактики COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилга-

вимаб рассчитывали инкрементальный показатель ICER стоимости одного года жизни и одного года жизни с поправкой на качество (табл. 11).

Стоимость одного добавленного года жизни оказалась равна 1,12 млн руб., а с учетом качества – 1,30 млн руб. Порог готовности платить согласно рекомендациям Всемир-

Таблица 11. Результаты расчета ICER на одного пациента**Table 11. Results of ICER calculation per patient**

Вмешательство	Величина затрат, руб.	LY	Стоимость одного года жизни, руб.	QALY	Стоимость одного года жизни с поправкой на качество, руб.
Профилактика комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб	34 095,90	21,6185	1 119 434,62	18,1530	1 305 361,01
Отсутствие профилактики	1 888,89	21,5898		18,1283	

ной организации здравоохранения [32] составляет трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения, и в 2021 г. в РФ он равнялся 2,69 млн руб. [33]. Стоимости добавленного года жизни и добавленного года жизни с поправкой на качество оказались ниже ППП. В дополнительном сценарии рассчитывали ICER для режима комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб в дозировке 300 мг + 300 мг, и он составил 2,30 млн руб. за один дополнительный год жизни и 2,68 млн. руб. за один дополнительный год жизни с поправкой на качество, что также ниже ППП.

Таким образом, доконтактная профилактика COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб у пациентов с противопоказаниями к вакцинации является экономически целесообразной и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Обсуждение

Приблизительно от 2 до 3% населения по-прежнему подвержены риску тяжелой и смертельной формы COVID-19, несмотря на наличие эффективных и безопасных вакцин. На данный момент не существует альтернативного способа профилактики COVID-19 для пациентов с противопоказаниями к вакцинации, сниженным иммунным статусом либо более высоким риском инфицирования SARS-CoV-2. Комбинация тиксагевимаб + цилгавимаб – единственный препарат, сочетающий моноклональные антитела длительного действия для немедленной и устойчивой профилактики тяжелой формы COVID-19 у людей с высоким риском заражения SARS-CoV-2.

В качестве основных ограничений исследования следует отметить, что, во-первых, модель клинических исходов не учитывала риск повторных заражений COVID-19, что обусловлено существенно ограниченными возможностями прогнозирования эпидемического процесса COVID-19, вероятности и времени появления новых штаммов, их характеристик, таких как заразительности и патогенности. Во-вторых, в качестве исходных параметров для создания модели в случае отсутствия опубликованных отечественных источников данных использованы зарубежные.

Эффективность и безопасность комбинации тиксагевимаб + цилгавимаб в профилактике COVID-19 оценивали в РКИ, в результате которого препарат продемонстрировал значительное снижение риска симптоматического течения заболевания у пациентов с COVID-19 по сравнению с отсутствием профилактики при 6-месячном наблюдении. Результаты РКИ также подтверждаются данными реальной клинической практики в Израиле, США и Франции, в том числе в отношении нового штамма COVID-19 Омикрона [35–37].

Заключение

Доконтактная профилактика COVID-19 комбинацией тиксагевимаб + цилгавимаб является экономически целесообразной и может быть рекомендована для применения в условиях российской системы здравоохранения.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
ИВЛ – инвазивная (искусственная, с трахеостомой) вентиляция легких
КСГ – клинико-статистические группы
ППП – порог готовности платить

ICER – Incremental cost-effectiveness ratio, метод клинко-экономического анализа «затраты–эффективность»

LY – life years, количество сохраненных лет жизни

QALY – quality adjusted life years, количество сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошицин В.Л., и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2630 [Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus

(COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2630 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630

2. Жидкова Е.А., Шабуров Р.И., Черемушкин С.В., и др. Экономические аспекты лечения COVID-19 в условиях стационара. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*.

- 2021;10(3):41-8 [Zhidkova EA, Shaburov RI, Cheremushkin SV, et al. Economic aspects of COVID-19 treatment in a hospital setting. *Infezionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye (Infectious Diseases: News, Opinions, Training)*. 2021;10(3):41-8 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2021-10-3-41-48
3. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021;7-8:3-96 [Recommendations for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with post-covid syndrome on an outpatient basis. Ed. prof. Vorobieva PA. *Problems of standardization in health care*. 2021;7-8:3-96 (in Russian)]. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096
 4. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869-75. DOI:10.1016/j.dsx.2021.04.007
 5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (18.08.2022 г.) [Temporary guideline on Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Version 16, 08/18/2022 (in Russian)].
 6. Приказ №8н от 13.01.2022 «Об утверждении перечня медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок против новой коронавирусной инфекции COVID-19», зарегистрирован Минюстом России 17 января 2022 г. [Order 8n of 13.01.2022 «On approval of the list of medical contraindications to conduct preventive vaccinations against new coronavirus infection COVID-19», registered by the Ministry of Justice of Russia on 17 January 2022 (in Russian)].
 7. Dooling K. Evidence to recommendation framework: an additional dose of mRNA COVID-19 vaccine following a primary series in immunocompromised people. 2021. Available at: <https://bit.ly/2Uqyq3H>. Accessed: 09.01.2023.
 8. Реестр решений об обращении ЛПД во время пандемии. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/PandemicPermissions.aspx?IdStatement=&DateBegin=&DateEnd=&Status=0&InNumber=&ClaimId=&StatDateBegin=&StatDateEnd=&Org=&TorgName=%d0%ad%0%b2%d1%83%d1%88%d0%b5%d0%bb%d0%b4&MNN=&DrugForm=&Dosage=&DeliveryNumber=&All=0&PageSize=17&order=dt&orderType=desc&pagenum=1>. Ссылка активна на 09.01.2023 [Register of decisions on drug circulation during pandemic. Available at <https://grls.rosminzdrav.ru/PandemicPermissions.aspx?IdStatement=&DateBegin=&DateEnd=&Status=0&InNumber=&ClaimId=&StatDateBegin=&StatDateEnd=&Org=&TorgName=%d0%ad%0%b2%d1%83%d1%88%d0%b5%d0%bb%d0%b4&MNN=&DrugForm=&Dosage=&DeliveryNumber=&All=0&PageSize=17&order=dt&orderType=desc&pagenum=1>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 9. Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (tixagevimab-cilgavimab) for prevention of COVID-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-200. DOI:10.1056/NEJMoa2116620
 10. Обновленная расшифровка клинико-статистических групп заболеваний с учетом особенностей оказания медицинской помощи, определенных Приказом № 344н 20 мая 2022 г. Режим доступа: <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Decoding of clinical and statistical groups of diseases, taking into account the specifics of the provision of medical care, update determined by Order No. 344n May 20, 2022. Available at <https://www.ffoms.gov.ru/documents/the-orders-oms/>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 11. Письмо Минздрава России от 04.02.2022 N 11-7/И/2-1631 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования», утв. Минздравом России N 11-7/И/2-1619, ФФОМС N 00-10-26-2-06/750 02.02.2022 [Letter of the Ministry of Health of Russia dated 04.02.2022 N 11-7 / I / 2-1631 "On guidelines on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance" (together with "Methodological recommendations on methods of paying for medical care at the expense of compulsory medical insurance", approved by the Ministry of Health of Russia N 11-7/И/2-1619, ФФОМС N 00-10-26-2-06/750 02.02.2022 (in Russian)].
 12. Официальная информация о коронавирусе в России. Режим доступа: <https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Official information about coronavirus in Russia. Available at <https://xn--80aesfpebagmflbc0a.xn--p1ai/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 13. Численность постоянного населения на 1 января 2021 года. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: <https://showdata.gks.ru/report/278928/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Resident population as of January 1, 2021. Federal State Statistics Service. Available at <https://showdata.gks.ru/report/278928/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 14. Информационная справка по противодействию эпидемии COVID-19 в Санкт-Петербурге на 01.05.2021, включая итоги за апрель. Режим доступа: <https://www.gov.spb.ru/press/government/213164/> Ссылка активна на 09.01.2023 [Information note on countering the COVID-19 epidemic in St. Petersburg as of 05/01/2021, including the results for April. Available at <https://www.gov.spb.ru/press/government/213164/> Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 15. Матюшков Н.С., Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., и др. Респираторная поддержка у пациентов с COVID-19. Опыт инфекционного госпиталя в коммунарке: одноцентровое ретроспективное исследование. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2021;3:47-60 [Matiushkov NS, Tyurin IN, Avdeikin SN, et al. Respiratory support in COVID-19 patients in Kommunarka hospital: a single-centered, retrospective study. *Annals of Critical Care*. 2021;3:47-60 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2021-3-47-60
 16. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту. Режим доступа: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Ссылка активна на 09.01.2023 [The population of Russian Federation by sex and age. Available at <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13284>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 17. Ожидаемая продолжительность жизни при рождении по субъектам Российской Федерации за 2021 год (предварительные оценка). Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ozhid_life_pr_2021.xlsx. Ссылка активна на 09.01.2023 [Life expectancy at birth by constituent entities of the Russian Federation for 2021 (preliminary estimate). Available at https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/ozhid_life_pr_2021.xlsx. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 18. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021;18(9):e1003773. DOI:10.1371/journal.pmed.1003773
 19. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-58. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01755-4
 20. Информация о принятых субъектами Российской Федерации решений по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о субъектах Российской Федерации, не принявших такие решения по состоянию на 12 июля 2022 года. Режим доступа: <https://fas.gov.ru/documents/687916>. Ссылка активна на 09.01.2023 [Information on the decisions taken by the constituent entities of the Russian Federation to change the maximum wholesale and retail mark-ups to the actual selling prices set by drug manufacturers for drugs included in the Vital and Essential Drugs List, as well as on the constituent entities of the Russian Federation that have not made such decisions as of July 12, 2022 of the year. Available at <https://fas.gov.ru/documents/687916>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 21. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. №2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» [Decree of the Government of the Russian Federation of December 28, 2021 №2505 "On the Program of State Guaranties of Free Provision of Medical Care to Citizens for 2021 and planning period of 2022 and 2023" (in Russian)].
 22. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Ссылка активна на 09.01.2023 [The State Register of medicines. Available at <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
 23. Ohsfeldt RL, Choong CK, Mc Collam PL, et al. Inpatient Hospital Costs for COVID-19 Patients in the United States. *Adv Ther*. 2021;38(11):5557-95. DOI:10.1007/s12325-021-01887-4
 24. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States,

- March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993-8. DOI:10.15585/mmwr.mm6930e1
25. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI:10.1056/NEJMoa2007764
26. Institute for Clinical and Economic Review. Special Assessment: COVID-19 – Modeling Analysis Plan 11/22/21. Available at: https://icer.org/wp-content/uploads/2021/08/ICER_COVID_19_Draft_Evidence_Report_020322.pdf. Accessed: 09.01.2023.
27. Campbell JD, Whittington MD. Alternative Pricing Models for Remdesivir and Other Potential Treatments for COVID-19; Updated Report. Available at: https://collections.nlm.nih.gov/master/borndig/101769591/ICER-COVID_Revised_Report_20200624.pdf. Accessed: 09.01.2023.
28. Таблицы смертности в РФ за 2014 год. Режим доступа: <https://www.mortality.org/Country/Country?cntr=RUS>. Ссылка активна на 09.01.2023 [Tables of Mortality in Russian Federation. Available at Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
29. Lone NI, Gillies MA, Haddow C, et al. Five-Year Mortality and Hospital Costs Associated with Surviving Intensive Care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(2):198-208. DOI:10.1164/rccm.201511-2234OC
30. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making.* 2006;26(4):410-20. DOI:10.1177/0272989X06290495
31. Sheinson D, Dang J, Shah A, et al. Cost-Effectiveness Framework for COVID-19 Treatments for Hospitalised Patients in the United States. *Adv Ther.* 2021;38(4):1811-31. DOI:10.1007/s12325-021-01654-5
32. 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 [Yagudina R, Kulikov A, Nguyen T. Place of threshold willingness-to-pay of russia among those of other european countries and cis countries. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2011;4(1):129 (in Russian)].
33. Валовой внутренний продукт на душу населения. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP_na_dushu_s1995.xls. Ссылка активна на 09.01.2023 [Gross domestic product per capita. Available at https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/VVP_na_dushu_s1995.xls. Accessed: 09.01.2023 (in Russian)].
34. Карпова Л.С., Столяров К.А., Поповцева Н.М., и др. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2022;21(2):4-16 [Karpova LS, Stolyarov KA, Popovtseva NM, et al. Comparison of the First Three Waves of the COVID-19 Pandemic in Russia in 2020–21. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(2):4-16 (in Russian)]. DOI:10.31631/2073-3046-2022-21-2-4-16
35. Young-Xu Y, Epstein L, Marconi VC, et al. Tixagevimab/cilgavimab for prevention of COVID-19 during the Omicron surge: retrospective analysis of national VA electronic data. Preprint. *medRxiv.* 2022. DOI:10.1101/2022.05.28.22275716
36. Kertes J, David SSB, Engel-Zohar N, et al. Association Between AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) Administration and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection, Hospitalization, and Mortality. *Clin Infect Dis.* 2022;ciac625. DOI:10.1093/cid/ciac625
37. Nguyen Y, Flahault A, Chavarot N, et al. Pre-exposure prophylaxis with tixagevimab and cilgavimab (Evusheld) for COVID-19 among 1112 severely immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(12):1654.e1-4. DOI:10.1016/j.cmi.2022.07.015

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.01.2023



OMNIDOCTOR.RU