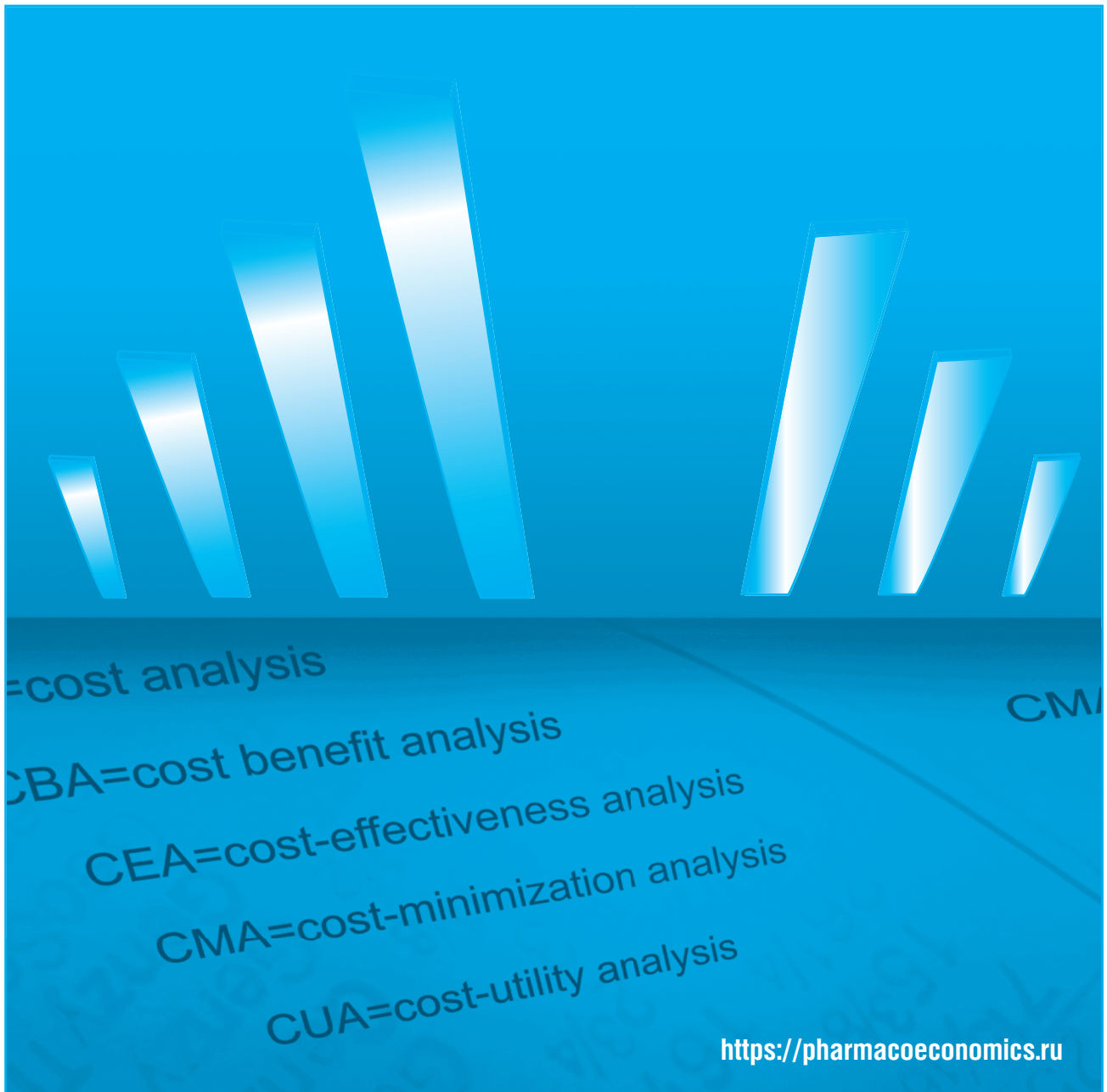


ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <https://www.pharmacoeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию об издании можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 3

№3

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.210>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Эффективность применения алектиниба в сравнении с лорлатинибом у пациентов с ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого: фармакоэкономическое исследование

А.С. Колбин^{1,2}, Ю.М. Гомон^{1,3}, М.А. Проскурин², Ю.Е. Балыкина²

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Университетская наб., д. 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия)

³ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница Святого Великомученика Георгия» (Северный пр-т, д. 1, Санкт-Петербург 194354, Россия)

Для контактов: Алексей Сергеевич Колбин, e-mail: alex.kolbin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинико-экономическую эффективность применения алектиниба в сравнении с лорлатинибом у взрослых пациентов с распространенным положительным на киназу анапластической лимфомы (англ. anaplastic lymphoma kinase, ALK) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ).

Материал и методы. При расчетах учтены прямые затраты системы здравоохранения: стоимость лекарственной терапии, выявления и купирования нежелательных явлений, паллиативной помощи. Построена марковская модель, состоящая из трех состояний пациента («жив без прогрессии», «жив с прогрессией», «смерть»), вероятности нахождения в каждом из которых получены по данным ранее проведенных клинических исследований. Ввиду равной эффективности стратегий в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости применен анализ минимизации затрат.

Результаты. Суммарные затраты в расчете на 1 пациента при использовании лорлатиниба были на 40,63% выше затрат при применении алектиниба (12 551 770 и 7 451 522 руб. соответственно). При этом разница преимущественно определялась различиями в стоимости таргетной терапии: в группе алектиниба затраты на лекарственную терапию в расчете на 1 пациента составили 6 646 247 руб., в группе лорлатиниба – 11 922 814 руб., что на 44% выше.

Заключение. Применение алектиниба в терапии пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ оправданно не только с клинической, но и с экономической точки зрения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Немелкоклеточный рак легкого, НМРЛ, таргетная терапия, алектиниб, лорлатиниб, клинико-экономический анализ, анализ минимизации затрат.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 20.08.2023. В доработанном виде: 26.09.2023. Принята к печати: 29.09.2023. Опубликована: 30.09.2023.

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

Колбин А.С., Гомон Ю.М., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Эффективность применения алектиниба в сравнении с лорлатинибом у пациентов с ALK-положительным немелкоклеточным раком легкого: фармакоэкономическое исследование. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (3): 412–421. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.210>.

Efficacy of alectinib in comparison with lorlatinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: pharmacoeconomic study

A.S. Kolbin^{1,2}, Yu.M. Gomon^{1,3}, M.A. Proskurin², Yu.E. Balykina²

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

² Saint Petersburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia)

³ Saint George City Hospital (1 Severnyy Ave., Saint Petersburg 194354, Russia)

Corresponding author: Aleksey S. Kolbin, e-mail: alex.kolbin@gmail.com

SUMMARY

Objective: to evaluate the clinical and economic effectiveness of alectinib in comparison with lorlatinib in adult patients with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. The calculations included the direct costs of the healthcare system: the costs of drug therapy, detecting and relieving adverse events, palliative care. A Markov model consisting of three patient states (“alive without progression”, “alive with progression”, “death”) was constructed, the probabilities of which were obtained from previously conducted clinical studies. Due to the equivalence of strategies regarding overall and non-progressive survival, the cost minimization analysis was applied.

Results. The total costs per 1 patient when using lorlatinib were 40.63% higher than for alectinib (12,551,770 and 7,451,522 rubles, respectively). At the same time, the difference was mainly determined by different costs of targeted therapy: in the alectinib group, the cost of drug therapy per 1 patient amounted to 6,646,247 rubles, in lorlatinib group – to 11,922,814 rubles (44% higher).

Conclusion. The use of alectinib in the treatment of patients with ALK-positive NSCLC is justified not only from clinical, but also from an economic point of view.

KEYWORDS

Non-small cell lung cancer, NSCLC, targeted therapy, alectinib, lorlatinib, pharmacoeconomic analysis, cost minimization analysis.

ARTICLE INFORMATION

Received: 20.08.2023. **Revision received:** 26.09.2023. **Accepted:** 29.09.2023. **Published:** 30.09.2023.

Conflict of interests

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

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Kolbin A.S., Gomon Yu.M., Proskurin M.A., Balykina Yu.E. Efficacy of alectinib in comparison with lorlatinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: pharmacoeconomic study. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (3): 412–421 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.210>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Согласно данным статистического наблюдения в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения в России ведущими по-прежнему остаются опухоли трахеи, бронхов и легкого (16,4%) [1]. Абсолютное число впервые установленных случаев рака трахеи, бронхов и легкого в 2021 г. среди мужчин составило 43 555 (64 случая на 100 тыс. населения), среди женщин – 12 773 (16 случаев на 100 тыс. населения).

Один из основных методов лечения рака легкого – хирургический [2]. У пациентов с IV стадией заболевания рекомендуется проводить противоопухолевую лекарственную терапию. Прогрессу в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) способствовало улучшение понимания патогенных геномных изменений, разработка новых лекарственных препаратов из группы блокаторов иммунных контрольных точек и использование биомаркеров для идентификации пациентов, наиболее вероятно реагирующих на указанную терапию [3, 4]. Понимание молекулярно-генетических изменений при НМРЛ привело к разработке препаратов, таргетно воздействующих на драйверные мутации, что значительно улучшило исходы терапии.

В настоящее время выделено несколько биомаркеров, которые помогают определить подгруппу пациентов с драйверными мутациями. Это киназа анапластической лимфомы (англ. anaplastic lymphoma kinase, ALK), транслокация гена *ROS1*, мутация в гене, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) (18–21-й экзоны), активирующие мутации V600E в гене *BRAF*. При их выявлении рекомендовано проведение таргетной терапии [2].

Было обнаружено, что слияния генов, приводящие к сверхэкспрессии белка ALK, происходят примерно у 5% людей с метастатическим НМРЛ [3]. Кризотиниб стал первым ингибитором тирозинкиназ, эффективным в отношении опухолевого ответа у пациентов с ALK-положительным НМРЛ. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения (алектиниб, церитиниб, бригатиниб) обладают более мощным и специфичным действием ингибирования киназ и могут быть эффективны у пациентов с резистентностью к кризотинибу. Недавно появился лорлатиниб – ингибитор тирозинкиназ ALK третьего поколения.

Согласно российским клиническим рекомендациям при выявлении ALK-положительного НМРЛ в качестве первой линии терапии показано проведение терапии одним из ингибиторов тирозинкиназ

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Прогрессу в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) способствовали улучшение понимания патогенных геномных изменений, разработка новых лекарственных препаратов из группы блокаторов иммунных контрольных точек и использование биомаркеров
- ▶ Согласно рекомендациям RUSSCO при выявлении транслокации ALK в качестве первой линии лечения НМРЛ может быть рекомендован один из ингибиторов тирозинкиназ (алектиниб, лорлатиниб, церитиниб, бригатиниб или кризотиниб)

Что нового дает статья?

- ▶ Проведена оценка клинико-экономической эффективности применения алектиниба в сравнении с лорлатинибом у взрослых пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ
- ▶ При горизонте моделирования 30 мес суммарные затраты в расчете на 1 пациента при применении лорлатиниба оказались на 40,63% выше затрат при использовании алектиниба
- ▶ Разница преимущественно определялась различиями в стоимости самой таргетной терапии: затраты на терапию алектинибом были на 44% ниже затрат на терапию лорлатинибом

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ С учетом равной эффективности стратегий в отношении общей и беспродвинутой выживаемости применение алектиниба у пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ является экономически оправданным

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ Progress in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) was facilitated by improved understanding of pathogenic genomic changes, the development of new drugs from the group of immune checkpoint blockers and the use of biomarkers
- ▶ According to RUSSCO recommendations, when detecting ALK translocation tyrosine kinase inhibitors may be recommended as the first line of treatment for NSCLC (alectinib, lorlatinib, ceritinib, brigatinib or crizotinib)

What are the new findings?

- ▶ The clinical and economic effectiveness of alectinib in comparison with lorlatinib in adult patients with ALK-positive NSCLC was assessed
- ▶ With a modeling horizon of 30 months, the total costs per 1 patient when using lorlatinib were 40.63% higher than the costs when using alectinib
- ▶ The difference was mainly determined by differences in the cost of targeted therapy itself: the cost of alectinib therapy was 44% lower than the cost of lorlatinib therapy

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

- ▶ Taking into account the equal effectiveness of strategies for overall and non-progressive survival, the use of alectinib in patients with advanced ALK-positive NSCLC is economically justified

второго или первого поколения (алектиниб, церитиниб или кризотиниб). Лечение проводится до клинического прогрессирования или развития непереносимой токсичности [2]. При прогрессировании на фоне терапии кризотинибом и как минимум еще одним ингибитором ALK рекомендуется третья линия таргетной терапии – применение лорлатиниба [2]. В соответствии с рекомендациями RUSSCO при выявлении транслокации ALK в качестве первой линии лечения НМРЛ может быть назначен любой из ингибиторов тирозинкиназ (алектиниб, лорлатиниб, церитиниб, бригатиниб или кризотиниб) [5].

Цель – оценить клинико-экономическую эффективность применения алектиниба в сравнении с лорлатинибом у взрослых пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Эффективность альтернативных стратегий / Effectiveness of alternative strategies

Прямых сравнительных исследований эффективности алектиниба и лорлатиниба не проводилось. Тем не менее в непрямом сравнении K. Ando et al. (2021 г.) было продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между лорлатинибом и алектинибом в отношении как беспродвинутой выживаемости (отношение угроз (ОУ) 0,742; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,466–1,180), так и общей выживаемости (ОУ 1,180; 95% ДИ 0,590–2,354) [6].

Ввиду равной эффективности сравниваемых стратегий в отношении показателей выживаемости в качестве метода оценки экономической эффективности выбран анализ минимизации затрат. Учитывая длительность наблюдения пациентов в регистрационных рандомизированных клинических испытаниях (РКИ), горизонт моделирования составил 30 мес [6].

Расчет затрат / Cost calculation

При расчетах учтены прямые затраты системы здравоохранения (позиция плательщика «Система здравоохранения»): стоимость лекарственной терапии, выявления и купирования нежелательных явлений (НЯ), паллиативной помощи.

Проведение терапии алектинибом и лорлатинибом не требует госпитализации пациентов и осуществляется в амбулаторных условиях. Расчет затрат на лекарственную терапию приведен в **таблице 1**.

При расчете затрат на выявление и купирование НЯ принимали во внимание сведения о безопасности, представленные в инструкциях по медицинскому применению лорлатиниба и алектиниба [8, 9]. Для НЯ 1–2 степеней учитывали стоимость амбулаторного ведения пациентов для выявления НЯ и наблюдения в случае развития НЯ, для НЯ 3–5 степеней – стоимость стационарного ведения пациентов.

Стоимость амбулаторного ведения пациентов рассчитана исходя из нормативов затрат, представленных в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год (ПГГ): стоимость 1 обращения с профилактическими целями составляет 520,20 руб., в связи с заболеванием – 1508,50 руб. [10].

Расчет стоимости случая (СС) госпитализации в стационар согласно методическим рекомендациям Федерального фонда обязательного медицинского страхования [11] осуществляется по формуле:

$$CC = НФЗ \times КЗ \times ПК \times КД,$$

где НФЗ – норматив финансовых затрат; КЗ – коэффициент относительной затратноемкости; ПК – поправочные коэффициенты; КД – коэффициент дифференциации. НФЗ, установленный ПГГ

Таблица 1. Расчет стоимости лекарственной терапии распространенного ALK-положительного немелкоклеточного рака легкого [7]**Table 1.** Calculation of the cost of pharmacotherapy for advanced ALK-positive non-small cell lung cancer [7]

МНН / INN	Форма выпуска / Presentation	Стоимость упаковки*, руб. / Cost per package*, rub	Суточная дозировка, мг / Daily dose, mg	Стоимость в сутки*, руб. / Cost per day*, rub.
Алектиниб / Alectinib	Капсулы 150 мг № 224 / Capsules 150 mg, N224	240 231	1200	8 579,68
			900	6 434,76
Лорлатиниб / Lorlatinib	Таблетки 100 мг № 30 / Tablets 100 mg, N30	392 640	100	13 088,00
	Таблетки 25 мг № 90 / Tablets 25 mg, N90	396 547	75	13 218,23

Примечание. ALK (англ. anaplastic lymphoma kinase) – киназа анапластической лимфомы; МНН – международное непатентованное наименование. * С учетом налога на добавленную стоимость и торговой надбавки.

Note. ALK – anaplastic lymphoma kinase; INN – international nonproprietary name. * Including value added tax and trade markup.

в 2023 г., составляет для круглосуточного стационара 39 951,50 руб. [10]. ПК и КД при проведении расчетов были приняты равными 1.

При расчетах стоимости выявления и купирования НЯ ввиду наличия только данных о доле каждого вида НЯ в общей структуре, в т.ч. доле серьезных НЯ, сделан ряд допущений:

– не учитывали возможность развития нескольких НЯ в одном цикле (алгоритм расчета построен исходя из правила «1 цикл – 1 НЯ»);

– учитывали, что НЯ 1–2 степеней требуют снижения дозы на 1 ступень, НЯ 3–5 степеней – отмены лекарственного средства (ЛС) на 1 мес с последующим возобновлением терапии в сниженной на 1 ступень дозе;

– считали, что при возобновлении терапии в сниженной дозе НЯ не рецидивирует.

Сведения о безопасности лорлатиниба и алектиниба приведены в соответствии с данными РКИ ALEX [12] и CROWN [13], а также на основании данных, содержащихся в инструкциях по медицинскому применению ЛС [8, 9] (табл. 2–5).

Установленный уровень ежегодного дисконтирования затрат составил 10%.

Клинико-экономическая модель / Clinical and economic model

С целью проведения расчетов стоимости терапии на всем горизонте моделирования построена марковская модель, учитывающая три состояния пациента: «жив без прогрессии», «жив с прогрессией» и «смерть» (рис. 1). Расчет вероятности пребывания в каждом из состояний основан на результатах РКИ ALEX [12] и CROWN [13], оценивавших общую и безрецидивную выживаемость на фоне применения альтернативных стратегий.

В расчетах учитывали, что пациент в состоянии «жив без прогрессии» получает терапию одной из альтернатив. С целью унификации схем ведения пациента после прогрессирования заболевания или возникновения НЯ, требующих отмены терапии, сделано допущение, что пациент получает паллиативную помощь весь период наблюдения до смерти.

Согласно ПГГ стоимость паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях (включая койки паллиативной медицинской помощи и койки сестринского ухода) составляет 2764,70 руб. в день [10].

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Проведен анализ чувствительности результатов исследования к изменению ключевого параметра модели – стоимости лекарственной терапии с отклонением их значений на $\pm 25\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Расчет затрат / Cost calculation

На рисунке 2 представлены суммарные затраты на лечение с применением ЛС сравнения в расчете на 1 пациента. Как видно, при горизонте моделирования 30 мес суммарные затраты на лечение 1 пациента при применении лорлатиниба были на 40,63% выше затрат при использовании алектиниба (12 551 770 и 7 451 522 руб. соответственно). При этом разница преимущественно определялась различиями в стоимости самой таргетной терапии: в группе алектиниба затраты на нее составили 6 646 247 руб. в расчете на 1 пациента, в группе лорлатиниба – 11 922 814 руб., что на 44% выше.

Разница в затратах на выявление и купирование НЯ у 1 пациента между алектинибом и лорлатинибом оказалась минимальной и составила 8% (4065 и 4410 руб. соответственно). Что касается паллиативной помощи, то затраты на ее проведение были на 28% выше при терапии алектинибом (801 210 руб. против 624 546 руб.).

Анализ минимизации затрат / Cost minimization analysis

Результаты проведенного анализа минимизации затрат представлены в таблице 6.

Разница затрат на 1 пациента для алектиниба в сравнении со стратегией лорлатиниба составила 5 100 247 руб. Таким образом, в соответствии с вычисленным показателем анализа минимизации затрат использование алектиниба дешевле применения лорлатиниба на 40,63%.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

С целью проверки результатов исследования в условиях изменения входных параметров был выполнен вероятностный анализ чувствительности путем многократного изменения значений стоимости ЛС. Результаты представлены на рисунке 3.

Продемонстрировано, что при многократном изменении стоимости ЛС стратегия применения алектиниба остается менее затратной по сравнению со стратегией сравнения. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

Проведенный клинико-экономический анализ показал экономическую эффективность использования алектиниба у пациентов

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений (НЯ), стоимость выявления и купирования НЯ 1–2-й степеней на фоне приема лорлатиниба

Table 2. The rate of adverse events (AEs), the cost of detecting and relieving of 1–2 degree AEs during taking lorlatinib

НЯ / AEs	Частота развития, % / Rate of development, %	Кратность мероприятий выявления и контроля / Multiplicity of identification and control measures	Стоимость 1 обращения в целях выявления и контроля, руб. / The cost of 1 appeal for detection and control, rub.	Тактика ведения / Management tactics
Анемия / Anemia	10,8	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	520,20 – контроль (до возникновения случая), 1508,50 – в связи с возникновением случая / 520.20 – control (before case occurrence), 1508.50 – in connection with case occurrence	Снижение дозы до 75 мг/сут // Dose reduction to 75 mg/day
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	67,8			Прежняя доза / Previous dose
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	50,5			
Повышение уровня липазы / Increased lipase levels	5,1			
Повышение уровня амилазы / Increased amylase levels	7,1			
Гипергликемия / Hyperglycemia	6,0			
Снижение настроения / Mood decline	21,0	Однократно при возникновении / Once in case of occurrence	1508,50	Снижение дозы до 75 мг/сут // Dose reduction to 75 mg/day
Когнитивные нарушения / Cognitive disorders	26,8			
Периферическая нейропатия / Peripheral neuropathy	45,1			
Головная боль / Headache	17,3			
Нарушения речи / Speech disorders	9,5			
Нарушение зрения / Vision disorders	15,0			
Диарея / Diarrhea	21,7			
Запор / Constipation	15,9			
Тошнота / Nausea	17,6			
Сыпь / Rash	13,9			
Артралгия / Arthralgia	24,0			
Миалгия / Myalgia	19,3			
Отек / Edema	52,2			
Повышенная утомляемость / Increased fatigue	27,4			
Психотические нарушения (галлюцинации) / Psychotic disorders (hallucinations)	6,8			
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	6,9	Снижение дозы до 75 мг/сут // Dose reduction to 75 mg/day		
Пневмонит / Pneumonitis	0,4	Ежемесячно / Monthly	520,20 – контроль (до возникновения случая), 1508,50 – в связи с возникновением случая / 520.20 – control (before case occurrence), 1508.50 – in connection with case occurrence	Отмена на 1 мес с возобновлением в дозе до 75 мг/сут // Cancellation for 1 month with resumption at a dose of 75 mg/day
Удлинение интервала P–R на ЭКГ / Prolonged P–R interval on ECG	0,7			Снижение дозы до 75 мг/сут // Dose reduction to 75 mg/day

Примечание. ЭКГ – электрокардиография; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

Note. ECG – electrocardiography; CT – computed tomography.

Таблица 3. Частота развития нежелательных явлений (НЯ), стоимость выявления и купирования НЯ 3–4 степеней на фоне приема лорлатиниба
Table 3. The rate of adverse events (AEs), the cost of detecting and relieving of 3–4 degree AEs during taking lorlatinib

НЯ / AEs	Частота развития, % / Rate of development, %	Кратность мероприятий выявления и контроля / Multiplicity of identification and control measures	Стоимость 1 обращения в целях выявления и контроля, руб. / The cost of 1 appeal for detection and control, rub.	Тактика ведения / Management tactics	КСГ / DRG	КЗ / СІС
Анемия / Anemia	5,1	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	520,20 – контроль (до возникновения случая), 1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Отмена на 1 мес с возобновлением в дозе 75 мг/сут // Cancellation for 1 month with resumption at a dose of 75 mg/day	st05.001	0,94
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	16,6	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	16,6	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Повышение уровня липазы / Increased lipase levels	8,8	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Повышение уровня амилазы / Increased amylase levels	3,1	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Гипергликемия / Hyperglycemia	3,2	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	st35.001	1,02
Психотические нарушения (галлюцинации) / Psychotic disorders (hallucinations)	1,0	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Когнитивные нарушения / Cognitive disorders	2,0	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Периферическая нейропатия / Peripheral neuropathy	2,7	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	st15.007	1,02
Диарея / Diarrhea	1,0	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	st27.004	0,59
Тошнота / Nausea	0,7	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	st27.001	0,74
Сыпь / Rash	0,3	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Артралгия / Arthralgia	0,7	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Отек / Edema	2,4	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Снижение настроения / Mood decline	1,7	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Головная боль / Headache	0,7	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Нарушения речи / Speech disorders	0,3	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Нарушения зрения / Vision disorders	0,3	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Повышенная утомляемость / Increased fatigue	0,7	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Прежняя доза / Previous dose	–	–
Пневмонит / Pneumonitis	1,0	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Снижение дозы до 75 мг/сут // Dose reduction to 75 mg/day	st23.001	0,85
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	6,1	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	1508,50 – в связи с возникновением случая / 520,20 – control (before case occurrence), 1508,50 – in connection with case occurrence	Отмена на 1 мес с последующим возобновлением в дозе 75 мг/сут // Cancellation for 1 month with resumption at a dose of 75 mg/day	st27.005	0,70

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа; КЗ – коэффициент затратности; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки.

Note. DRG – disease-related group; СІС – cost intensity coefficient; КТ – computed tomography.

Таблица 4. Частота развития нежелательных явлений (НЯ), стоимость выявления и купирования НЯ 1–2 степеней на фоне приема алектиниба**Table 4.** The rate of adverse events (AEs), the cost of detecting and relieving of 1–2 degree AEs during taking alectinib

НЯ / AEs	Частота развития, % / Rate of development, %	Кратность мероприятий выявления и контроля / Multiplicity of identification and control measures	Стоимость 1 обращения в целях выявления и контроля, руб. / The cost of 1 appeal for detection and control, rub.	Тактика ведения / Management tactics
Анемия / Anemia	17	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	520,20 – контроль (до возникновения случая), 1508,50 – в связи с возникновением случая / 520.20 – control (before case occurrence), 1508.50 – in connection with case occurrence	Снижение дозы до 450 мг 2 раза в сутки / Dose reduction to 450 mg twice a day
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	36			
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	30			
Повышение уровня АЛТ / Increased ALT level	10			
Повышение уровня АСТ / Increased AST level	8			
Снижение настроения / Mood decline	15	Однократно при возникновении / Once in case of occurrence	1508,50	
Периферическая нейропатия / Peripheral neuropathy	21			
Диарея / Diarrhea	13			
Рвота / Emesis	8			
Тошнота / Nausea	9			
Отек / Edema	34			
Повышенная утомляемость / Increased fatigue	12			

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Note. ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.

Таблица 5. Частота развития нежелательных явлений (НЯ), стоимость выявления и купирования НЯ 3–5 степеней на фоне приема алектиниба**Table 5.** The rate of adverse events (AEs), the cost of detecting and relieving 3–5 degree AEs during taking alectinib

НЯ / AEs	Частота развития (%) / Rate of development, %	Кратность мероприятий выявления и контроля / Multiplicity of identification and control measures	Стоимость 1 обращения в целях выявления и контроля, руб. / The cost of 1 appeal for detection and control, rub.	Тактика ведения / Management tactics	КСГ / DRG	КЗ / CIC
Анемия / Anemia	3,0	0, 2, 4, 8 нед, затем 1 раз в 3 мес / 0, 2, 4, 8 weeks, then 1 time in 3 months	520,20 – контроль (до возникновения случая), 1508,50 – в связи с возникновением случая / 520.20 – control (before case occurrence), 1508.50 – in connection with case occurrence	Отмена на 1 мес с возобновлением в дозе 450 мг 2 раза в сутки // Cancellation for 1 month with resumption at a dose of 450 twice a day	st05.001	0,94
Гиперхолестеринемия / Hypercholesterolemia	16,0				–	–
Гипертриглицеридемия / Hypertriglyceridemia	20,0				–	–
Повышение уровня АЛТ / Increased ALT level	3,0				st04.003	0,86
Повышение уровня АСТ / Increased AST level	2,0				–	–
Снижение настроения / Mood decline	1,0	Однократно при возникновении / Once in case of occurrence	1508,50		–	–
Периферическая нейропатия / Peripheral neuropathy	2,0				st15.007	1,02
Диарея / Diarrhea	1,0				st27.004	0,59
Рвота / Emesis	0,7				st27.001	0,74
Тошнота / Nausea	0,7				st27.001	0,74
Отек / Edema	4,0				–	–
Повышенная утомляемость / Increased fatigue	1,0			–	–	

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа; КЗ – коэффициент затратоемкости; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Note. DRG – disease-related group; CIC – cost intensity coefficient; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase.



Рисунок 1. Марковская модель пациента с положительным на киназу анапластической лимфомы (англ. anaplastic lymphoma kinase, ALK) немелкоклеточным раком легкого

Figure 1. Markov model of a patient with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive non-small cell lung cancer

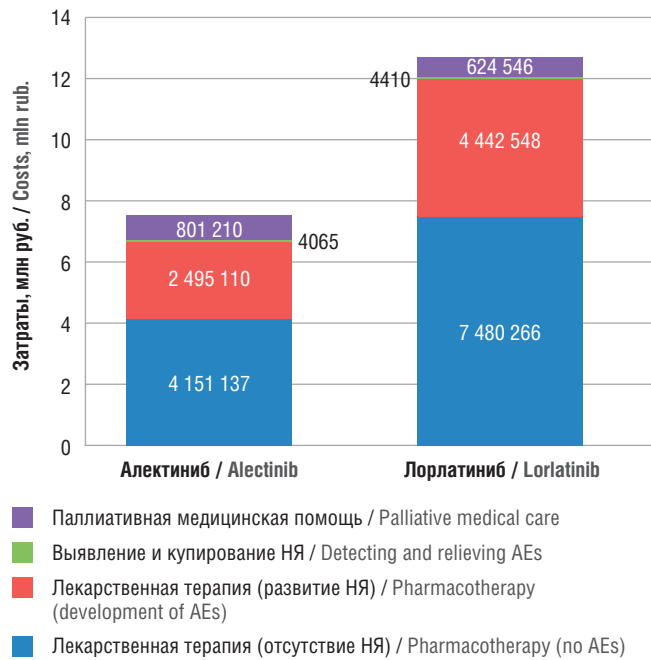


Рисунок 2. Суммарные затраты на лечение алектинибом и лорлатинибом в расчете на 1 пациента за 30 мес.

НЯ – нежелательные явления

Figure 2. Cumulative alectinib and lorlatinib treatment costs per patient over 30 months. AEs – adverse events

Таблица 6. Результаты анализа минимизации затрат

Table 6. Results of cost minimization analysis

МНН / INN	Суммарные затраты, руб. / Total costs, rub.	Показатель минимизации затрат на 1 пациента, руб. / Cost minimization indicator per 1 patient, rub.	
		Алектиниб / Alectinib	Лорлатиниб / Lorlatinib
Алектиниб / Alectinib	7 451 522	–	–5 100 247
Лорлатиниб / Lorlatinib	12 551 770	5 100 247	–

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Note. INN – international nonproprietary name.

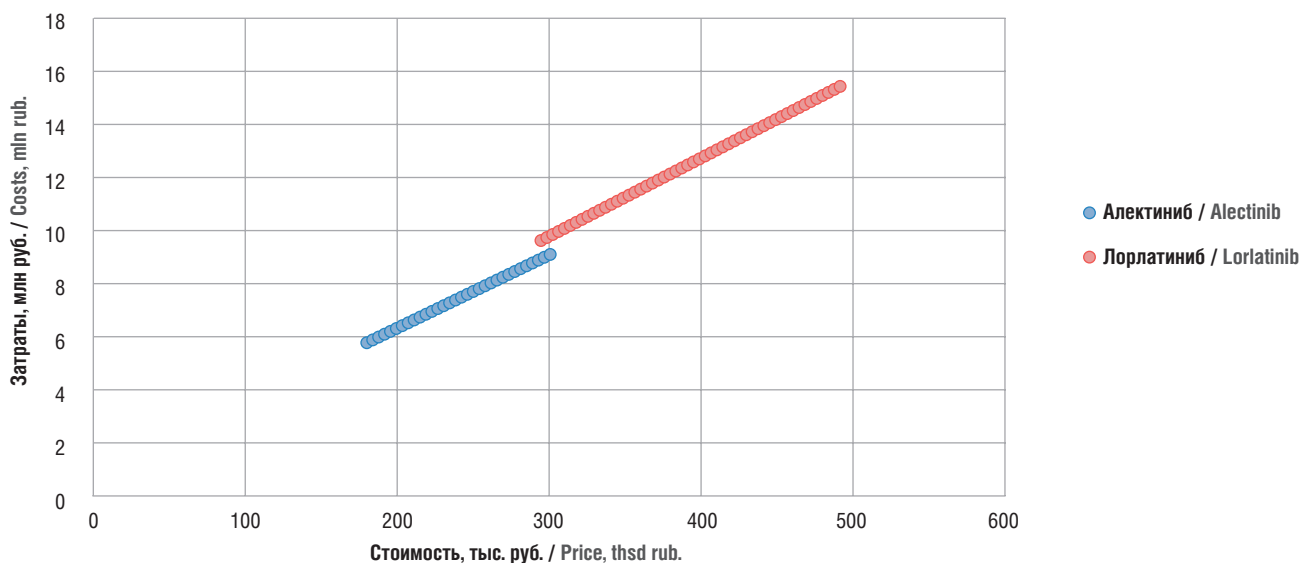


Рисунок 3. Соотношение суммарных затрат для стратегий сравнения при изменении их стоимости (горизонт моделирования 30 мес)

Figure 3. Ratio of total costs for compared strategies as their costs change (modeling horizon 30 months)

с ALK-положительным НМРЛ. Преимущественно разница в затратах между альтернативными стратегиями определялась различиями в стоимости самих ЛС. В то же время необходимость внесения допущений при проведении расчетов (прежде всего, касающихся оценки затрат на выявление и купирование НЯ) неизбежно влияет на точность полученных результатов, обусловленную различиями в профилях безопасности сравниваемых стратегий.

В метаанализе К. Ando et al. (2021 г.) продемонстрирован более благоприятный профиль безопасности алектиниба в сравнении с лорлатинибом: отношение рисков развития НЯ 3-й степени тяжести на фоне применения альтернативных стратегий составило 1,918 в пользу алектиниба (95% ДИ 1,486–2,475) [6]. Согласно данным РКИ CROWN [11] при назначении лорлатиниба или алектиниба НЯ, приводящие к прерыванию лечения или снижению дозы, зарегистрированы у 49% и 21% пациентов соответственно, в то время как по данным РКИ ALEX [12] подобные показатели составили 19% и 16% соответственно. При этом серьезные НЯ, в т.ч. требующие госпитализации пациента или приводящие

к продлению случая госпитализации, также развивались чаще на фоне терапии лорлатинибом (34% против 28%).

Для более точной оценки затрат в связи с развитием НЯ, вероятно, требуется проведение исследований с другими методологическими подходами, например исследований реальной клинической практики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Таким образом, при горизонте моделирования 30 мес суммарные затраты в расчете на 1 пациента при применении лорлатиниба оказались на 40,63% выше затрат при использовании алектиниба. Разница преимущественно определялась различиями в стоимости самой целевой терапии: затраты на терапию алектинибом были на 44% ниже затрат на терапию лорлатинибом.

С учетом равной эффективности стратегий в отношении общей и беспрогрессивной выживаемости применение алектиниба у пациентов с распространенным ALK-положительным НМРЛ является экономически оправданным.

ЛИТЕРАТУРА:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022: 252 с.
- Злокачественное новообразование бронхов и легкого. *Клинические рекомендации*. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4 (дата обращения 30.08.2023).
- Arbour K.C., Riely G.J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA*. 2019; 322 (8): 764–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11058>.
- Jordan E.J., Kim H.R., Arcila M.E., et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov*. 2017; 7 (6): 596–609. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1337>.
- Лактионов К.К., Артамонова Е.В., Бредер В.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12 (3s2-1): 41–59. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.
- Ando K., Manabe R., Kishino Y., et al. Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK-rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: a systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (15): 3704. <https://doi.org/10.3390/cancers13153704>.
- Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения 30.08.2023).

REFERENCES:

- Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (Eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: Herzen Moscow Research Oncological Institute – branch of National Medical Research Center of Radiology; 2022: 252 pp. (in Russ.).
- Malignant neoplasm of bronchi and lung. *Clinical guidelines*. 2022. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/30_4 (in Russ.) (accessed 30.08.2023).
- Arbour K.C., Riely G.J. Systemic therapy for locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer: a review. *JAMA*. 2019; 322 (8): 764–74. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11058>.
- Jordan E.J., Kim H.R., Arcila M.E., et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov*. 2017; 7 (6): 596–609. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1337>.
- Laktionov K.K., Artamonova E.V., Breder V.V., et al. Practical

- Инструкция по медицинскому применению препарата Лорвиква®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65a7f3ed-650d-4ce9-9d7d-1444a0147690 (дата обращения 30.08.2023).
- Инструкция по медицинскому применению препарата Алеценза®. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85023a03-a0a7-4e27-9af6-f3102e10ac80 (дата обращения 30.08.2023).
- 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 30.08.2023).
- Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Министерством здравоохранения РФ и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 02.02.2022, №№ 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (дата обращения 30.08.2023).
- Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017; 377 (9): 829–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
- Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383 (21): 2018–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.

guidelines for the drug treatment of non-small cell lung cancer. *Malignant Tumours*. 2022; 12(3s2-1): 41–59 (in Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-41-59>.

- Ando K., Manabe R., Kishino Y., et al. Comparative efficacy and safety of lorlatinib and alectinib for ALK-rearrangement positive advanced non-small cell lung cancer in Asian and non-Asian patients: a systematic review and network meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (15): 3704. <https://doi.org/10.3390/cancers13153704>.
- Unified information system in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (in Russ.) (accessed 30.08.2023).
- Instructions for the medical use of the drug Lorviqua®. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=65a7f3ed-650d-4ce9-9d7d-1444a0147690 (in Russ.) (accessed 30.08.2023).
- Instructions for the medical use of the drug Alecenza®. Available at:

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85023a03-a0a7-4e27-9af6-f3102e10ac80 (in Russ.) (accessed 30.08.2023).
10. 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 30.08.2023).
11. Methodological recommendations on ways to pay for medical care at the expense of compulsory health insurance (approved by the Ministry of Health of the RF and the Federal Compulsory Health

Insurance Fund 02.02.2022, No. 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750). Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403402448/> (in Russ.) (accessed 30.08.2023).
12. Peters S., Camidge D.R., Shaw A.T. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (9): 829–38. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795>.
13. Shaw A.T., Bauer T.M., de Marinis F., et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2020; 383 (21): 2018–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187>.

Сведения об авторах

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

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

Проскурин Максим Александрович – специалист кафедры математического моделирования энергетических систем факультета прикладной математики – процессов управления ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>. РИНЦ SPIN-код: 7406-2352.

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

About the authors

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

Yulia M. Gomon – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First Pavlov State Medical University; Clinical Pharmacologist, Saint George City Hospital (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>; WoS ResearcherID: 0-9443-2018; Scopus Author ID: 57217520417; RSCI SPIN-code: 1839-9558.

Maksim A. Proskurin – Specialist, Chair of Mathematical Modeling of Energy Systems, Faculty of Applied Mathematics – Control Processes, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9468-0953>. RSCI SPIN-code: 7406-2352.

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