

Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов

Гомон Ю.М.^{1,2}, Колбин А.С.^{1,3}, Мазуренко С.О.^{2,3}, Иванов И.Г.^{2,3}

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

³ — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Аннотация. В свете роста расходов на систему здравоохранения и внедрения передовых, но дорогостоящих технологий директивные органы ищут надёжные методы оценки их экономической эффективности. С этой целью проводится комплексная оценка медицинской технологии, включающая анализ данных о её сравнительной эффективности и безопасности, а также оценка экономических результатов её внедрения. Одной из наиболее важных особенностей клинико-экономических исследований антимикробных препаратов является способность возбудителей инфекций приобретать устойчивость к проводимой терапии, что принципиально меняет их эффективность, а следовательно, клиническую и экономическую целесообразность применения с течением времени. Учёт рисков развития резистентности в качестве критерия эффективности в фармакоэкономических исследованиях антимикробных препаратов является важным фактором, влияющим на целесообразность включения лекарственных средств в ограничительные списки. В то же время данный критерий остается малоиспользуемым.

Ключевые слова: антимикробные препараты; клинико-экономические исследования; критерии эффективности; бактериальная резистентность

Для цитирования:

Гомон Ю.М., Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. Принципы проведения клинико-экономического анализа антимикробных препаратов // *Качественная клиническая практика*. — 2019. — №2. — С.35—44. DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.

Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs

Gomon YM^{1,2}, Kolbin AS^{1,3}, Mazurenko SO^{2,3}, Ivanov IG^{2,3}

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — St. George the Martyr city hospital, Saint-Petersburg

³ — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

Abstract. In light of rising costs in the health care system and the introduction of innovative but expensive technologies, decision makers are looking for reliable methods to assess their cost-effectiveness. To this end, a comprehensive assessment of medical technology is carried out, including the analysis of information on its comparative clinical efficacy and safety, as well as an assessment of the economic consequences of its implementation. One of the most important features of clinical and economic studies of antimicrobials is the ability of infectious agents to acquire resistance to therapy, which fundamentally changes their effectiveness, and, consequently, the clinical and economic feasibility of use over time. Taking into account the risks of resistance as a criterion of effectiveness in pharmacoeconomical studies of antimicrobial drugs is an important factor affecting the feasibility of inclusion of drugs in the restrictive lists. At the same time, this criterion remains underutilized.

Keywords: antimicrobial drug; clinic-economic study; criteria of effectiveness; bacterial resistance

For citations:

Gomon YM, Kolbin AS, Mazurenko SO, Ivanov IG. Principles of clinical and economic analysis of antimicrobial drugs. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2019;2:35—44. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2019-10071.

Введение

Относительная эффективность медицинской технологии — это «оценка той степени, в которой данная технология приносит больше пользы, чем вреда, по сравнению с одной или несколькими альтернативами для достижения клинически значимых результатов в рамках рутинной клинической практики»

[1, 2]. С этой целью проводят комплексную оценку медицинской технологии, включающую анализ информации о её сравнительной клинической эффективности и безопасности, оценку экономических последствий, а также дополнительных последствий её применения в целях принятия решений о включении в списки жизненно-важных лекарственных препаратов, нормативные правовые акты и иные

документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи [3, 4]. При проведении клинико-экономического анализа используют следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение горизонта моделирования; определение затрат; определение критериев эффективности; проведение анализа основного и альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [4–9].

Выбор альтернатив

Экономическая эффективность медицинской технологии — это относительная категория, которую можно исследовать в сравнении с другой терапевтической альтернативой [10]. Выбор альтернативы может принципиально менять результаты экономической оценки новой технологии. В случае проведения клинико-экономического анализа нового лекарственного средства (ЛС), в качестве сравнения может быть выбран «золотой стандарт» терапии конкретной нозологии, существующий на время проведения исследования. Им может быть и терапия второй или третьей линии, если ЛС планируют к применению при неэффективности первой линии терапии. Возможно сравнение с плацебо или паллиативной терапией в случаях, когда отсутствуют эффективные методы лечения, или если новое ЛС может быть использовано только для пациентов, не отвечающих на существующие альтернативные технологии, а также если они противопоказаны или их применение не может быть продолжено из-за нежелательных явлений. В случае оценки диагностической процедуры новую диагностическую процедуру и последующее лечение сравнивают с уже существующими методиками. В экономической оценке скрининговых программ скрининг и последующее лечение сравнивают с практикой отсутствия скрининга, или если 2 метода скрининга конкурируют друг с другом, их сравнивают между собой. Для новых антимикробных пре-

паратов (АМП) альтернативой становятся средства, входящие в клинические рекомендации, утвержденные Министерством здравоохранения РФ [11].

Выбор методов клинико-экономического анализа

Можно выделить четыре типа экономической оценки в зависимости от данных, выбранных в качестве оценки прироста эффективности (табл. 1) [4–9].

В анализе минимизации затрат эффективность двух стратегий лечения/диагностики одинакова. Если терапевтическая эквивалентность медицинской технологии доказана, ЛС с самой низкой стоимостью является наиболее экономически эффективным вариантом. В анализе «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) сравнивают затраты и эффективность двух или более вариантов диагностики, профилактики или лечения. Изучение экономической эффективности в части как дополнительных затрат, так и дополнительных эффектов для новой медицинской технологии производят в сравнении с медицинской технологией сравнения, которая может быть как «золотым стандартом» при данной патологии, так и плацебо. Расчёт коэффициента «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) осуществляют по формуле:

$$CER = Z / \Phi$$

где: Z — затраты;
 Φ — эффективность.

На рис. 1 показаны возможные результаты CEA.

При этом новая медицинская технология может быть дороже или дешевле технологии сравнения, более или менее эффективной. В случае, когда новая технология более эффективна при меньших затратах, этот вариант является доминирующим (рис. 1, нижний правый квадрант) и более привлекательным в сравнении с технологией сравнения по экономическим соображениям. Когда новая медицинская технология оказывается менее эффективной и более

Таблица 1

Варианты проведения экономической оценки медицинской технологии

Тип анализа	Единицы измерения прироста эффективности	Стоимость	Применение
Анализ минимизации затрат	Отсутствует (равная эффективность)	Стоимость в валюте страны, в которой планируется внедрение новой медицинской технологии	Сравнение технологий с равной эффективностью
Анализ «затраты-эффективность»	Естественные единицы (традиционно, конечные точки РКИ)		Сравнение медицинских технологий с неравным приростом эффективности
Анализ «затраты-полезность»	QALYs		Сравнение любых медицинских технологий

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; QALYs — quality-adjusted life years — годы жизни с поправкой на качество.

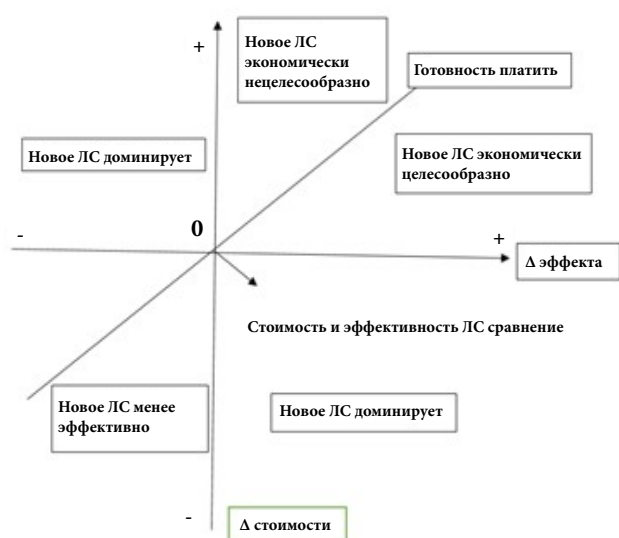


Рис. 1. Схема интерпретации результатов анализа «затраты-эффективность»

дорогой (рис. 1, верхний левый квадрант), альтернатива становится доминирующим вариантом. Когда и стоимость, и эффективность новой технологии выше в сравнении с альтернативой, можно рассчитать инкрементальный коэффициент «затраты-эффективности» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER).

$$ICER = (3 \text{ MT } 1 - 3 \text{ MT } 2) / (\text{Эф MT } 1 - \text{Эф MT } 2)$$

где: 3 — затраты;
Эф — эффективность;
MT — медицинская технология.

При этом внедрение такой технологии в систему здравоохранения зависит от готовности плательщика (государства) возмещать стоимость дополнительной эффективности, которая определяется порогом готовности общества платить (ПГП). ПГП отражает ту сумму (в национальных денежных единицах страны), которую общество готово потратить на достижение определённого терапевтического эффекта или неких суррогатных точек для данной категории больных [12].

Анализ «затраты-полезность» — частный случай анализа «затраты-эффективность», в котором мерой эффективности являются единицы полезности. Коэффициент, который отражает результаты анализа, представляет собой отношение затрат на лечение к эффективности, выраженной в единицах полезности — сохранённые годы жизни с поправкой на качество (quality-adjusted life years, QALYs) и сохранённые дни жизни с поправкой на качество (quality-

adjusted life days, QALDs). Существуют различные способы измерения качества жизни, включая такие методы прямой оценки, как метод стандартных ставок, метод временного компромисса, визуальная аналоговая шкала, а также использование вопросников (например, EQ-5D) [13]. Расчёт коэффициента «затраты-полезность» (cost-utility ratio, CUR) осуществляли по формуле:

$$CUR = 3 / Ut$$

где: 3 — затраты;
Ut — полезность [14].

При этом доминантной окажется стратегия, которая при наименьших затратах будет иметь наивысшую полезность. Равнозначными окажутся стратегии с одинаковым коэффициентом полезности затрат (CUR). В ситуации, когда при больших затратах имеется и большая полезность, проводят расчёт инкрементального показателя (incremental cost-utility ratio, ICUR) [15]:

$$ICUR = (3 \text{ MT } 1 - 3 \text{ MT } 2) / (Ut \text{ MT } 1 - Ut \text{ MT } 2)$$

где: 3 — затраты;
Ut — полезность;
MT — медицинская технология.

Значения ICUR сравниваются со значением порога готовности платить, уровень которого отличается в разных системах здравоохранения: в США он составляет \$50 000—100 000, в Великобритании — £20 000—30 000 за 1 QALY [16]. В России в 2011 г. ПГП составил 1 062 510 руб. за 1 QALY [14].

Для АМП чаще проводят анализ «затраты-эффективность». Это связано с тем, что острые инфекционные заболевания имеют сравнительно короткую длительность и меньшее влияние на качество жизни в сравнении с хроническими заболеваниями. Несмотря на это, оценка качества жизни остаётся крайне важной задачей: небольшие различия в общих затратах или качественных днях жизни на пациента оказывают значимое влияние на бюджет системы здравоохранения в случаях высокой заболеваемости. При этом используют показатель QALDs (quality-adjusted days of life) — дни жизни с поправкой на качество, рассчитываемый как QALY (quality-adjusted life years, годы жизни, с поправкой на качество)/365 [17]. Так анализ «затраты-полезность» показал, что использование норфлоксацина при остром неосложнённом пиелонефрите у женщин в США позволит сохранить более 15 000 QALDs ежегодно в сравнении с использованием ко-тримоксазола, что сохранит порядка 40 млн долларов в год [17].

Определение критериев эффективности

Классификация методов получения сведений об эффективности

Существует несколько различных подходов к получению сведений об экономической эффективности медицинских технологий (табл. 2) [18].

Клинико-экономические исследования, проводимые параллельно с рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ), носят дополнительный характер [19]. В рамках РКИ гораздо большее внимание уделяется мониторингу данных, касающихся эффективности и безопасности технологий, чем экономических последствий её внедрения; таким образом, качество сбора экономических данных может не всегда соответствовать существующим требованиям [20]. Данный подход имеет некоторые особенности [21]. В РКИ горизонт сбора данных ограничен временем проведения исследования, а популяция пациентов строго ограничена критериями включения, что затрудняет перенос экономических результатов на общую популяцию пациентов. Кроме того, в связи с жёстким расписанием процедур исследования сложно доказать эффективность ЛС в плане сокращения количества обращений за медицинской

помощью, потребности в дополнительных диагностических процедурах. Также необходимо отметить, что в РКИ вычисление статистической мощности исследования основано на достижении статистически значимых различий в показателях клинической эффективности. Зачастую для достижения значимых различий между медицинскими технологиями по экономическим показателям требуется больший размер выборки. Таким образом, зачастую в фармакоэкономических исследованиях, проведённых параллельно с РКИ, отсутствуют статистически значимые различия в показателях экономической эффективности.

Ещё одной методологической сложностью получения экономических данных в рамках РКИ является необходимость отмены исследуемого препарата (ИП) по завершении исследования или достижении критериев неэффективности (например, развитие сердечно-сосудистых событий на фоне применения ЛС для их профилактики). Соответственно, основные затраты, связанные с наступлением исходов, оказываются за рамками РКИ.

В натуралистических экономических исследованиях использование ресурсов здравоохранения оценивается в рамках рутинной практики, а экономические результаты представляют реальные затраты

Таблица 2

Методы получения сведений об эффективности медицинских технологий

	Преимущества	Недостатки
Экономическая оценка параллельно с РКИ	Рандомизация (внутренняя валидность); Низкая стоимость сбора экономических данных	Ограниченная популяция пациентов; Протокол-индуцированные затраты; Мониторинг экономических данных менее строг, чем мониторинг клинических переменных; Расчёт статистической мощности осуществляется исходя из вероятности достижения клинических конечных точек; После достижения клинической конечной точки происходит отмена ИП
Натуралистические фармакоэкономические исследования	Отсутствие отбора пациентов; Сбор данных в условиях рутинной практики (внешняя валидность); Реальное использование ресурсов здравоохранения и затраты, не зависящие от протокола исследования; Контроль за дополнительными расходами по документам, идентифицирующим личность (полису медицинского страхования); Большая популяция пациентов	Непредсказуемость отобранных данных; Сложное администрирование; Отсутствие данных мониторинга и смещение выборки; ограниченный временной горизонт; Экономические результаты доступны только после принятия решений по возмещению стоимости медицинской технологии
Экономическое моделирование, основанное на данных РКИ	Обобщаемые результаты РКИ скорректированы с учётом локальных стандартов оказания медицинской помощи	Результаты зависят от правильности допущений моделирования (например, структуры модели); Известная неопределённость входных параметров снижает ценность выводов

Примечания: РКИ — рандомизированные клинические исследования; ИП — исследуемый препарат.

в общей популяции пациентов [22]. Но реализация такого подхода имеет значительные сложности в связи с трудностями сбора данных. Осуществление натуралистических исследований упрощается при использовании в системе здравоохранения уникального идентификационного номера пациента (например, номер полиса ОМС), с помощью которого возможно учесть все случаи использования пациентом ресурсов системы здравоохранения.

Натуралистические клинико-экономические исследования носят не интервенционный характер, при этом сбор данных осуществляют путём наблюдения. В силу отсутствия рандомизации смещение результатов может значительно уменьшить силу доказательств. На результаты исследования также может повлиять социально-экономический статус пациентов: в этом случае пациенты могут пользоваться ресурсами системы здравоохранения за наличный расчёт, в том числе за рубежом, и это не может быть отслежено по идентификационному номеру пациента и не будет учтено при расчёте затрат. Таким образом, при расчёте затрат могут быть учтены только зарегистрированные и возмещаемые медицинские технологии. В то же время использование статистических методов, например, многомерного регрессионного анализа, может уменьшить влияние смещения выборки.

Экономическое моделирование наиболее часто используется для обоснования решений о возмещении расходов на новые медицинские технологии. При его проведении используется моделирование течения заболевания на фоне применения исследуемой технологии и её альтернатив, которое осуществляют с помощью построения дерева решений, марковского моделирования или моделирования дискретных событий. При этом синтезируют данные проведённых РКИ/мета-анализов РКИ, информацию эпидемиологического характера, а также другие ретроспективные источники данных для оценки потенциальных экономических выгод новой медицинской технологии. Экономическое моделирование позволяет прогнозировать результаты на более длительный временной горизонт, что позволяет оценить истинные затраты, связанные с внедрением новой технологии [23]. В экономических моделях оценивают влияние таких важных параметров, как, например, приверженность пациентов терапии, нагрузку на лиц, обеспечивающих уход, чего нельзя оценить в РКИ. Данные об экономической эффективности, полученные в результате экономического моделирования, могут быть представлены до принятия решения плательщиком о возмещении стоимости данной технологии и включения её в формулярные списки [24]. Оценка рентабельности новой технологии на основе экономического моделирования зависит от допущений, принятых при построении модели, включая её структуру, временной горизонт моделирования, правильность и полноту выбора клинически и эко-

номически значимых исходов [23]. Известная неопределённость в значениях входных параметров затрудняет интерпретацию результатов. Проведение анализа чувствительности позволяет понять влияние вклада отдельных параметров. На практике экономические модели не могут быть абсолютно точными. Поиск абсолютной точности увеличивает сложность, индуцирует затраты на сбор доказательств, увеличивает сроки проведения исследования, усложняет объединение результатов и создает потенциал в ошибке моделирования. Поэтому более сложные модели должны быть обоснованы стороной, принимающей решения о возмещении затрат.

Для АМП в качестве критериев эффективности при фармакоэкономическом моделировании используют как жёсткие конечные точки (частота выздоровления; смертность; число лет жизни с поправкой на качество; годы сохраненной жизни; риск развития резистентности; частота неэффективности профилактики; частота развития серьёзных нежелательных явлений (НЯ); микробиологический ответ — частота эрадикации возбудителя из стерильного биосубстрата), так и суррогатные (композитные) конечные точки (клинические и лабораторные показатели: динамика клинических симптомов; динамика лабораторных показателей; динамика рентгенологической картины; микробиологический ответ — частота эрадикации возбудителя из нестерильного биосубстрата, частотные показатели ответа на терапию: частота устойчивого вирусологического ответа (УВО); частота развития компенсированного, декомпенсированного цирроза, гепато-целлюлярной карциномы, трансплантации печени; частота и тяжесть нежелательных явлений) [26—28]. Анализ фармакоэкономических исследований АМП, поданных для включения в список жизненно-важных лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в 2014-2016 гг., показал, что доля жёстких конечных точек как показателей эффективности ЛС составляла только 58,8 % [29].

Проблема резистентности. В связи с тем, что за последние десятилетия имела место значимая эскалация проблемы резистентности, ранее проведённые ФЭ исследования не отражают существующую реальность. Ни в одном фармакоэкономическом исследовании АМП, поданных для включения в перечень ЖНВЛП в 2014-2016 гг., не оценивали динамику развития приобретённой резистентности — важного экономического исхода, напрямую влияющего на затраты системы здравоохранения [29]. В то же время приобретённая резистентность обуславливает не только высокий уровень заболеваемости и смертности, но и рост прямых и непрямых медицинских затрат в виду возникновения потребности в более дорогостоящих АМП резерва, увеличения длительности пребывания пациента в стационаре, в том числе в отделении реанимации, дополнительных затрат, связанных с повторными оперативными вмешательствами, и т. д. [30—32].

В настоящее время инфекции, вызванные полирезистентными штаммами, практически вдвое ухудшают прогноз пациентов в сравнении с инфекциями, вызванными высокочувствительными штаммами микроорганизмов [33, 34]. Проблема бактериальной резистентности имеет значение не только в плане снижения эффективности терапии инфекционных заболеваний, но и их профилактики: так, неэффективность профилактики инфекций в области оперативного вмешательства фторхинолонами при трансуретральной биопсии простаты приводит к росту случаев инфекционных осложнений после вмешательства [35, 36].

Несмотря на результаты многочисленных исследований, указывающих на высокие риски неблагоприятных исходов у пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентной флорой, при оценке экономических последствий резистентности возникают значимые сложности. Существующие исследования по оценке экономического бремени устойчивости к АМП не учитывают динамику резистентности во времени.

В РФ имеются определённые сложности с доступностью официальной информации о заболеваемости и смертности от острых инфекционных заболеваний, в том числе в части возрастной структуры умерших, что затрудняет оценку экономических потерь государства ввиду смерти лиц трудоспособного возраста. Также отсутствует актуальная информация о региональных уровнях резистентности возбудителей инфекционных заболеваний. Ввиду этого крайне важным инструментом прогнозирования динамики резистентности может быть математическое моделирование, позволяющее с учётом постоянно меняющихся объёмов и структуры потребления АМП прогнозировать клиническую и экономическую эффективность использования изучаемых ЛС [37, 38]. Примером такой модели является авторегрессионная математическая модель скользящего среднего (AutoRegressive Integrated Moving Average model, ARIMA), построенная на зависимости резистентности от объёмов потребления АМП, рассчитанных через установленную суточную дозу (DDD — Defined Daily Doses). Данная математическая модель описывается формулой:

$$\widetilde{R}_{(t)} = \log(R_t) = \text{const} + \sum_{j=1}^p \sum_{l=0}^{l_1} \beta_{jl} X_{j(t-l)} + \sum_{l=1}^{l_2} \phi_l \widetilde{R}_{(t-l)} + T(t) + kW(t)$$

где: R_t — значение резистентности в момент времени t ;

$X_{j(t-l)}^R$ — объём потребления j -того АМП с лагом l ;

$\widetilde{R}_{(t-l)}$ — значение резистентности с лагом l ;

β, ϕ — вещественные коэффициенты при авторегрессии и потреблении;

l_1, l_2 — максимальные длины лагов (единица лага — один временной интервал);

const — константа.

Формула состоит из 2 основных частей: потребления АМП, рассчитанного через DDD, и авторегрессионной части. Также в модель были включены бинарная переменная «season» и тренд. Тренд вводили в модель как логарифмическую или как степенную функцию от времени (степень от 1 до 2). Бинарную переменную вводили с помощью функции вида $k \cdot W(t)$, где $W(t)=0$ в весенне-летние месяцы, 1 в осенне-зимние, k — вещественная константа. Существенным ограничением регрессионного математического моделирования является невозможность прогнозирования резистентности к тем АМП, к которым ранее резистентности не наблюдали.

Горизонт моделирования. Важным вопросом при рассмотрении экономической эффективности нового вмешательства являются определение временного горизонта моделирования. Временной горизонт отражает период, в течение которого ожидаются основные различия между двумя медицинскими технологиями. Когда временной горизонт составляет более 1 года, рекомендовано проведение дисконтирования: введение поправочного коэффициента при расчёте затрат с учётом влияния временного фактора. Затраты, которые предстоит понести в будущем, менее значимы, чем понесённые сегодня, и, напротив, выгода, приобретенная сегодня, более ценна, чем предстоящая в будущем [3]. Рекомендуемые ставки дисконтирования варьируют в зависимости от страны, например, в Великобритании ставки дисконтирования затрат и эффектов составляют 3,5 %, в Нидерландах ставка дисконтирования для расходов составляет 4 %, а для эффектов — только 1,5 % [39]. В РФ рекомендуемый уровень дисконтирования без учёта инфляции составляет 5 % [3].

Выбор адекватного горизонта моделирования важен и для определения экономической эффективности режимов антимикробной терапии. Важно учитывать, что у ряда пациентов острые инфекционные заболевания могут привести к декомпенсации хронической коморбидной патологии. Так, на примере внегоспитальной пневмонии *Lindenauer P.K. и соавт.* было показано, что в качестве жестких конечных точек необходимо учитывать не только внутригоспитальную, но и 30-дневную смертность, а также случаи 30-дневной регоспитализации, связанной с

декомпенсацией сочетанной патологии, уровень которых может достигать 11,1 и 17,4 % соответственно, что имеет значимые экономические последствия, которые могут быть не учтены в случае ограничения горизонта моделирования только сроками заболевания [40, 41]. Для ФЭ исследований, касающихся эффективности и экономической целесообразности схем профилактики инфекций области оперативного вмешательства (ИОХВ), необходимо помнить, что возникновение ИОХВ не ограничивается только сроками нахождения пациентов в стационаре, более того, временным критерием глубокой ИОХВ, а также ИОХВ органа/полости согласно Российским национальным рекомендациям является её возникновение в течение 30 дней после операции при отсутствии имплантата или в течение одного года при наличии имплантата в месте операции [42].

Определение затрат. Расчёт затрат осуществляются в соответствии с Методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2017 г. № 185-од. по расчёту затрат при проведении клинко-экономических исследований лекарственных препаратов [43]. При проведении клинко-экономических исследований учитываются прямые (прямые медицинские и прямые немедицинские) и косвенные (косвенные) затраты. Перечень затрат, учитываемых при проведении клинко-экономических исследований, определяется интересами целевой аудитории — будущего потребителя результатов (пациент, система здравоохранения, государство).

К прямым медицинским затратам относятся затраты, связанные с процессом оказания медицинской помощи. Так, прямыми медицинскими являются затраты на лекарственные препараты, изделия медицинского назначения, расходные материалы; имплантируемые человеку приборы и приспособления, кровь и её компоненты; медицинские услуги — диагностические, лечебные, реабилитационные, реанимационные и профилактические, в том числе лабораторные и инструментальные методы исследования; содержание пациента в лечебном учреждении (питание, административные и коммунальные расходы). К прямым немедицинским относятся затраты, обусловленные заболеванием, но не связанные с процессом оказания медицинской помощи. Например, это затраты на выплату пособий в результате временной утраты трудоспособности (ВУТ); выплату пенсий в результате стойкой утраты трудоспособности (инвалидизации) в исходе заболевания; социальную поддержку инвалидов (ежемесячные денежные выплаты, иные выплаты, предусмотренные действующим законодательством, компенсационные выплаты родственникам по уходу за нетрудоспособными гражданами), немедицинские услуги, оказываемые пациентам (услуги социальных служб и др.). К косвенным (косвенным) затратам относятся стоимость ресурсов, которые могли быть, но не были созданы

в связи с болезнью (потерей здоровья) — экономический ущерб (экономические потери). Экономический ущерб в результате потерь здоровья образуется за счёт преждевременной смертности экономически активного населения; заболеваемости с временной утратой трудоспособности; инвалидности.

Основным методом учёта не прямых (косвенных) затрат в клинко-экономических исследованиях является оценка экономического ущерба через недопроизводство валового внутреннего продукта (ВВП). Для расчёта потерь ВВП вследствие заболеваемости, инвалидности и смертности следует руководствоваться утвержденной методологией расчёта экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения [44].

Проведение анализа основного и альтернативного сценариев. Стоимость болезни оценивается для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия оказывается более эффективной, то она становится «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива оказывается и более эффективной, то проводится инкрементальный анализ.

Анализ чувствительности. Анализ направлен на определение того, в какой степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров (колебаниях цен на лекарственные препараты, изменении показателей эффективности, частоты побочных эффектов и т. п.) [4—9]. При выполнении данного анализа изменяют параметры по одному от 75 до 125 % их ценности и от полученного результата вычисляют рентабельность [6]. Для получения значений параметров из каждого распределения используют генератор случайных чисел, полученные значения пропускают через модель и таким образом получают результаты оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения, которые использовались для получения коэффициентов эффективности затрат.

Обсуждение

При анализе фармакоэкономических исследований АМП, поданных для включения в ограничительные списки в 2014-2016 гг., доля жёстких конечных точек как критериев эффективности составила только 40,4 % [29]. Для антибактериальных лекарственных средств их доля составила 58,83 %. Наименьшие показатели были получены для противовирусных лекарственных средств (26 %). В соответствии с постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» при проведении количественной оценки эффективности ЛС в рам-

ках клинических исследований у АМП, эффективных в отношении жёстких конечных точек, нет никаких преимуществ перед ЛС, чья эффективность доказана только в отношении суррогатных конечных точек [45]. Что касается проблемы резистентности, то только в одном исследовании противовирусного средства учитывали риск развития резистентных штаммов на фоне терапии, несмотря на то, что резистентность, без сомнения, является значимой социально-экономической проблемой, меняющей эффективность и целесообразность использования режимов терапии с течением времени. Так, согласно проекту клинических рекомендаций «Внегоспитальная пневмония», 2018 г. (МАКМАХ), из рекомендаций по лечению нетяжёлой внегоспитальной пневмонии у госпитализированных пациентов предложено исключить макролиды ввиду высоких рисков селекции антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae* [46].

Рост резистентности возбудителей бактериальных инфекций является непосредственной угрозой благополучию пациентов как в плане лечения инфекционных заболеваний, так и в плане их профилактики. Более того, резистентность является фактором, снижающим эффективность и ограничивающим возможность применения других высокотехнологичных вмешательств (трансплантация костного мозга, органная трансплантация и т. д.), что демонстрирует более широкую социальную значимость АМП [47–50]. В настоящее время все усилия по ограничению роста резистентности направлены на мероприятия организационного характера (внедрение систем инфекционного контроля, ограничение потребления АМП и т. д.), а также разработку новых АМП, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей [18]. Преодоление сложившейся ситуации, характеризующейся практически полным отсутствием новых АМП на рынке, возможно с помощью внедрения новых экономических моделей, в том числе со-финансирования создания новых АМП в рамках государственно-частных партнерств [51].

Предоставление доступа к современным, дорогостоящим медицинским технологиям обуславливает сложности с распределением ресурсов в системе здравоохранения, связанные прежде всего с различиями во взглядах производителей, плательщиков и пользователей новых медицинских технологий. Плательщики медицинских услуг считают, что вы-

годы от использования новых технологий должны оправдывать затраты. Производители считают, что они должны получать адекватную оплату за инновационные технологии, в том числе для инвестирования в дальнейшие исследования. Наконец, пациенты и врачи, как пользователи медицинских технологий, воспринимают ценность технологий здравоохранения с точки зрения преимуществ, которые они предоставляют человеку, независимо от того, какие издержки ложатся на общество [52]. Для обеспечения устойчивого доступа к медицинскому обслуживанию в будущем необходимы подходы, позволяющие согласовать интересы всех сторон.

Оценка технологий здравоохранения в области антимикробных препаратов имеет жизненно важное значение. Фарминдустрия, лечащие врачи, пациенты, Министерства здравоохранения, Правительства, должны иметь чёткое представление о стоимости и преимуществах терапии и о возможных альтернативах. Оценка технологий здравоохранения может помочь лицам, принимающим решения, в использовании информации, касающейся эффективности и действенности вмешательства, что может обеспечить большую рентабельность системы здравоохранения.

Выводы и рекомендации

Учёт рисков развития резистентности в качестве критерия эффективности в фармакоэкономических исследованиях АМП является важным фактором, влияющим на целесообразность их включения в ограничительные списки. В то же время данный критерий остаётся малоиспользуемым как в российских, так и в зарубежных фармакоэкономических исследованиях. Возможности математического моделирования динамики резистентности позволяют восполнить дефицит эпидемиологических данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Гомон Ю.М., Колбин А.С. — анализ литературных данных, написание текста; Колбин А.С., Мазуренко С.О., Иванов И.Г. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гомон Юлия Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

к. м. н., врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Мазуренко Сергей Олегович

ORCID ID: 0000-0002-1915-2237

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Иванов Игорь Григорьевич

ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет, заместитель главного врача, СПб ГБУЗ Больница Св. Георгия, Санкт-Петербург

Gomon Yulia

Corresponding author

e-mail: gomonmd@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-7704-9900

Candidate of Medical Sciences, physician-clinical pharmacologist, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg; professor assistant, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Mazurenko Sergey

ORCID ID: 0000-0002-1915-2237

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Disease, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Ivanov Igor

assistant of the Department of propaedeutic of internal diseases, St. Petersburg State University, Deputy chief physician, St. George the Martyr city hospital, St. Petersburg

Литература / References

1. Makady A, Ham R, Boer A, et al. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. *Value in Health*. 2017;20:520-532. DOI: 10.1016/j.jval.2016.12.003.
2. European Commission. Directive 2001/20/ec of the European Parliament and of the Council. 2015. URL: http://ec.europa.eu/health/?les=eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_en.pdf.
3. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено Приказом ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России от 23.12.2016 №145-од. URL: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> [Metodicheskie rekomendacii po sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoy ocenke lekarstvennogo preparata. Utverzhdeno prikazom FGBU CEEKMP ot 23.12.2016. #145-od. (In Russ).]
4. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка и выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). / под общ. редакцией П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед; 2004. [Avksent'eva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. *Kliniko-ekonomicheskoy analiz (ocenka i vibor medicinskih tehnologiy i upravleniya kachestvom medicinskoj pomoshchi)*. Pod redakciey P.A. Vorob'eva. Moscow: N'udiamed; 2004. (In Russ).]
5. ГОСТ Р 56044. — 2014. Оценка медицинских технологий. Общие положения. Издание официальное. М.: Стандартинформ; 2014. [GOST P 56044. 2014. *Ocenka medicinskih tehnologiy. Obschie polozheniya*. Izdaniye oficial'noe. Moscow: Standartinform; 2014. (In Russ).]
6. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. — М.: Издательство ОКИ; 2013. [Osnovniye ponyatiya v ocenke medicinskih tehnologiy: metodicheskoye posobie. Pod redakciey Kolbina AS, Zyryanova SK, Belousova DYU. Moscow: OKI; 2013. (In Russ).]
7. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общество клинических исследователей; 2000. [Belousov YuB. *Planirovaniye i provedeniye klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: OKI; 2000. (In Russ).]
8. Gold MR. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
9. Walley T, Haycox A, Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences; 2004.
10. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, et al. (1997). Basic types of economic evaluation. In: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW (eds). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press: New York, pp. 6-26.
11. Клинические рекомендации. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/> [Klinicheskie rekomendacii URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/> (In Russ).]
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога обществу платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ // *Фармакоэкономика*. — 2011. — Т.4. — №1. — С.7-12. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguen T. *Opredeleniye poroga gotovnosti obschestva platit v Rossii, Evropeiskih stranah i stranah SNG*. *Pharmacoeconomica*. 2011;4 (1):7-12. (In Russ).]
13. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*. 1986;5:1-30.
14. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика*. — 2012. — Т.5. — №2. — С.9-12. [Yagudina RI, Sorokovikov IV. *Metodologiya provedeniya analiza "zatrati-poleznost"* pri provedenii farmacoekonomicheskikh issledovaniy. *Pharmacoeconomica*. 2012;5(2):9-12. (In Russ).]
15. Angevine PD, Berven S. Health economic studies: an introduction to cost-benefit, cost-effectiveness, and cost-utility analyses. *Spine*. 2014;39(22 Suppl 1):S9-15. DOI: 10.1097/BRS.0000000000000576.
16. Shirowa T, Sung YK, Fukuda T, et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ*. 2010;19:422-437. DOI: 10.1002/hec.1481.
17. Yen ZS, Davis MA, Chen SC, et al. A cost-effectiveness analysis of treatment strategies for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *Acad Emerg Med*. 2003;10(4):309-14.

18. Bodrogi J, Kal Z. Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159:1367-1373. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00550.x.
19. O'Sullivan AK, Thompson D, Drummond MF. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? *Value Health*. 2005;8:67-79.
20. Hlatky MA, Owens DK, Sanders GD. Cost-effectiveness as an outcome in randomized clinical trials. *Clin Trials*. 2006;3:543-551.
21. Ramsey S, Willke R, Briggs A, et al. Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: the ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value Health*. 2005;8:521-533.
22. Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force Report. *Value Health*. 2007;10:326-335.
23. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6:9-17.
24. Sculpher MF, Drummond MJ. Analysis sans frontières: can we ever make economic evaluations generalisable across jurisdictions? *Pharmacoeconomics*. 2006;24:1087-1099.
25. Гомон Ю.М., Колбин А.С., Сидоренко С.В. и др. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. — 2017. — Т.10. — №2. — С.3-11. [Gomon YuM, Kolbin AS, Sidorenko SV. Kliniko-ekonomicheskaya ocenka effektivnosti I bezopasnosti suschestvuyushey praktiki provedeniya perioperacionnoy profilaktiki na osnove farmacoepidemiologicheskogo issledovaniya v mnogoprofilnykh stacionarak Sankt-Peterburga. *Farmacoekonomika. Sovremennaya farmacoekonomika I farmacoepidemiologiya*. 2017;10(2):3-11. (In Russ).] DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011
26. Nimmo WS, Tucker GT. Clinical Measurement in Drug Evaluation. 1995: Wiley & Sons Ltd. 344.
27. High level pharmaceutical forum 2005-2008. Conclusions and recommendations. <http://bookshop.europa.eu/en/high-level-pharmaceutical-forum-2005-2008-pbND3008692/>
28. Kleijnen S, George E, Goulden S, et al. Relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: similarities and differences in 29 jurisdictions. *Value Health*. 2012;15(6):954-60. DOI: 10.1016/j.jval.2012.04.010.
29. Гомон Ю.М., Колбин А.С. Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств. Данные ограничительных списков РФ в 2014 — 2016 годах // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2017. — Т.19. — №3. — С.260-264. [Gomon YuM, Kolbin AS. Analis kriteriev effektivnosti pri provedenii farmacoekonomicheskikh issledovaniy antimikrobykh lekarstvennykh sredstv. Dannie ogranichitelnykh spiskov RF v 2014 — 2016 gg. *Klinicheskaya microbiologiya I antimicrobnaya terapiya*. 2017;19(3):260-264. (In Russ).]
30. Schwaber M, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):913-920.
31. Macgowan A, BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J. Antimicrob. Chemother*. 2008;62(Suppl. 2):ii105-114.
32. Eliopoulos GM, Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antibacterial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-1437.
33. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1433-1437.
34. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2008;6:751-763.
35. Williamson DA, Barrett LK, Rogers BA, et al. Infectious complications following transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: new challenges in the era of multidrug-resistant Escherichia coli. *Clin Infect Dis*. 2013;57:267-274. DOI: 10.1093/cid/cit193.
36. Wagenlehner FME, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol*. 2013;63:521-527.
37. Арепьева М.А., Колбин А.С., Сидоренко С.В., и др. Математическая модель прогнозирования развития бактериальной резистентности, построенная на основе зависимости между уровнем резистентности и объемом потребления антибиотиков // *Клин микробиол антимикроб химиотер*. — 2016. — Т.18. — №3. — С.200-211. [Arep'eva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV. Matematicheskaya model prognozirovaniya razvitiya bacterialnoy rezistentnosti, posytoennaya na osnove zavisimosti mezhdu urovnem rezistentnosti I ob'emom potrebleniya antibiotikov. *Klinicheskaya farmacologiya I antimicrobnaya himioterapiya*. 2016;18(3):200-211. (In Russ).]
38. Arap'eva MA, Kolbin AS, Sidorenko SV, et al. A mathematical model for predicting the development of bacterial resistance based on the relationship between the level of antimicrobial resistance and the volume of antibiotic consumption. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;8:148-156.
39. Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, et al. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8(36):1-158.
40. Lindenauer PK, et al. The performance of US hospitals as reflected in risk-standardized 30-day mortality and readmission rates for medicare beneficiaries with pneumonia. *J Hosp Med*. 2010;5(6):E12-8. DOI: 10.1002/jhm.822.
41. Lindenauer PK, et al. Development, validation, and results of a measure of 30-day readmission following hospitalization for pneumonia. *J Hosp Med*. 2011;6(3):142-50.
42. Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации — М.: 2014. [Principi organizatii perioperacionnoi antibioticoprofilaktiki v uchrezhdeniyah zdravoohraneniya. Federal'niye klinicheskie rekomendacii. Moscow: 2014. (In Russ).]
43. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. Методическими рекомендациями по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 185-од. М.: 2017. [Metodicheskije rekomendacii po raschetu zatrat pri provedenii kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy lekarstvennykh preparatov. Utverzhdeni prikazom FGBU CEEKMP 29.12.2017 #185-od. Moscow: 2017. (In Russ).]
44. Приказ Минэкономразвития России N 192, Минздравсоцразвития России N 323н, Минфина России N 45н, Росстата N 113 от 10.04.2012 «Об утверждении Методологии расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения» (Зарегистрировано в Минюсте России 28.04.2012 N 23983). [Prikaz Minkomekonomrazvitiya Rossii #192 "Ob utverzhdenii metodologii rascheta ekonomicheskikh poter ot smertnosti, zabolevaemosti i invalidizacii naseleniya. Zaregistririvan 28.04.2012 # 23983. (In Russ).]
45. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/ [Postanovlenie Pravitelstva RF ot 28.08.2014 #871 "Ob utverzhdenii pravil formirovaniya perechey lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya I minimalnogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimih dlya okazaniya medicinskoj pomoschi. (In Russ).]
46. Проект клинических рекомендаций «Внегоспитальная пневмония». МАКМАХ. 2018. [Proekt klinicheskikh rekomendacij «Vnegospital'naya pnevmoniya». MAKMAH. 2018. (In Russ).] URL: <http://www.antibiotic.ru/files/pdf/2018/vp2018-project.pdf>
47. Girmenia C, Rossolini GM, Picocchi A, et al. Infections by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:282-288. DOI: 10.1038/bmt.2014.231
48. McCann S, Byrne JL, Rovira M, et al. Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:519-529.
49. Bodro M, Sabe N, Tubau F, et al. Risk factors and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in solid-organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013;96:843-849. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182a049fd
50. Sganga G, Spanu T, Bianco G, et al. Bacterial bloodstream infections in liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. *Transplant Proc*. 2012;44:1973-1976. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.06.055
51. Torbica A, Tarricone R, Drummond M. Does the approach to economic evaluation in health care depend on culture, values, and institutional context? *Eur J Health Econ*. 2017. DOI: 10.1007/s10198-017-0943-1. DOI: 10.1007/s10198-017-0943-1
52. Drummond M, Tarricone R, Torbica A. Assessing the Added Value of Health Technologies: Reconciling Different Perspectives. *Value in Health*. 2013;16:7-13. DOI: 10.1016/j.jval.2012.10.007