

# Влияние применения современных противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой на снижение смертности от злокачественных новообразований в России

Н.А. Авксентьев<sup>1,2,3</sup>, Б.Я. Алексеев<sup>4,5</sup>, И.И. Андреяшкина<sup>6</sup>, Ю.В. Макарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов России; Россия, 127006 Москва, Настасьинский пер. 3, стр. 2;

<sup>2</sup>Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, пр-кт Вернадского, 82;

<sup>3</sup>ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг»; Россия, 109378 Москва, Волгоградский пр-кт, 157, корп. 1;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

<sup>5</sup>Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

<sup>6</sup>ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, Новогиреевская ул., 1, корп. 1

**Контакты:** Николай Александрович Авксентьев [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Введение.** Стандартом 1-й линии лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (мр/МУК) является химиотерапия препаратами платины. Сегодня таким больным также доступны ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (ИКТ) пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб, а также авелумаб, который в отличие от других препаратов данного класса используется в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины.

**Цель исследования** – оценка влияния применения ИКТ для лечения взрослых пациентов с мр/МУК на смертность от злокачественных новообразований в России.

**Материалы и методы.** На основе данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, полученных в клинических исследованиях, предложена математическая модель, которая на горизонте 3 лет описывает длительность терапии и исходы лечения мр/МУК без использования ИКТ (историческая практика), с применением пембролизумаба, ниволумаба и атезолизумаба в 1-й и 2-й линиях терапии у соответствующих пациентов с учетом реальной практики их назначений (текущая практика) и с использованием авелумаба в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины (предлагаемая практика). Модель применяли для оценки числа сохраненных жизней и затрат системы здравоохранения при переходе от исторической практики к текущей и от текущей к предлагаемой на горизонте 3 лет с учетом численности больных мр/МУК, которые ежегодно могут приступить к терапии препаратами платины в России.

**Результаты.** Ежегодно до 4182 пациентов с мр/МУК могут приступить к терапии препаратами платины. По сравнению с исторической практикой использование пембролизумаба, ниволумаба и атезолизумаба в 1-й и 2-й линиях терапии у части больных в соответствии с реальной частотой назначений позволяет на горизонте 3 лет снизить смертность от злокачественных новообразований на 553 случая. За тот же период применение авелумаба позволит дополнительно сохранить 2506 жизней. При этом стоимость 1 сохраненной жизни в случае применения авелумаба составляет 6,0 млн руб., что на 9 % ниже стоимости 1 сохраненной жизни при использовании других ИКТ – 6,6 млн руб.

**Заключение.** Применение современных противоопухолевых препаратов для лечения мр/МУК ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от злокачественных новообразований в России.

**Ключевые слова:** уротелиальная карцинома, авелумаб, общая выживаемость, смертность от злокачественных новообразований

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Алексеев Б.Я., Андреяшкина И.И., Макарова Ю.В. Влияние применения современных противоопухолевых препаратов у взрослых пациентов с местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой на снижение смертности от злокачественных новообразований в России. Онкоурология 2023;19(3):80–93. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-80-93>

## Impact of using novel antitumor drugs in adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma on reducing cancer mortality in Russia

N.A. Avxentyev<sup>1, 2, 3</sup>, B.Ya. Alekseev<sup>4, 5</sup>, I.I. Andreyashkina<sup>6</sup>, Yu.V. Makarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russia; Build 2, 3 Nastas'inskiy Pereulok, Moscow 127006, Russia;

<sup>2</sup>Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82 Vernadskogo Prospekt, Moscow 119571, Russia;

<sup>3</sup>Health Market Access; Build. 1, 157 Volgogradskiy Prospekt, Moscow 109378, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2<sup>nd</sup> Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

<sup>5</sup>Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

<sup>6</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; Build. 1, 1 Novogireevskaya St., Moscow 111123, Russia

**Contacts:** Nikolay Aleksandrovich Avxentyev [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

**Background.** Standard first-line therapy options for patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) is platinum-based chemotherapy. Currently, patients also have access to immune checkpoint inhibitors (ICIs) such as pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab, along with avelumab, which, unlike other drugs in this class, can be used as maintenance therapy after first-line platinum-based chemotherapy.

**Aim.** To evaluate the effects of using ICIs in treating adult patients with locally advanced or metastatic UC on reducing overall and one-year cancer mortality in Russia.

**Materials and methods.** A mathematical model based on overall survival and progression-free survival data from clinical trials has been proposed. This model describes duration of therapy and treatment outcomes for cases of treatment without ICIs (routine clinical practice); with pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab in first and second-line therapy according to real-life clinical practice (current practice); and with avelumab as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy (proposed practice) over a 3-year period. The model was used to estimate the number of lives saved and healthcare system costs when transitioning from historical to current practice, and from current to proposed practice over a three-year horizon, considering the number of locally advanced or metastatic UC patients who may start platinum-based therapy annually in Russia.

**Results.** Annually, up to 4,182 patients with locally advanced or metastatic UC in Russia can start platinum-based chemotherapy. Compared to historical practice, the use of pembrolizumab, nivolumab, and atezolizumab in the first and second lines of therapy in accordance with the routine clinical practice allows to reduce mortality from malignant neoplasms by 553 cases over a 3-year horizon. Over the same period, avelumab-based treatment would additionally save 2,506 lives. Moreover, the cost of saving one life with the use of avelumab amounts to 6.0 million rubles, which is 9 % lower than the cost of saving one life with the use of other ICIs (6.6 million rubles).

**Conclusion.** The use of avelumab as maintenance therapy after platinum-based chemotherapy in the 1<sup>st</sup> line in patients with locally advanced or metastatic UC has a significant and quantifiable impact on reducing cancer-related mortality in Russia.

**Keywords:** urothelial carcinoma, avelumab, overall survival, cancer mortality

**For citation:** Avxentyev N.A., Alekseev B.Ya., Andreyashkina I.I., Makarova Yu.V. Impact of using novel antitumor drugs in adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma on reducing cancer mortality in Russia. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(3):80–93. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-3-80-93>

### Введение

Злокачественные образования (ЗНО) занимают 2-е место в структуре смертности после заболеваний системы кровообращения. С 2019 г. в России реализуется Федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями» (далее — федеральный онкопроект), основной целью которого является снижение смертности населения от новообразований (в том числе злокачественных) к 2024 г. до 195,1 случая на 100 тыс. населения [1].

В последние годы стал доступен ряд инновационных и высокоэффективных препаратов, способных существенно улучшить прогноз для пациентов в определенных клинических ситуациях и, как следствие, внести вклад в достижение целевых показателей федерального онкопроекта. В частности, прогресс наблюдается в части лечения местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномы (мр/мУК), для терапии которой в 1-й и 2-й линиях сегодня доступны ингибиторы контрольных точек иммунного

ответа (ИКТ) пембролизумаб, ниволумаб и атезолизумаб. Кроме этого, с недавнего времени российским пациентам доступен препарат авелумаб, который в отличие от других препаратов данного класса применяется в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины в 1-й линии.

В ряде клинических исследований было показано, что применение данных вариантов лечения позволяет статистически значимо увеличить общую выживаемость больных по сравнению со стандартной терапией. Например, согласно результатам рандомизированного клинического исследования JAVELIN Bladder 100 у взрослых пациентов с мр/МУК, заболевание которых не прогрессировало после индукционной химиотерапии (ХТ) с препаратами платины, отношение рисков (ОР) наступления смерти при применении авелумаба в качестве поддерживающей терапии 1-й линии по сравнению с плацебо составило 0,77 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,64–0,92) [2]. В другой клинической ситуации у пациентов с мр/МУК при применении пембролизумаба в качестве терапии 2-й линии ОР наступления смерти по сравнению с ХТ составило 0,71 (95 % ДИ 0,59–0,86) [3], а при использовании атезолизумаба – 0,82 (95 % ДИ 0,71–0,94) [4].

До настоящего момента в литературе нет ответа на вопрос, как применение ИКТ влияет на ключевые показатели федерального онкопроекта – смертность

от новообразований (в том числе злокачественных) и одногодичную летальность.

**Цель исследования** – оценка влияния применения современных ИКТ для лечения взрослых пациентов с мр/МУК на смертность от ЗНО в России.

### Материалы и методы

#### Характеристика и численность целевой популяции пациентов

В исследовании участвовали взрослые больные мр/МУК, которым показана ХТ с использованием препаратов платины.

Метод определения численности целевой популяции пациентов представлен на рис. 1. При этом учитывался только рак мочевого пузыря (РМП), на который приходится до 90 % всех случаев уротелиальной карциномы (УК) [5]. Данное ограничение объясняется отсутствием статистических данных о заболеваемости другими видами УК в России.

В 2021 г. было зарегистрировано 14 352 новых морфологически подтвержденных случая РМП [6]. Согласно данным литературы, к УК относится до 90 % случаев РМП [5]. В соответствии с клиническими рекомендациями [7] пациентам с немышечно-инвазивным раком (I стадия) показана трансуретральная резекция, после которой примерно в 25 % случаев заболевание прогрессирует до мышечно-инвазивной формы [8], требующей проведения радикальной

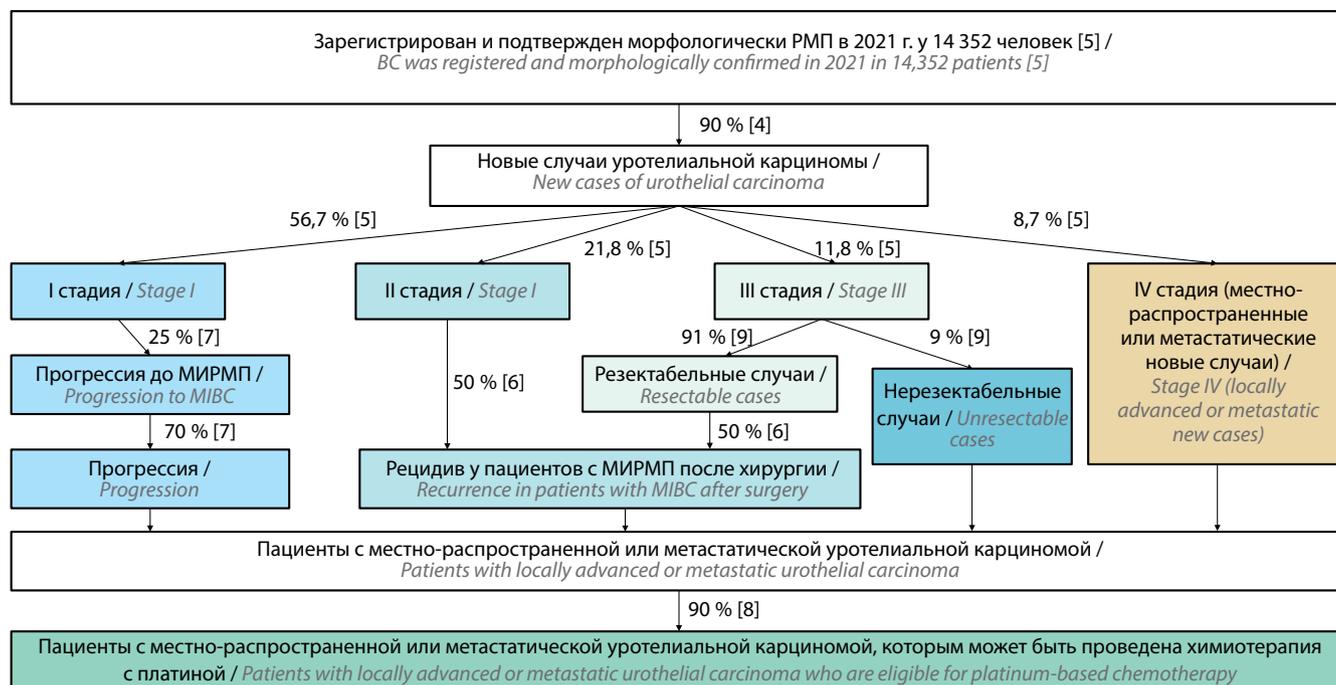


Рис. 1. Оценка численности целевой популяции пациентов. РМП – рак мочевого пузыря; МИРМП – мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (источник [5–10])

Fig. 1. Estimation of the size of the target patient population. BC – bladder cancer; MIBC – muscle-invasive bladder cancer (source [5–10])

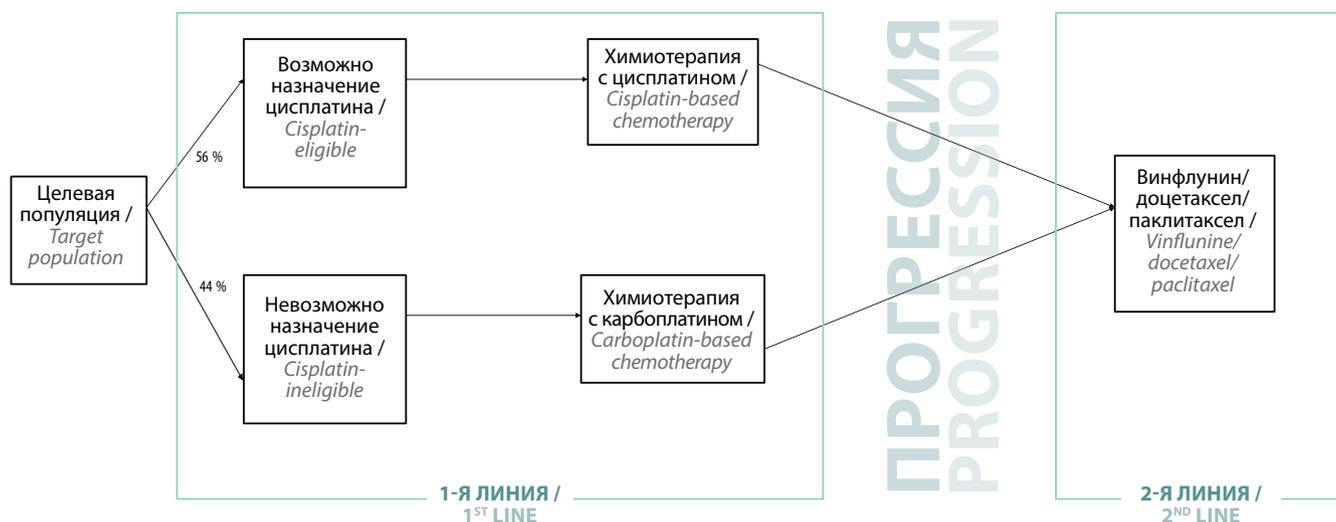


Рис. 2. Историческая практика терапии (составлено авторами)  
 Fig. 2. Historical therapy practice (compiled by the authors)

цистэктомии. Из них в 50–90 % (в среднем 70 %) случаев заболевание через какое-то время прогрессирует до мр/мУК [8]. Частота рецидива у больных после радикальной цистэктомии, проведенной по поводу впервые выявленного мышечно-инвазивного рака (на II–III стадиях), составляет около 50 % [7].

До 90 % больных мр/мУК могут быть пролечены с использованием препаратов платины [9]. В итоге численность целевой популяции больных мр/мУК, которым показана ХТ с применением препаратов платины, в России составляет 4182 человека ежегодно.

### Варианты сравнения

Для достижения цели исследования – оценки влияния современных ИКТ для лечения взрослых пациентов с мр/мУК – в качестве 1-го варианта сравнения была выбрана историческая практика ведения таких больных, в которой ИКТ не применялись (рис. 2). В рамках исторической практики терапии предполагалось, что все пациенты получают в 1-й линии либо цисплатин, либо карбоплатин (в обоих случаях в комбинации с гемцитабином), при этом для распределения пациентов между вариантами ХТ с платиной была использована экспертная оценка [9]. При прогрессировании у всех живых пациентов предполагалось применение винфлунина, доцетаксела или паклитаксела.

В качестве 2-го варианта сравнения рассматривалась текущая практика терапии целевой популяции больных с применением атезолизумаба или пембролизумаба (у части пациентов с PD-L1  $\geq 5$  % или CPS  $\geq 10$ , имеющих противопоказание к цисплатину), а также атезолизумаба, пембролизумаба или ниволумаба во 2-й линии терапии у части больных без применения ИКТ в анамнезе (рис. 3). Частота PD-L1  $\geq 5$  % или CPS  $\geq 10$  (30 %) была оценена

на основании характеристик пациентов из рандомизированных клинических исследований IMvigor210 [11], IMvigor211 [4], KEYNOTE-052 [3], CheckMate 275 [12]. Частоту назначений препаратов в 1-й и 2-й линиях терапии определяли на основании материалов IPSOS о реальной практике лечения пациентов в рассматриваемой клинической ситуации. Для получения данных по 2-й линии в 2021 г. был проведен опрос среди врачей, лечивших суммарно 127 пациентов. Данные для 1-й линии были получены в 2021 г. в ходе опроса врачей, лечивших 650 пациентов.

Наконец, в 3-м варианте сравнения изучалось применение авелумаба в качестве поддерживающей терапии при достижении контроля над заболеванием после препаратов платины (при условии отсутствия признаков прогрессирования после завершения ХТ), а также атезолизумаба, пембролизумаба или ниволумаба у всех больных с рефрактерностью к препаратам платины, доживших до 2-й линии терапии (предлагаемая практика терапии) (рис. 4). Для определения доли пациентов, которые могут приступить к поддерживающей терапии авелумабом (у которых заболевание не прогрессирует по завершении 4–6 циклов ХТ с платиной), были использованы данные литературы о выживаемости без прогрессирования на фоне лечения препаратами платины по истечении 4–6 циклов терапии в исследованиях IMvigor130 (в группе карбоплатина) [13] и H. von der Maase и соавт. [14] для группы цисплатина. В итоге после цисплатина авелумаб может быть назначен 74 % пациентов, после карбоплатина – 81 %.

Во всех случаях режимы использования лекарственных средств соответствовали клиническим рекомендациям [7] и инструкциям по их медицинскому применению.

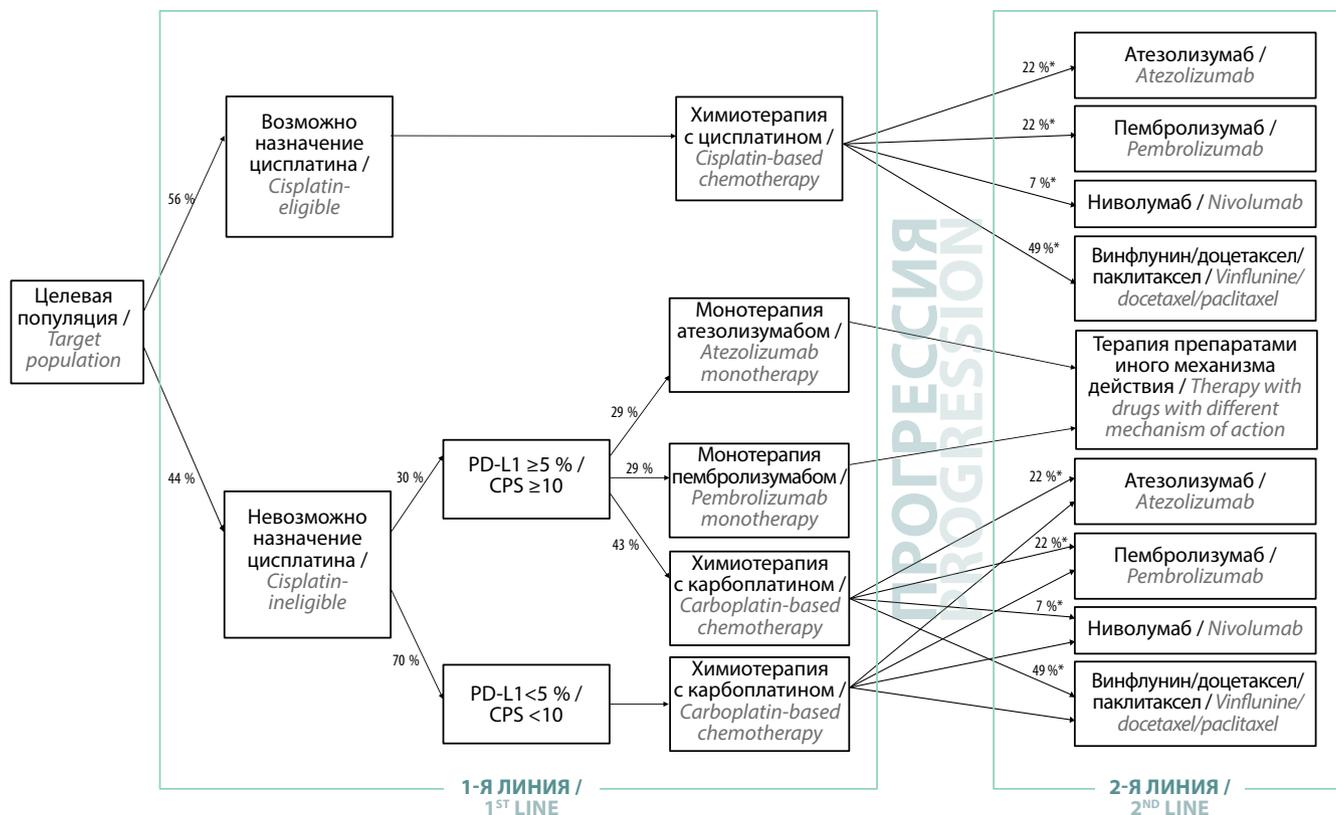


Рис. 3. Текущая практика терапии (составлено авторами). \*От числа приступающих к терапии  
 Fig. 3. Current therapy practice (compiled by the authors). \*Relative to the number of individuals starting therapy

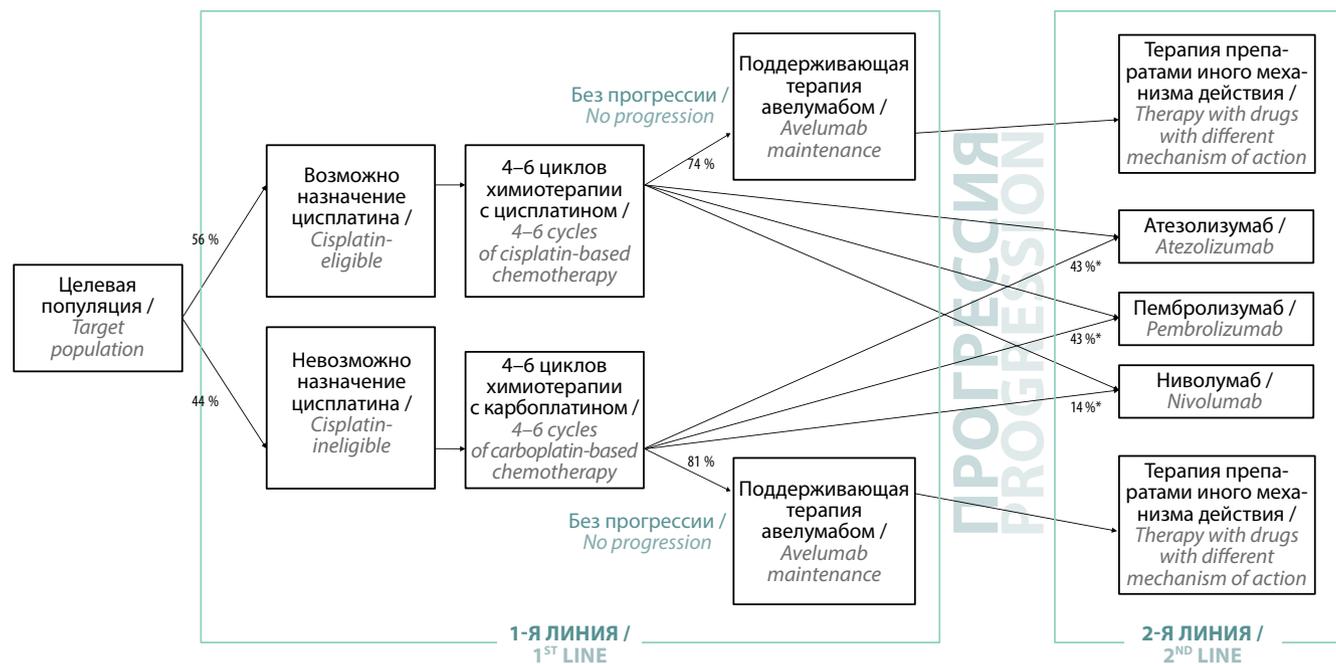


Рис. 4. Предлагаемая практика терапии (составлено авторами). \*От числа приступающих к терапии  
 Fig. 4. Proposed therapy practice (compiled by the authors). \*Relative to the number of individuals starting therapy

### Оценка общей выживаемости пациентов

Поскольку каждый из вариантов сравнения представляет собой последовательность применения различных лекарственных препаратов с определенной частотой, для проведения исследования потребовалось моделирование общей выживаемости больных при использовании рассматриваемых альтернатив.

Для этого была разработана математическая модель, основанная на данных об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в клинических исследованиях рассматриваемых препаратов (табл. 1). Горизонт моделирования составлял 3 года, шаг моделирования – 1 мес.

Для всех вариантов сравнения модель состоит из 2 блоков: 1-я и 2-я линии терапии, в каждой из которой применяются соответствующие лекарственные препараты с определенной частотой (рис. 5). Варианты 1-й и 2-й линий терапии, а также частота их назначения представлены ранее на рис. 2–4.

Все пациенты начинают 1-ю линию терапии, длительность которой в модели соответствует медиане выживаемости без прогрессирования в клиническом исследовании соответствующего лекарственного препарата, за исключением препаратов платины перед назначением авелумаба, которые применяются в течение 4–6 циклов терапии (см. табл. 1).

**Таблица 1.** Данные об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для различных вариантов терапии, использованных в исследовании  
**Table 1.** Overall survival and progression-free survival for different therapies used in the study

Линия терапии Line of therapy	Вариант терапии Option		Длительность терапии (медиана выживаемости без прогрессирования), мес Therapy duration (median progression-free survival), months	Источник данных о длительности терапии Source of therapy duration data	Источник данных об общей выживаемости Source of overall survival data	
1-я 1 <sup>st</sup>	Цисплатин + гемцитабин Cisplatin + gemcitabine	Перед назначением авелумаба Prior to avelumab	4,6	Расчет* Calculation*	H. von der Maase и соавт., 2005 [14] H. von der Maase et al., 2005 [14]	
		Без авелумаба Without avelumab	7,7	H. von der Maase и соавт., 2005 [14] H. von der Maase et al., 2005 [14]		
	Карбоплатин + гемцитабин Carboplatin + gemcitabine	Перед назначением авелумаба Prior to avelumab	3,5	Расчет* Calculation*	EORTC-30986 [15]	
		Без авелумаба Without avelumab	5,8	EORTC-30986 [15]		
	Поддерживающая терапия авелумабом Avelumab maintenanc	После цисплатина After cisplatin	5,7	JAVELIN Bladder 100 [16]	JAVELIN Bladder 100** [2]	
		После карбоплатина After carboplatin	3,7	JAVELIN Bladder 100 [16]	JAVELIN Bladder 100** [2]	
	Атезолизумаб Atezolizumab		4,1***	IMvigor210 [11]		
	Пембролизумаб Pembrolizumab		4,9***	KEYNOTE-052 [3]		
2-я 2 <sup>nd</sup>	Атезолизумаб Atezolizumab		2,1	IMvigor211 [4]		
	Пембролизумаб Pembrolizumab		2,1	KEYNOTE-045 [3]		
	Ниволумаб Nivolumab		2,0	CheckMate 275 [12]	CheckMate 275 [17]	
	Винфлунин/доцетаксел/паклитаксел Vinflunine/docetaxel/paclitaxel		4,0	IMvigor211 [4]		

\*Расчетное значение для 5 циклов (среднее для 4–6 циклов с учетом длительности цикла для рассматриваемого варианта терапии).

\*\*В финальных материалах по рандомизированному клиническому исследованию JAVELIN Bladder 100 [2] данные по общей выживаемости включают период как химиотерапии (с цисплатином или карбоплатином), так и поддерживающей терапии авелумабом, поэтому данные были скорректированы с учетом соответствующей длительности приема химиотерапии.

\*\*\*Соответственно для популяций с PD-L1 ≥ 5 % (в случае атезолизумаба) и CPS ≥ 10 (в случае пембролизумаба).

\*Calculated value for 5 cycles (mean of 4–6 cycles taking into account cycle duration for the considered therapy type).

\*\*In the final report from the randomized clinical trial JAVELIN Bladder 100 [2], overall survival included both chemotherapy period (with cisplatin or carboplatin) and avelumab maintenance, therefore the data was corrected taking into account duration of chemotherapy.

\*\*\*For populations with PD-L1 ≥ 5 % (in case of atezolizumab) and CPS ≥ 10 (in case of pembrolizumab), respectively.

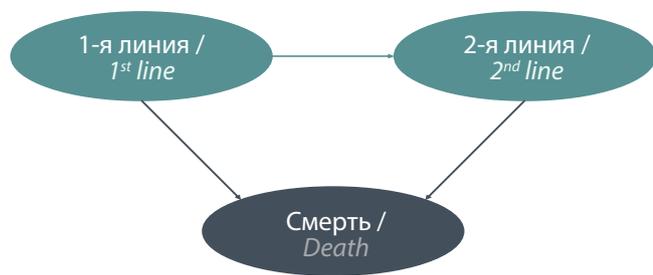


Рис. 5. Математическая модель (составлено авторами)  
 Fig. 5. Mathematical model (compiled by the authors)

После этого пациенты, у которых не развился рецидив во время курса ХТ, в предлагаемой практике переходили на лечение авелумабом. Во время терапии любым препаратом пациенты могут умереть; вероятность смерти оценивали на основе данных об общей выживаемости в исследовании соответствующего лекарственного препарата.

После завершения терапии 1-й линии и прогрессирования заболевания выжившие больные, не получившие ИКТ в 1-й линии, переходили на 2-ю линию терапии, длительность которой соответствовала медиане выживаемости без прогрессирования, а смертность —

общей выживаемости больных при применении данного препарата в соответствующем исследовании (см. табл. 1).

На 2-ю линию терапии также переходили пациенты, у которых развилась рефрактерность к платине и которым в предлагаемой практике невозможно назначение авелумаба. После назначения ИКТ в 1-й линии терапии последующие линии лечения отдельно не моделировали; смертность таких больных оценивали на основе данных об общей выживаемости в исследованиях 1-й линии терапии.

Долю пациентов, находящихся вне состояния «смерть», принимали за оценку общей выживаемости больных в исторической, текущей и предлагаемой практиках терапии.

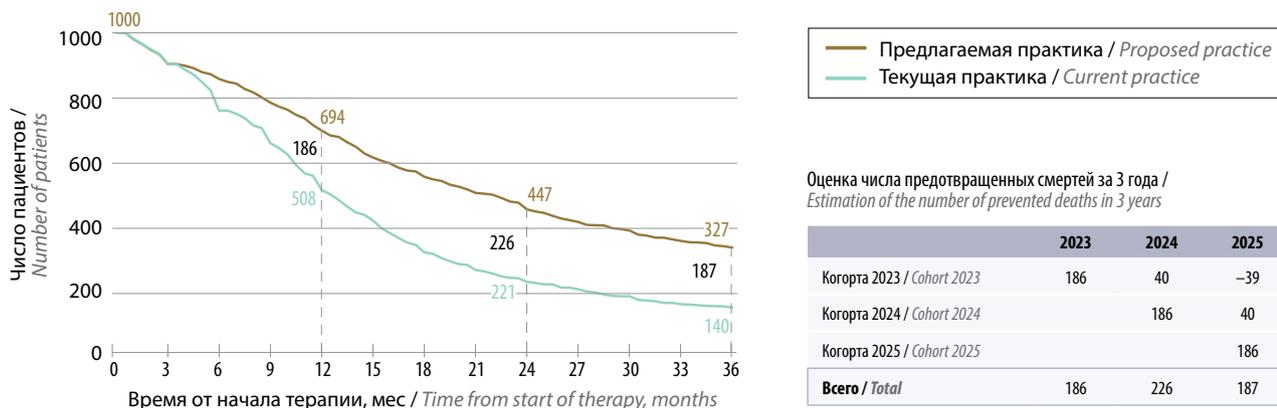
### Оценка затрат

При оценке расходов учитывали затраты только на лекарственную терапию рассматриваемыми препаратами. Расходы оценивали в соответствии с режимами применения, указанными в клинических рекомендациях [7], и ценами, определенными на основании Государственного реестра предельных отпускных цен и средних цен в рамках государственных закупок (для винфлунина) (табл. 2).

Таблица 2. Цены лекарственных препаратов (составлено авторами)  
 Table 2. Drug prices (compiled by the authors)

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Цена (без налога на добавленную стоимость), руб. Price (without value added tax), rubles	Цена (с налогом на добавленную стоимость), руб. Price (with value added tax), rubles	Форма выпуска Pack size
Авелумаб Avelumab	49 800,00	54 780,0	20 мг/мл, 10 мл 20 mg/mL, 10 mL
Цисплатин Cisplatin	76,56	84,2	1 мг/мл, 10 мл 1 mg/mL, 10 mL
Гемцитабин Gemcitabine	699,05	768,9	200 мг, № 1 200 mg, No. 1
Карбоплатин Carboplatin	354,92	390,4	10 мг/мл, 5 мл, № 1 10 mg/mL, 5 mL, No. 1
Атезолизумаб Atezolizumab	215 930,09	237 523,1	1200 мг/20 мл, № 1 1200 mg/20 mL, No. 1
Пембролизумаб Pembrolizumab	135 605,30	149 165,8	25 мг/мл, 4 мл, № 1 25 mg/mL, 4 mL, No. 1
Ниволумаб Nivolumab	31 076,23	34 183,9	10 мг/мл, 4 мл, № 1 10 mg/mL, 4 mL, No. 1
	77 691,35	85 460,5	10 мг/мл, 10 мл, № 1 10 mg/mL, 10 mL, No. 1
Доцетаксел Docetaxel	2482,94	2731,2	10 мг/мл, 2 мл, № 1 10 mg/mL, 2 mL, No. 1
Паклитаксел Paclitaxel	2213,39	2434,7	6 мг/мл, 5 мл, № 1 6 mg/mL, 5 mL, No. 1
Винфлунин Vinflunine	15 390,52	16 929,6	25 мг/мл, 2 мл, № 1 25 mg/mL, 2 mL, No. 1

**Примечание.** Цены рассчитаны как медиана зарегистрированных цен в Государственном реестре предельных отпускных цен (с учетом удаления дублирующих записей). Цена винфлунина определена как средняя цена в рамках государственных закупок.  
**Note.** Prices are calculated as median registered prices in the National Registry of Maximal Selling Prices (with removed duplicates). Vinflunine price was determined as mean price within the state procurement system.



**Рис. 6.** Схема оценки вклада инновационного препарата в снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных (расчеты авторов)  
**Fig. 6.** Diagram of the contribution of an innovative drug to reduction of mortality from neoplasms, including malignant tumors (calculated by the authors)

### Оценка вклада в снижение смертности и одногодичной летальности

Для оценки числа предотвращенных смертей (сохраненных жизней) при использовании ИКТ применяли ранее предложенный метод [18, 19]. При этом число сохраненных жизней оценивали для случая перехода от исторической практики (без использования данных препаратов) к текущей (использование атезолизумаба, ниволумаба и пембролизумаба у части подходящих пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии в соответствии с частотой их назначений в реальной практике), а также от текущей к предлагаемой (с использованием авелумаба в качестве поддерживающей терапии у всех больных без рефрактерности к платине, а также атезолизумаба, ниволумаба и пембролизумаба во 2-й линии при развитии рефрактерности). Как и прежде, горизонт анализа составил 3 года (2023–2025 гг.).

Метод основывается на данных об оценке численности целевой популяции пациентов и общей выживаемости при использовании сравниваемых альтернатив. Для ее иллюстрации предположим, что ежегодно к терапии могут приступить 1000 пациентов (рис. 6). С учетом оценки общей выживаемости для соответствующего варианта практики (доля пациентов, находящихся вне состояния «смерть») можно определить, сколько пациентов из данной когорты доживет до конца 1-го года: 694 пациента в рамках предлагаемой практики с использованием авелумаба, 508 пациентов в когорте получающих терапию с применением других ИКТ в рамках текущей практики. Таким образом, число предотвращенных смертей за 1-й год составит  $694 - 508 = 186$  случаев.

К концу 2-го года в данной когорте больных будут живы 447 человек при применении терапии авелума-

бом в соответствии с предлагаемой практикой и 221 человек при терапии с использованием других ИКТ в соответствии с текущей практикой, т. е. в первом случае за 2-й год умрут  $694 - 447 = 247$  человек, во втором случае за 2-й год умрут  $508 - 221 = 287$  человек. Таким образом, число предотвращенных смертей за 2-й год составит  $287 - 247 = 40$  случаев. К ним также необходимо прибавить число предотвращенных случаев смерти при лечении с использованием авелумаба в соответствии с предлагаемой практикой у больных, которые приступили к терапии во 2-й год, – 186 случаев. В результате всего за 2-й год число предотвращенных смертей составит  $40 + 186 = 226$  случаев.

Аналогичным образом проводится оценка и для последующих лет, а также для сравнения текущей практики с использованием атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба и исторической практики без применения ИКТ.

Для оценки вклада от использования современных препаратов для лечения УК в достижение целей федерального онкопроекта по снижению смертности населения от ЗНО (в процентах) общее число сохраненных жизней при переходе от одной практики к другой было разделено на число смертей, которые необходимо предотвратить в 2023–2025 гг. (относительно 2021 г.), чтобы достичь целей федерального онкопроекта\*: 4670 случаев в 2023 г. и 7075 случаев ежегодно в 2024 и 2025 гг.

Наконец, для оценки вклада в показатель одногодичной летальности учитывали снижение смертности в когорте пациентов, выявленных не более года назад (1266 из 4182 человек). Оценку проводили в сравнении с фактическими показателями летальности на 1-м году с момента установления диагноза для всех ЗНО и для РМП по состоянию на 2021 г. по данным [6].

\*При этом использовали скорректированные целевые значения показателя смертности на 2023–2024 гг., аналогичные представленным в работе Н.А. Авксентьева и соавт. [19] (коррекция необходима, так как цель по смертности от ЗНО, установленная на 2024 г., на уровне России фактически достигнута в 2021 г.).

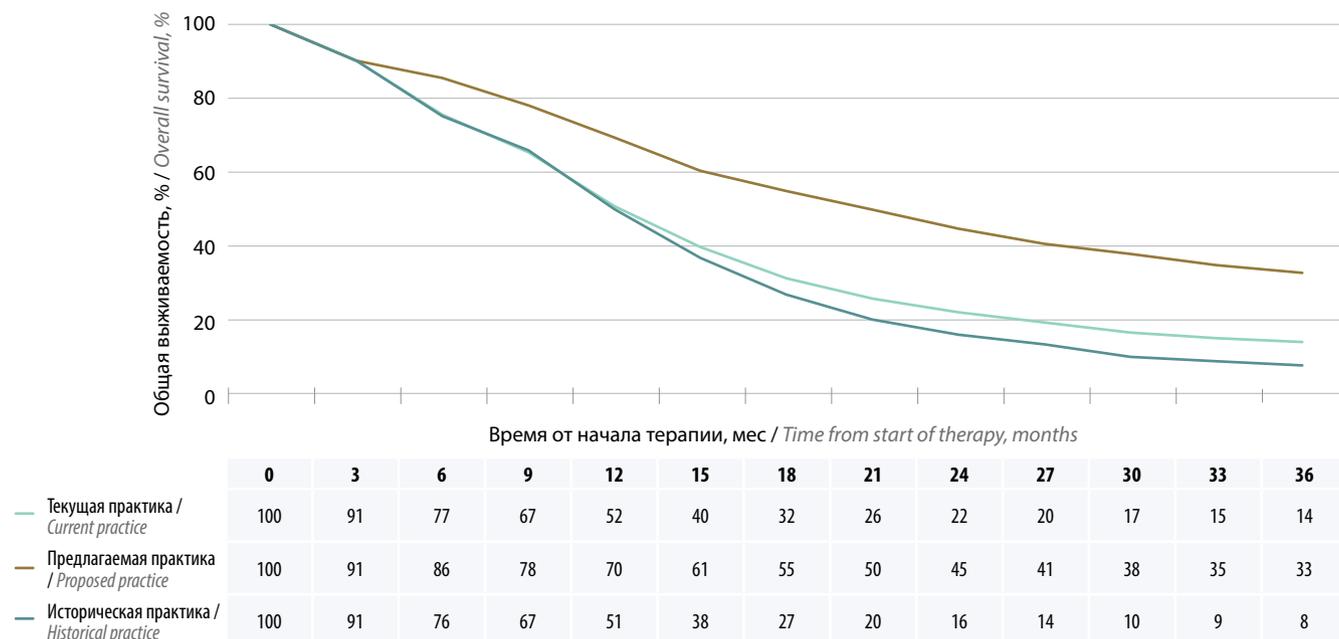


Рис. 7. Прогноз общей выживаемости пациентов, получающих терапию в соответствии с рассматриваемыми практиками лечения местнораспространенной или метастатической уротелиальной карциномы (расчеты авторов)

Fig. 7. Overall survival prediction for patients receiving therapy in accordance with the considered treatment practices for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (calculated by the authors)

### Анализ чувствительности

В работе проведен анализ чувствительности общего числа сохраненных жизней при переходе к использованию авелумаба в качестве поддерживающей терапии (по сравнению с текущей практикой терапии) к изменениям основных предпосылок модели: длительности терапии и эффективности рассматриваемых препаратов по критерию общей выживаемости, частоты назначений препаратов в реальной практике, численности целевой популяции пациентов, а также доли пациентов, переводимых на терапию с использованием авелумаба (в базовом варианте — 100 % от пациентов без рефрактерности к платине).

### Результаты

#### Общая выживаемость

Результаты оценки общей выживаемости пациентов в рассматриваемых вариантах терапии представлены на рис. 7. Наиболее благоприятный прогноз наблюдается у пациентов, получающих терапию с использованием авелумаба в соответствии с предлагаемой практикой (медиана общей выживаемости около 20,8 мес с момента начала терапии платиной), наихудший — у пациентов, получающих терапию без применения ИКТ в соответствии с исторической практикой (медиана общей выживаемости около 12 мес). Медиана общей выживаемости в случае использования других ИКТ в рамках текущей практики составляет 12,4 мес.

К концу 3-го года общая выживаемость при терапии мр/мУК с использованием авелумаба в соответствии с предлагаемой практикой составляет 33 %, с применением других ИКТ в соответствии с текущей практикой — 14 %, без ИКТ в соответствии с исторической практикой — 8 %.

#### Оценка числа сохраненных жизней и снижения одногодичной летальности

Согласно полученным оценкам, переход к использованию атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба у части пациентов в 1-й и 2-й линиях терапии (к текущей практике лечения) за 3 года позволяет сохранить 553 жизни, или предотвратить от 0,7 до 3,7 % смертей для достижения целей федерального онкопроекта (табл. 3).

Использование авелумаба у данных больных за такой же период дополнительно позволит сохранить в 4,5 раза больше жизней: в дополнение к 553 случаям может быть предотвращено до 2506 случаев смерти, что составляет от 11,1 до 16,6 % необходимого снижения смертности для достижения целей федерального онкопроекта (см. табл. 3).

Еще большие различия проявляются при анализе вклада использования рассматриваемых препаратов в сокращение одногодичной летальности: применение авелумаба может позволить снизить данный показатель с 13,8 до 12,1 % для РМП и с 20,3 до 20,25 % для всех

ЗНО, в то время как вклад от использования других ИКТ является незначительным (табл. 4).

### Оценка дополнительных затрат и стоимости 1 сохраненной жизни

Стоимость терапии целевой популяции больных мр/мУК в исторической практике оценивается в 2287 млн руб. в год. В текущей практике при использовании у части подходящих пациентов ИКТ в 1-й и 2-й линиях терапии расходы на лечение тех же пациентов увеличились на 53 %, или 1217 млн руб. в год, и составляют 3504 млн руб. Переход к терапии с использованием авелумаба потребует дополнительно 5029 млн руб. в год (рис. 8).

С учетом оценок числа предотвращенных смертей и потребности в дополнительном финансировании при

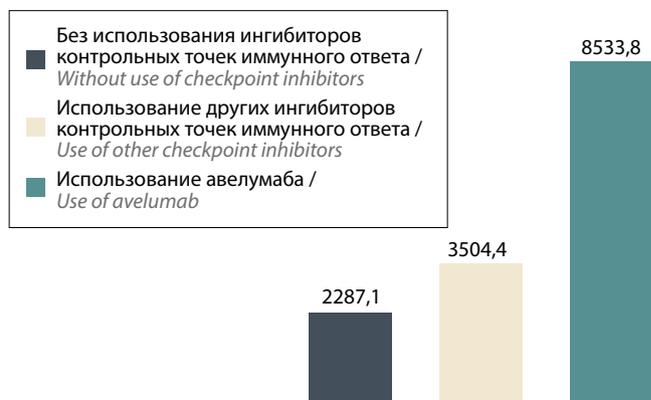


Рис. 8. Сравнение годовых расходов бюджета, млн руб. (расчеты авторов)

Fig. 8. Comparison of annual budget spending, millions of rubles (calculated by the authors)

Таблица 3. Оценка числа предотвращенных смертей и вклада в достижение целевых показателей Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» (федерального онкопроекта) (составлено авторами)

Table 3. Estimation of the number of prevented deaths and contribution to the target values of the Fight against Oncological Diseases federal project (federal oncoproject) (compiled by the authors)

Год Year	Число смертей, которые необходимо предотвратить относительно 2021 г. для достижения цели федерального онкопроекта Number of deaths that must be prevented relative to 2021 to achieve the target of the federal oncoproject	Переход от текущей практики к предлагаемой практике Transition from the current practice to the proposed practice		Переход от исторической практики к текущей практике Transition from the historical practice to the current practice	
		Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution to the target value	Число предотвращенных смертей Number of prevented deaths	Процент вклада в достижение целевого показателя Percent of contribution to the target value
2023	4670	777	16,6	34	0,7
2024	7075	946	13,4	254	3,6
2025	7075	783	11,1	265	3,7
Всего Total		2506		553	

Таблица 4. Оценка изменения одногодичной летальности (расчеты авторов, данные [6])

Table 4. Estimation of the changes in one-year mortality (calculated by the authors, data [6])

Злокачественное новообразование Malignant tumor	Одногодичная летальность (факт 2021 г.), % One-year mortality (factual in 2021), %	Переход от текущей практики к предлагаемой практике Transition from the current practice to the proposed practice		Переход от исторической практики к текущей практике Transition from the historical practice to the current practice	
		Одногодичная летальность, % One-year mortality, %	Изменение, п.п. Change, p.p.	Одногодичная летальность, % One-year mortality, %	Изменение, п.п. Change, p.p.
Все злокачественные новообразования All malignant tumors	20,300	20,252	−0,05	20,298	−0,002
Рак мочевого пузыря Bladder cancer	13,800	12,120	−1,680	13,726	−0,074

Примечание. П.п. — процентные пункты.  
Note. P.p. — percentage points.

Таблица 5. Оценка стоимости 1 сохраненной жизни (расчеты авторов)

Table 5. Estimation of the cost of 1 saved life (calculated by the authors)

Год Year	Переход от исторической практики к текущей практике Transition from the historical practice to the current practice			Переход от текущей практики к использованию авелумаба Transition from the current practice to avelumab use		
	Число сохраненных жизней, <i>n</i> Number of saved lives, <i>n</i>	Дополнительные затраты, млн руб. Additional costs, millions of rubles	Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб. Cost of 1 saved life, millions of rubles	Число сохраненных жизней, <i>n</i> Number of saved lives, <i>n</i>	Дополнительные затраты, млн руб. Additional costs, millions of rubles	Стоимость 1 сохраненной жизни, млн руб. Cost of 1 saved life, millions of rubles
2023	34	1217	35,8	777	5029	6,5
2024	254	1217	4,8	946	5029	5,3
2025	265	1217	4,6	783	5029	6,4
2023–2025	553	3652	6,6	2506	15 088	6,0

переходе от варианта отсутствия использования ИКТ (исторической практики) к применению атезолизумаба, пембролизумаба и ниволумаба у части больных в 1-й и 2-й линиях терапии (текущей практики) и от использования данных ИКТ (текущей практики) к применению авелумаба (предлагаемой практике) была определена стоимость 1 сохраненной жизни (табл. 5). В среднем за 3 года стоимость 1 сохраненной жизни при переходе от исторической практики к использованию других ИКТ

составляет 6,6 млн руб., в то время как при переходе от текущей практики к применению авелумаба — 6,0 млн руб.

#### Анализ чувствительности

Наибольшее влияние на число предотвращенных смертей при переходе от текущей к предлагаемой практике оказывают предпосылки относительно доли пациентов, переводимых на терапию авелумабом, и численности целевой популяции пациентов (рис. 9).



Рис. 9. Результаты анализа чувствительности числа предотвращенных смертей за 3 года в результате перехода к использованию авелумаба (расчеты авторов). ОВ — общая выживаемость

Fig. 9. Results of the sensitivity analysis for the number of prevented deaths in 3 years due to transition to avelumab use (calculated by the authors). OS — overall survival

Прочие параметры модели практически не влияют на полученные оценки, что позволяет говорить о высокой устойчивости данных результатов.

### Обсуждение

Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют судить о существенном потенциальном вкладе применения авелумаба для лечения взрослых пациентов с мр/мУК в условиях Российской Федерации в снижение смертности от ЗНО и одногодичной летальности на национальном уровне.

Применение авелумаба только по одному рассматриваемому показанию способно внести вклад до 16 % в достижение цели по снижению смертности, предусмотренной федеральным онкопроектом. При этом обеспечение достижения подобного вклада требует дополнительно около 5 млрд руб. в год, или 4 % от общего объема средств (140 млрд руб. в год), заложенных на реализацию проекта.

Несмотря на то что использование авелумаба для терапии целевой популяции больных требует большего объема финансирования, чем сегодня расходуется в текущей практике, эффект от каждого потраченного рубля оказывается больше, чем в случае других ИКТ, так как стоимость 1 сохраненной жизни при переходе на лечение авелумабом на 9 % ниже, чем при переходе от исторической практики к нынешней.

Стоит отметить, что метод, который мы предложили в рамках настоящего исследования, имеет определенные ограничения, которые следует учитывать при интерпретации полученных результатов.

Во-первых, в литературе отсутствуют данные о прямых сравнениях рассматриваемых комплексных альтернатив лечения больных мр/мУК в 1-й и 2-й линиях терапии; сравниваются лишь отдельные терапевтические опции в рамках определенных клинических ситуаций. Вследствие этого для проведения настоящего исследования потребовалось разработать модель общей выживаемости больных при использовании различных подходов к лечению мр/мУК в 1-й и 2-й линиях. Необходимо учитывать, что оценки, полученные в ходе моделирования, уступают в точности и надежности прямым сравнениям, однако проведение прямого сравнения рассматриваемых комплексных подходов не представляется возможным.

Следует также отметить, что для моделирования длительности терапии и выживаемости пациентов использовались данные зарубежных клинических исследований и зарубежной реальной клинической практики. В условиях системы здравоохранения России

выводы, полученные в ходе зарубежных исследований, не всегда могут быть применимы.

Во-вторых, при оценке численности больных мы предполагали, что терапия 1-й и 2-й линий может быть назначена всем живым пациентам. При этом есть данные, показывающие, что доля больных метастатической УК, получивших 1 линию терапии, в России составляет только 22,8 %, 2 линии — 12,2 % [20] (по сравнению с 100 и 71–81 % в зависимости от варианта терапии 1-й линии в условиях текущей практики, заложенными в нашу модель). Учет данных особенностей приведет к тому, что абсолютные значения числа предотвращенных случаев смерти и дополнительных затрат снизятся, однако их соотношения (стоимость 1 сохраненной жизни) останутся неизменными.

Наконец, при оценке численности целевой популяции мы учитывали только РМП, так как в статистических материалах [6] представлены данные только по этому заболеванию. Однако в соответствии с данными литературы РМП составляет 90 % всех случаев УК, в свою очередь, уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей встречается крайне редко [21].

### Заключение

Ежегодно в России до 4182 пациентов с мр/мУК могут приступить к терапии препаратами платины.

По сравнению с исторической практикой использование пембролизумаба, ниволумаба и атезолизумаба в 1-й и 2-й линиях терапии у части данных больных в соответствии с реальной частотой назначений позволяет на горизонте 3 лет снизить смертность от ЗНО на 553 случая, что составляет от 0,7 до 3,7 % числа смертей, которые необходимо предотвратить для достижения целей федерального онкопроекта.

За тот же период применение авелумаба позволит дополнительно сохранить 2506 жизней, что эквивалентно вкладу в размере от 11,1 до 16,6 % необходимого снижения смертности для достижения целей федерального онкопроекта. При этом одногодичная летальность от РМП снизится с 13,8 до 12,1 %, а для всех ЗНО — с 20,3 до 20,25 %.

Стоимость 1 сохраненной жизни в случае использования авелумаба составляет 6,0 млн руб., что на 9 % ниже стоимости 1 сохраненной жизни при применении других ИКТ — 6,6 млн руб.

Применение современных противоопухолевых препаратов для лечения мр/мУК ведет к количественно измеримому вкладу в снижение смертности от ЗНО в России.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Постановление Правительства России от 31.03.2021 № 512 «О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации «Развитие здравоохранения». Resolution of the Government of the Russian Federation No. 512 dated 31.03.2021 "Amendments to the State Program of the Russian Federation "Development of healthcare". (In Russ.).
2. Sridhar S.S., Powles T., Gupta S. et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma: long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival from start of 1L chemotherapy, rapy. 2023 ASCO Genitourinary Cancers Symposium (February 16–18, 2023). San Francisco, CA, 2023, 21 p.
3. Balar A.V., Castellano D.E., Grivas P. et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(3):289–99. DOI: 10.1016/elsevier\_cm\_policy
4. Van der Heijden M.S., Loriot Y., Durán I. et al. Atezolizumab *versus* chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a long-term overall survival and safety update from the phase 3 IMvigor211 clinical trial. *Eur Urol* 2021;80(1):7–11.
5. Котенко Д.В. Применение иммуноонкологических препаратов в лечении местно-распространенного и метастатического рака мочевого пузыря в качестве моно- и комбинированной терапии (обзор клинических исследований). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2019;8(6):466–70. Kotenko D.V. The use of cancer immunology drugs as mono- and combined therapy for locally advanced and metastatic bladder cancer (a review of clinical trials). *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2019;8(6):466–70. (In Russ.).
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с. State of oncological care in Russia in 2021. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2022. 239 p. (In Russ.).
7. Клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря, 2020. Доступно по: [https://cg.minzdrav.gov.ru/recomend/11\\_2](https://cg.minzdrav.gov.ru/recomend/11_2) (дата обращения 20.05.2023). Clinical Guidelines. Bladder cancer, 2020. Available at: [https://cg.minzdrav.gov.ru/recomend/11\\_2](https://cg.minzdrav.gov.ru/recomend/11_2) (accessed on 20.05.2023). (In Russ.).
8. Старцев В.Ю., Балашов А.Е., Мерзляков А.С. и др. Молекулярные детерминанты рецидива уротелиальной опухоли человека. *Онкоурология* 2021;17(3):130–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139 Startsev V.Yu., Balashov A.E., Merzlyakov A.S. et al. Molecular determinants of recurrences of the human urothelial tumor. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):130–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-130-139
9. Капчинский А.С. РМП: иммунотерапия для всех? Доступно по: <https://roou.ru/blog/rmp-immunoterapiya-dlya-vseh/> (дата обращения 20.05.2021). Kalpinsky A.S. Bladder cancer: immunotherapy for all? Available at: <https://roou.ru/blog/rmp-immunoterapiya-dlya-vseh/> (accessed on 20.05.2021). (In Russ.).
10. David K.A., Milowsky M.I., Ritchey J. et al. Low incidence of perioperative chemotherapy for stage III bladder cancer 1998 to 2003: a report from the National Cancer Data Base. *J Urol* 2007;178(2):451–4.
11. Balar A.V., Galsky M.D., Rosenberg J.E. et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389(10064):67–76.
12. Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A. et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30065-7
13. Galsky M.D., Arranz Arijia J.Á., Bamias A. et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10236):1547–57. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0
14. Von der Maase H., Sengelov L., Roberts J.T. et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(21):4602–8.
15. De Santis M., Bellmunt J., Mead G. et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2012;30(2):191.
16. Powles T., Park S.H., Caserta C. et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(19):3486–92. DOI: 10.1200/JCO.22.01792
17. Galsky M.D., Sacci A., Szabo P.M. et al. Nivolumab in patients with advanced platinum-resistant urothelial carcinoma: efficacy, safety, and biomarker analyses with extended follow-up from CheckMate 275. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5120–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-4162
18. Авксентьев Н.А., Сисигина Н.Н., Фролов М.Ю., Макаров А.С. Оценка вклада применения современных противоопухолевых лекарственных препаратов в достижение целей федерального проекта по борьбе с онкозаболеваниями. *Вопросы онкологии* 2021;67(6):768–76. DOI: 10.37469/0507-3758-2021-67-6-768-776 Avksentyev N.A., Sisigina N.N., Frolov M.Yu., Makarov A.S. Analysis impact of using novel antineoplastic drugs on cancer mortality in Russia. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2021;67(6):768–76. (In Russ.).
19. Авксентьев Н.А., Макаров А.С., Сисигина Н.Н. Обновленная оценка влияния применения современных лекарственных препаратов для лечения рака легкого на ключевые показатели Федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». *Вопросы онкологии* 2023;69(2):538–48. DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548 Avxentyev N.A., Makarov A.S., Sisigina N.N. Impact assessment of expanding the utilization of novel antineoplastic drugs for lung cancer treatment on key performance indicators of the Federal project "Cancer control". *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2023;69(2):538–48. (In Russ.). DOI: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-538-548
20. Тимофеев И.В., Алексеева Г.Н., Петкау В.В. и др. Продолжительность жизни больных метастатическим раком мочевого пузыря в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования URRU. *Онкоурология* 2021;17(3):102–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109 Tsimafeyev I.V., Alekseeva G.N., Petkau V.V. et al. Survival of patients with metastatic bladder cancer in the Russian Federation: results of a multicenter registry study URRU. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2021;17(3):102–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-3-102-109

21. Ищенко К.Б. Эпидемиология, клиника и диагностика уротелиальных опухолей почечной лоханки и мочеточника: современное состояние проблемы. Злокачественные опухоли 2016;2(18):66–71. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-66-71

Ishhenko K.B. Epidemiology, clinical picture and diagnosis of urothelial tumors of the renal pelvis and ureter: current state of the problem. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumours 2016;2(18):66–71. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-2-66-71

#### **Вклад авторов**

Н.А. Авксентьев, Б.Я. Алексеев, И.И. Андреяшкина, Ю.В. Макарова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

#### **Authors' contributions**

N.A. Avxentyev, B.Ya. Alekseev, I.I. Andreyashkina, Yu.V. Makarova: developing the research design, analysis of the obtained data, article writing.

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

#### **ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Авксентьев / N.A. Avxentyev: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>

И.И. Андреяшкина / I.I. Andreyashkina: <https://orcid.org/0000-0003-2646-499X>

Ю.В. Макарова / Yu.V. Makarova: <https://orcid.org/0000-0001-5129-8175>

**Конфликт интересов.** Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

**Conflict of interest.** The authors are responsible for the contents of the publication and editorial decisions. The authors declare no conflict of interest and confirm accuracy, independence and objectivity of the data presented in the publication.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was performed without external funding.