



Фармакоэкономическое исследование применения магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака

Кармазановский Г.Г.^{1, 2}, Волобуева А.А.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Большая Серпуховская ул., 27, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

³ АО «Байер», 3-я Рыбинская ул., 18, стр. 2, Москва, 107113, Российская Федерация

Кармазановский Григорий Григорьевич, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Волобуева Арина Александровна, специалист по фармакоэкономике отдела доступа на рынок и ценообразования АО «Байер»; <https://orcid.org/0000-0002-1824-8712>

Резюме

Цель: провести оценку фармакоэкономических преимуществ применения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии (КТ) с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Материал и методы. Проведено моделирование, в ходе которого получены результаты фармакоэкономического исследования: анализа эффективности, анализа затрат и анализа «затраты–эффективность». При оценке затрат были учтены только прямые медицинские затраты (затраты на КТ с контрастированием, стоимость магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) и стоимость лечения, выполненного пациенту с установленным диагнозом ГЦР после диагностического исследования). Финансирование осуществлялось в рамках системы обязательного медицинского страхования. Расчет результатов приведен на 1 пациента.

Результаты. Анализ эффективности показал, что схема диагностики КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой является наиболее эффективным комплексом исследований для диагностики ГЦР, поскольку ее применение позволило достичь почти у 50% пациентов практически 5-летней общей выживаемости (4,8 года), что статистически значимо выше, чем при диагностике ГЦР с помощью КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (2,3 года) или КТ (3,7 года). Анализ «затраты–эффективность» продемонстрировал, что схема диагностики с гадоксетовой кислотой является доминантной: на достижение 1 года жизни при ее использовании требуется меньшее количество затрат (14 862 руб.) в сравнении с КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (25 293 руб.) или КТ (46 540 руб.). Согласно результатам расчета инкрементального показателя «затраты–эффективность» применение комплекса исследований с гадоксетовой кислотой характеризуется наименьшими дополнительными затратами на достижение 1 дополнительного года жизни.

Заключение. В результате проведенного фармакоэкономического исследования установлено, что использование МРТ с гепатоспецифическим контрастным средством – гадоксетовой кислотой в дополнение к КТ с контрастированием является эффективным и экономически выгодным способом ранней диагностики ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; гепатоцеллюлярная карцинома; магнитно-резонансные контрастные средства; гепатоспецифическое контрастное средство; гадоксетовая кислота; внеклеточные гадолинийсодержащие контрастные средства; гадобеновая кислота; гадодиаמיד; гадопентетовая кислота; гадотеровая кислота; гадобутрол; компьютерная томография; магнитно-резонансная томография; анализ эффективности; анализ затрат; анализ «затраты–эффективность».

Конфликт интересов. Г.Г. Кармазановский сотрудничает с АО «Байер», А.А. Волобуева является сотрудником АО «Байер». АО «Байер» не оказывало какого-либо влияния на дизайн исследования, анализ и интерпретацию результатов.

Финансирование. Данное фармакоэкономическое исследование выполнено при поддержке АО «Байер».
Для цитирования: Кармазановский Г.Г., Волобуева А.А. Фармакоэкономическое исследование применения магнитно-резонансной томографии с гадоксетовой кислотой в дополнение к компьютерной томографии с контрастированием при диагностике гепатоцеллюлярного рака. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2021; 102(5): 284–95. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-284-295>
Для корреспонденции: Кармазановский Григорий Григорьевич, E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Статья поступила 19.07.2021

После доработки 24.09.2021

Принята к печати 25.09.2021

МА-М_PRI-RU-0018-1

Pharmacoeconomic Study on the Application of Magnetic Resonance Imaging with Gadoteric Acid in Addition to Contrast-Enhanced Computed Tomography in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Grigory G. Karmazanovsky^{1, 2}, Arina A. Volobueva³

¹ Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Bolshaya Serpukhovskaya, 27, Moscow, 117997, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

³ Bayer JSC, ul. Tretya Rybinskaya, 18, str. 2, Moscow, 107113, Russian Federation

Grigory G. Karmazanovsky, Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Radiology Department, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; Professor, Chair of Radiology, Pirogov Russian National Research Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Arina A. Volobueva, Health Economics Specialist, Market Access and Pricing Department, Bayer JSC; <https://orcid.org/0000-0002-1824-8712>

Objective: to evaluate pharmacoeconomic advantages of the application of magnetic resonance imaging (MRI) with hepatobiliary-specific contrast agent – gadoteric acid in addition to contrast-enhanced computed tomography (CT) in the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC).

Material and methods. We performed the modeling and obtained the results of the pharmacoeconomic study: effectiveness analysis, cost analysis, and cost-effectiveness analysis. The cost analysis included only direct medical costs (the cost of contrast-enhanced CT, gadolinium-based contrast agent (GBCA) for MRI, and therapy per a patient with verified HCC diagnosis after diagnostic procedures). The financing was performed from the Compulsory Health Insurance Fund. The calculations were made per 1 patient.

Results. The effectiveness analysis showed that the diagnostic scheme CT + MRI with gadoteric acid was the most effective complex for the diagnosis of HCC because its application provided 50% of patients with 5-year overall survival (4.8 years), which was significantly higher than in patients who were diagnosed HCC with CT + MRI with extracellular GBCA (2.3 years) or CT (3.7 years). The cost-effectiveness analysis showed that the diagnostic scheme with gadoteric acid was dominant because each disability-adjusted life year required fewer costs (14 862 rubles) in comparison with CT + MRI with extracellular GBCA (25 293 rubles) or CT (46 540 rubles). According to the results of the incremental cost-effectiveness ratio analysis, the application of the diagnostic complex with gadoteric acid was characterized by the lowest rate of additional costs per 1 disability-adjusted life year.

Conclusion. The pharmacoeconomic study showed that the application of MRI with a hepatospecific contrasting agent – gadoteric acid in addition to contrast-enhanced CT was an effective and economically beneficial method of early HCC diagnosis.

Keywords: hepatocellular carcinoma; magnetic resonance contrast agents; hepatobiliary-specific contrast agent; gadoteric acid; extracellular gadolinium-based contrast agents; gadobenic acid; gadodiamide; gadopentetic acid; gadoteric acid; gadobutrol; computed tomography; magnetic resonance imaging; effectiveness analysis; cost analysis; cost-effectiveness analysis.

Conflict of interest. Grigory G. Karmazanovsky cooperates with Bayer JSC. Arina A. Volobueva is an employee of Bayer JSC. Bayer JSC did not influence in any way the study design, analysis, or interpretation of the results.

For citation: Karmazanovsky GG, Volobueva AA. Pharmacoeconomic study on the application of magnetic resonance imaging with gadoteric acid in addition to contrast-enhanced computed tomography in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(5): 284–95 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-5-284-295>

For corresponding: Grigory G. Karmazanovsky, E-mail: karmazanovsky@ixv.ru

Received July 19, 2021

Revised September 24, 2021

Accepted September 25, 2021

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одной из первичных злокачественных опухолей печени. Уникальность этого новообразования в том, что при наличии общих исходных нарушений в гепатоците (опухолевая трансформация) существует три известных на данный момент механизма развития опухоли, а значит, и ее первичных проявлений при лучевой диагностике, влияющих на выбор тактики лечения [1, 2].

Первый тип опухоли – это ГЦР на фоне хронического воспалительного процесса, гепатита, при нормальной паренхиме печени. Как и другие типы, чаще всего он выявляется случайно, если опухоль не достигла больших размеров и не успела существенно повлиять на метаболизм (онкомаркеры, снижение веса). В этих случаях важнейшую роль играют критерии дифференциальной диагностики при томографических исследованиях с использованием контрастного усиления [3, 4].

По мере роста опухоли и вовлечения структур внутри печени и за ее пределами неминуемо возникает вопрос о возможности хирургического вмешательства или его сочетания с химиотерапией на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде. Критерии резектабельности и операбельности также оценивают, опираясь на данные томографических исследований [5].

Второй тип – фиброламеллярный ГЦР, который является особой формой данной опухоли, чаще выявляемой у молодых. При первичной диагностике он, как правило, огромных размеров [2, 6].

Третий тип – ГЦР на фоне цирроза печени, который требует дифференциации четырех типов узловых образований на фоне цирротической трансформации паренхимы печени: узлов регенерации печеночной ткани, диспластических узлов без макропроявлений злокачественности, диспластических узлов с макропроявлениями злокачественности, когда виды так называемые узлы в узле. Узел в печени может быть одной из стадий развития ГЦР [7, 8]. Важнейшую роль в прогнозе играют оценка капсулы опухоли и степень инвазии сосудов. В большинстве случаев современные лучевые исследования отвечают и на эти вопросы [9, 10].

В настоящее время лучевая неинвазивная диагностика продвинулась столь далеко, что благодаря применению магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ) с гепатоспецифическим магнитно-резонансным контрастным средством (МРКС) в комбинации с диффузионно-взвешенными МРТ-изображениями можно дифференцировать разные типы узловых образований печени и даже стадию ГЦР [3, 9–11]. Возможностей много, но их большое количество не означает их автоматическое использование. Все ли они реализуются в полной мере в каждом случае при обследовании и планировании лечения конкретного пациента?

Вырабатываются определенные диагностико-лечебные стратегии, публикуются клинические рекомендации. Здравоохранение, наконец, считает затраты, оценивая целесообразность тех или иных программ обследования и лечения. Однако то, что лежит на поверхности, не всегда отражает объективную реальность. Психологически трудно свыкнуться с мыслью, что то, что считается «дорогим», может быть более целесообразным при достижении конечного результата, чем очевидное «дешевое».

В международных рекомендациях по диагностике заболеваний печени МРТ с гепатоспецифическим МРКС, гадооксетовой кислотой, включена в первую линию диагностической визуализации ГЦР. В российских руководствах метод также рекомендован, но не занимает первенство среди диагностических исследований [3–5, 12–19].

Данная работа была выполнена с целью показать с помощью фармакоэкономического исследования объективную реальность при современной диагностике ГЦР, основанной на МРТ с гадооксетовой кислотой.

Опубликованные фармакоэкономические исследования применения МРТ с гадооксетовой кислотой, МРТ с внеклеточными контрастными средствами (в т.ч. гадолинийсодержащими) и КТ с контрастированием показали, что МРТ с гадооксетовой кислотой обладает самой высокой диагностической эффективностью и сводит к минимуму необходимость в дополнительных подтверждающих исследованиях, что приводит к уменьшению затрат на диагностику [20–22].

В условиях здравоохранения Российской Федерации фармакоэкономическое исследование применения контрастных средств при диагностике ГЦР ранее не проводилось, поэтому данная работа является актуальной.

Материал и методы

При построении модели были использованы такие методы фармакоэкономического исследования, как анализ эффективности, анализ затрат и анализ «затраты–эффективность». Моделирование было проведено в программном пакете Microsoft Excel версии 2008 г. (сборка 13127.21624).

Анализ эффективности

На первом этапе фармакоэкономического исследования применения контрастных средств при диагностике ГЦР было проведено изучение опубликованных результатов клинических исследований (в т.ч. рандомизированных), метаанализов и систематических обзоров, посвященных применению гадоксетовой кислоты при диагностике ГЦР, за последние 10 лет. Информационный поиск осуществлялся в базе данных PubMed согласно следующей стратегии: «(gadoteric acid) AND (gadoteric acid-enhanced) AND ((MRI) OR (magnetic resonance imaging) OR (MR imaging)) AND (hepatocellular carcinoma) AND (((computed tomography) OR (CT) OR (MDCT)) OR ((extracellular contrast) OR (extracellular media-enhanced)))». При этом было найдено 84 публикации, из них 32 являются полнотекстовыми и находятся в свободном доступе. Было выявлено, что в 7 из 32 публикаций не проводилось сравнение МРТ с гадоксетовой кислотой и другими методами диагностики ГЦР. В 24 работах оценены лишь визуальные характеристики (диагностическая точность и чувствительность) МРТ с гадоксетовой кислотой и КТ и/или МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС.

Только в одной публикации по результатам ретроспективного когортного исследования T.W. Kang et al. (2020 г.), в котором изучалось применение гадоксетовой кислоты при обследовании более чем 30 тыс. больных ГЦР в Южной Корее, представлено прямое сравнение эффективности (выживаемости пациентов после диагностики ГЦР) применения гадоксетовой кислоты и других гадолинийсодержащих контрастных средств [23]. Основная цель исследования заключалась в оценке эффективности дополнительного использования МРТ с гадоксетовой кислотой в диагностике больных ГЦР, которым ранее была проведена КТ. Согласно протоколу исследования пациенты были разделены на три группы: в 1-й группе была проведена только КТ, во 2-й и 3-й группах дополнительно к КТ выполняли МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС или с гадоксетовой кислотой. После установления диагноза участникам исследования было проведено определенное лечение: радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация, таргетная или лучевая терапия. Некоторым пациентам лечение не проводилось. Горизонт

наблюдения за больными составил 7 лет (с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2014 г.) [23].

Первичная конечная точка исследования T.W. Kang et al. включала смерть от всех причин, вторичная – смерть от рака печени. Общую выживаемость пациентов рассчитывали от момента постановки диагноза ГЦР до смерти или окончания исследования. Для оценки показателей отношения рисков смерти от всех причин и от рака печени использовали регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса с 95% доверительным интервалом (ДИ). Исследование пропорциональных рисков Кокса осуществляли с помощью графиков логарифмической функции выживаемости и графиков остатков Шенфельда. При этом пороговый уровень статистической значимости (р-значение) составил 0,05. В исследовании также был проведен многофакторный анализ, в котором для сопоставления результатов в трех группах пациентов была проведена корректировка по таким критериям, как пол и возраст, локализация опухоли, год постановки диагноза, причина заболевания печени, индекс Чарлсона, проценты дохода, район проживания и назначенное после диагностики лечение [23].

Фактические данные этой публикации легли в основу расчетов экономической эффективности, проведенных в настоящей работе. В соответствии с исследованием T.W. Kang et al. [23] при выполнении фармакоэкономического исследования для сравнения мы использовали три схемы диагностики ГЦР:

- 1) КТ – мультифазная компьютерная томография с контрастированием;
- 2) КТ + МРТ с Gd – мультифазная компьютерная томография с контрастированием в сочетании с магнитно-резонансной томографией с усилением внеклеточными гадолинийсодержащими контрастными средствами;
- 3) КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой – мультифазная компьютерная томография с контрастированием в сочетании с магнитно-резонансной томографией с гадоксетовой кислотой.

В качестве контрастных средств, применяемых для диагностики ГЦР с помощью КТ + МРТ с Gd, были использованы гадобеновая кислота, гадодиамид, гадопентетовая кислота, гадотероная кислота, гадобутрол, а также комбинации представленных контрастных средств. В комплексе диагностических исследований КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой применялась гадоксетовая кислота [23].

Анализ затрат

Следующим этапом проводили анализ затрат. Были рассчитаны прямые затраты, которые включали в себя затраты на КТ с контрастированием, МРКС и лечение, назначенное пациенту с установленным диагнозом ГЦР после диагностического исследования.

Распределение контрастных средств для магнитно-резонансной томографии среди пациентов, которым была проведена диагностика гепатоцеллюлярного рака

Table 1

The distribution of contrast agents for magnetic resonance imaging among patients who underwent hepatocellular carcinoma diagnosis

Метод диагностики / Diagnostic method	Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Распределение, % / Distribution, %
КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	Гадобеновая кислота / Gadobenic acid	28,07
	Гадодиамид / Gadodiamide	26,94
	Гадопентетовая кислота / Gadopentetic acid	23,70
	Гадотеровая кислота / Gadoteric acid	4,44
	Гадобутрол / Gadobutrol	15,63
	Гадобеновая кислота + гадодиамид / Gadobenic acid + gadodiamide	0,16
	Гадобеновая кислота + гадопентетовая кислота / Gadobenic acid + gadopentetic acid	0,04
	Гадобеновая кислота + гадобутрол / Gadobenic acid + gadobutrol	0,04
	Гадобеновая кислота + гадотеровая кислота / Gadobenic acid + gadoteric acid	0,27
	Гадодиамид + гадопентетовая кислота / Gadodiamide + gadopentetic acid	0,16
	Гадодиамид + гадобутрол / Gadodiamide + gadobutrol	0,08
	Гадодиамид + гадотеровая кислота / Gadodiamide + gadoteric acid	0,12
	Гадопентетовая кислота + гадобутрол / Gadopentetic acid + gadobutrol	0,23
	Гадопентетовая кислота + гадотеровая кислота / Gadopentetic acid + gadoteric acid	0,08
Гадобутрол + гадотеровая кислота / Gadobutrol + gadoteric acid	0,04	
КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	Гадоксетовая кислота / Gadoxetic acid	100,00

Примечание. КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; Gd – внеклеточные гадолинийсодержащие контрастные средства.

Note. CT – computed tomography; MRI – magnetic resonance imaging; GBCA – extracellular gadolinium-based contrast agents.

Первая составляющая анализа затрат – стоимость КТ с контрастированием. Для ее расчета было взято среднее значение стоимости тарифа КТ органов брюшинного пространства и/или брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием или другого наиболее подходящего тарифа (ввиду отсутствия в некоторых субъектах указанных ранее тарифов) из тарифных соглашений по программе обязательного медицинского страхования (ОМС) на территории субъектов РФ¹. Таким образом, средняя стоимость КТ с контрастированием составила 7027 руб.

Второй составляющей анализа затрат являлась стоимость контрастного средства для МРТ с Gd и МРТ с гадоксетовой кислотой. Ее расчет осуществляли на основе стоимости одного введения МРКС и данных по распределению используемых контрастных средств или их комбинаций среди больных ГЦР [23] (табл. 1, 2). В связи с отсутствием гадотеровой кислоты в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов в Российской Федерации, а следовательно, и отсутствием зарегистрированной предельной отпускной цены производителя, стоимость одного введения МРКС была определена на основе средневзвешенных тендерных цен за упаковку (за период с 1 июля 2020 г. по 1 июля 2021 г.)².

¹ Тарифные соглашения по программе обязательного медицинского страхования на территории субъектов РФ.

² IQVIA (бывш. IMS) «Тендеры ГЛС и БАД в РФ».

Средневзвешенные тендерные цены на контрастные средства для магнитно-резонансной томографии

Table 2

Weighted average bid prices for contrast agents for magnetic resonance imaging

Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Торговое наименование / Trade name	Дозировка, упаковка / Dosage, packaging	Цена за упаковку, руб. / Price per package, rub.
Гадобеновая кислота / Gadobenic acid	Мультихэнс® / MultiHance®	10 мл № 1 / 10 ml No. 1	2280,27
Гадодиамид / Gadodiamide	Гадодиамид Джодас® / Jodas Gadodiamide®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	10213,32
	Омнискан® / Omniscan®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	16795,54
Гадопентетовая кислота / Gadopentetic acid	Гадопентетовая кислота Джодас® / Jodas Gadopentetic Acid®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	11712,75
	Магневист® / Magnevist®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	19745,36
Гадотеровая кислота / Gadoteric acid	Дотарем® / Dotarem®	15 мл № 1 / 15 ml No. 1	3025,38
	Кларискан® / Clariscan®	15 мл № 10 / 15 ml No. 10	19420,84
	Гадотеровая кислота Джодас® / Jodas Gadoteric Acid®	20 мл № 1 / 20 ml No. 1	4527,60
Гадобутрол / Gadobutrol	Гадовист® / Gadovist®	7,5 мл № 5 / 7,5 ml No. 5	14842,06
	Гадовист Полисан® / Gadovist Polysan®	15 мл № 5 / 15 ml No. 5	28105,12
	Гадобускан® / Gadobuscan®	15 мл № 5 / 15 ml No. 5	9264,99
Гадоксетовая кислота / Gadoxetic acid	Примовист® / Primovist®	10 мл № 1 / 10 ml No. 1	7839,91

Итоговая стоимость МРКС с Gd/гадоксетовой кислотой была рассчитана по следующей формуле:

$$C_{\text{МРКС}} = \sum_{i=1}^n C_i \times D_i,$$

где C_i – стоимость одного введения i -го МРКС или их комбинации (руб.); D_i – доля пациентов, которым вводилось i -е МРКС или их комбинации (%).

Для расчета третьей составляющей анализа затрат, а именно средней стоимости лечения 1 пациента, использовали данные о распределении больных по назначенному лечению после проведения диагностики и установления диагноза ГЦР [23] (табл. 3). Все расчеты осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2021 г.³, а также нормативами финансовых

затрат, предусмотренными Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) на 2021 г.⁴.

Средние нормативы финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в условиях дневного (ДС) и круглосуточного (КС) стационаров за счет средств ОМС, представлены в таблице 4³.

Используемые в расчете стоимости лечения 1 пациента коэффициенты затратно-экономности, полученные из справочника клинико-статистических групп (КСГ), указаны в таблицах 5 и 6².

Стоимость определенного вида лечения ГЦР в ДС или КС была рассчитана по следующей формуле⁵:

³ Письмо Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 30 декабря 2020 г. №№ 11-7/и/2-20691, 00-10-26-2-04/11-51 «О Методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

⁴ Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

⁵ Приказ ФГБУ «ЦККЭМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. № 242-од «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата».

Вероятность назначения лечения после проведения диагностики и установления диагноза гепатоцеллюлярного рака, %

Table 3

Possibility of indication of treatment after diagnostics and verification of hepatocellular carcinoma diagnosis, %

Вид лечения / Type of treatment	КТ / CT	КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid
Трансплантация печени / Liver transplantation	0,2	0,5	0,2
Резекция / Resection	6,1	17,1	24,0
Радиочастотная абляция / Radiofrequency ablation	3,7	4,2	10,1
Трансартериальная химиоэмболизация / Transarterial chemoembolization	39,6	36,8	35,4
Таргетная терапия / Targeted therapy	0,5	0,3	0,5
Другое лечение (включает лучевую терапию) / Other (includes radiation therapy)	5,8	7,8	6,6
Нет лечения / No treatment	44,2	33,2	23,3

Таблица 4

Средние нормативы финансовых затрат на 1 случай госпитализации

Table 4

Average norms for financial expenses per one case of hospitalization

Стационар / Facility	Норматив затрат, руб. / Norm for costs, rub.
Круглосуточный / All-day	22 261,50
Дневной / Day-time	37 382,30

Таблица 5

Коэффициенты затратно-емкости госпитализаций для лечения гепатоцеллюлярного рака в дневном стационаре

Table 5

Cost intensity ratios of hospitalizations for the treatment of hepatocellular carcinoma in a day-time inpatient facility

№ КСГ / CSG No.	Расшифровка КСГ / CSG decoding	КЗ / CIR
ds19.037	Лекарственная терапия при ЗНО (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровень 1) / Drug therapy for MT (except lymphoid and hematopoietic tissues), adults (level 1)	0,48
ds19.050	Лучевая терапия (уровень 1) / Radiation therapy (level 1)	0,74
ds19.052	Лучевая терапия (уровень 3) / Radiation therapy (level 3)	2,22
ds19.055	Лучевая терапия (уровень 6) / Radiation therapy (level 6)	3,8
ds19.059	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 2) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 2)	4,4
ds19.061	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 4) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 4)	13,27
ds19.062	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 5) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 5)	25,33

Примечание. КСГ – клинико-статистическая группа; КЗ – коэффициент затратно-емкости; ЗНО – злокачественные новообразования.

Note. CSG – clinical and statistical group; CIR – cost intensity ratio; MT – malignant tumors.

Коэффициенты затратоемкости госпитализаций для лечения гепатоцеллюлярного рака в круглосуточном стационаре

Table 6

Input intensity coefficients of hospitalizations for the treatment of hepatocellular carcinoma in an all-day inpatient facility

№ КСГ / CSG No.	Расшифровка КСГ / CSG decoding	КЗ / CIR
st32.006	Операции на печени и поджелудочной железе (уровень 2) / Biliary and pancreatic surgery (level 2)	2,69
st19.062	Лекарственная терапия при ЗНО (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровень 1) / Drug therapy for MT (except lymphoid and hematopoietic tissues), adults (level 1)	0,51
st19.075	Лучевая терапия (уровень 1) / Radiation therapy (level 1)	0,79
st19.078	Лучевая терапия (уровень 4) / Radiation therapy (level 4)	2,51
st19.081	Лучевая терапия (уровень 7) / Radiation therapy (level 7)	4,87
st19.084	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 2) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 2)	3,78
st19.085	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 3) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 3)	4,37
st19.088	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 6) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 6)	9,49
st19.089	Лучевая терапия в сочетании с лекарственной терапией (уровень 7) / Radiation therapy in combination with drug therapy (level 7)	16,32

Таблица 7

$$C_{\text{ДС/КС}} = N_{\text{ДС/КС}} \times \text{КП}_{\text{ДС/КС}} \times \text{КЗ}_{\text{ДС/КС}},$$

где $C_{\text{ДС/КС}}$ – средняя стоимость законченного случая лечения, включенного в КСГ, в условиях ДС/КС за счет средств ОМС; $N_{\text{ДС/КС}}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай лечения в условиях ДС/КС за счет средств ОМС; $\text{КП}_{\text{ДС/КС}}$ – коэффициент приведения при оплате специализированной медицинской помощи, принимающий значения не ниже 65% и 60% от значения норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации в условиях ДС и КС соответственно; $\text{КЗ}_{\text{ДС/КС}}$ – коэффициент затратоемкости КСГ, к которой отнесен данный случай лечения.

В ходе проведения фармакоэкономического исследования условно было принято, что резекция, радиочастотная абляция, трансартериальная химиоэмболизация в 100% случаев проводятся пациентам в КС. Также было принято допущение, что таргетную и лучевую терапию 50% больных получают в ДС, а остальные 50% – в КС (табл. 7).

Необходимо отметить, что в качестве стоимости проведения трансплантации печени была взята установленная в ПГГ средняя стоимость высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) № 61, которая составила 1 257 557 руб.⁶

Вероятность лечения пациента после установления диагноза гепатоцеллюлярного рака в дневном и круглосуточном стационарах, %

Table 7

Possibility of treating a patient after verification of hepatocellular carcinoma diagnosis in day-time and all-day inpatient facilities, %

Вид лечения / Type of treatment	Дневной стационар / Day-time facility	Круглосуточный стационар / All-day facility
Резекция / Resection	0	100
Радиочастотная абляция / Radiofrequency ablation	0	100
Трансартериальная химиоэмболизация / Transarterial chemoembolization	0	100
Таргетная терапия / Targeted therapy	50	50
Лучевая терапия / Radiation therapy	50	50

Средняя стоимость лечения 1 пациента по результатам диагностики ГЦР была рассчитана по следующей формуле:

$$C_{\text{леч}} = \sum_{i=1}^n (C_{\text{ДС}i} \times D_{\text{ДС}i} + C_{\text{КС}i} \times D_{\text{КС}i}) \times P_i + C_{\text{ВМП}} \times P_T,$$

⁶ Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

где $C_{дсi}$ – средняя стоимость законченного случая i -го лечения, включенного в КСГ, в условиях ДС за счет средств ОМС (руб.); $D_{дсi}$ – доля пациентов, которым было проведено i -е лечение в условиях ДС (%); $C_{кci}$ – средняя стоимость законченного случая i -го лечения, включенного в КСГ, в условиях КС за счет средств ОМС (руб.); $D_{кci}$ – доля пациентов, которым было проведено i -е лечение в условиях КС (%); P_i – вероятность проведения i -го лечения после постановки диагноза ГЦР; $C_{вмп}$ – средний норматив финансовых затрат на единицу объема специализированной медицинской помощи (стоимость трансплантации печени, ВМП № 61) (руб.); P_T – вероятность проведения трансплантации печени после постановки диагноза ГЦР.

Таким образом, итоговая стоимость исследуемых схем диагностики была рассчитана по формуле:

$$C_{итог} = C_{КТ} + C_{МРКС} + C_{леч},$$

где $C_{КТ}$ – стоимость КТ с контрастным средством в субъекте РФ (руб.); $C_{МРКС}$ – средняя стоимость МРКС (руб.); $C_{леч}$ – средняя стоимость лечения 1 пациента по результатам диагностики ГЦР (руб.).

Анализ «затраты–эффективность»

Завершающим этапом фармакоэкономического исследования было проведение анализа «затраты–эффективность». Результаты данного анализа представлены в виде коэффициента «затраты–эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER), демонстрирующего, какое количество денежных средств необходимо на 1 год жизни пациента, и инкрементального коэффициента «затраты–эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), демонстрирующего, какое количество дополнительных денежных средств необходимо на 1 дополнительный год жизни пациента.

Для расчета показателей были использованы следующие формулы⁷:

$$CER = \frac{Cost}{Ef},$$

где CER – коэффициент «затраты–эффективность»; Cost – стоимость медицинской технологии (руб.); Ef – показатель эффективности медицинской технологии (медиана выживаемости) (лет);

$$ICER = \frac{Cost_1 - Cost_2}{Ef_1 - Ef_2},$$

где ICER – инкрементальный показатель «затраты–эффективность»; $Cost_1$ – стоимость ана-

лизируемой медицинской технологии (руб.); $Cost_2$ – стоимость сравниваемой медицинской технологии (руб.); Ef_1 – показатель эффективности анализируемой медицинской технологии (медиана выживаемости) (лет); Ef_2 – показатель эффективности сравниваемой медицинской технологии (медиана выживаемости) (лет).

Результаты

Анализ эффективности

Анализ эффективности показал, что смертность от всех причин у пациентов с ГЦР, диагностированным с помощью КТ, КТ + МРТ с Gd и КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой, составила 36,3, 21,7 и 15,2 случая смерти на 100 человеко-лет соответственно. При этом медиана выживаемости составила 1,06 (95% ДИ 1,01–1,11), 2,51 (95% ДИ 2,35–2,70) и 4,80 (95% ДИ 4,63–5,01) лет соответственно ($p < 0,001$) (табл. 8) [23]. Таким образом, применение схемы диагностики КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой позволило достичь почти у 50% пациентов практически 5-летней выживаемости (4,8 года), что на 2,3 года (48%) больше в сравнении с применением КТ + МРТ с Gd и на 3,7 года (78%) больше в сравнении с КТ. В связи с этим КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой показали себя как наиболее эффективный комплекс.

Анализ затрат

В результате расчета затрат было выявлено, что итоговая стоимость КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой составляет 71 338 руб., тогда как стоимость КТ и КТ + МРТ с Gd – 49 332 руб. и 63 486 руб. соответственно (табл. 9). Таким образом, анализ затрат показал, что применение схемы КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой при диагностике ГЦР может привести к увеличению затрат на 7852 руб. по сравнению с КТ + МРТ с Gd и на 22 006 руб. по сравнению с КТ.

Анализ «затраты–эффективность»

Необходимость проведения анализа «затраты–эффективность» была обусловлена одновременным наличием двух факторов:

- 1) медиана выживаемости после проведения комплекса исследований КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой статистически значимо выше медианы выживаемости после проведения КТ и КТ + МРТ с Gd;
- 2) метод исследования КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой характеризуется большими затратами, чем применение других диагностических процедур сравнения.

По результатам анализа «затраты–эффективность», схема КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой при диагностике ГЦР является доминантной, т.к. она более эффективна и требует меньших

⁷ Приказ ФГБУ «ЦККЭМП» Минздрава России от 29.12.2018 №242-од «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата».

Таблица 8

Эффективность методов диагностики гепатоцеллюлярного рака [23]

Table 8

Efficacy of diagnostic methods for hepatocellular carcinoma [23]

Метод диагностики / Diagnostic method	Медиана выживаемости (95% ДИ, $p < 0,001$), лет / Median survival rate (95% CI, $p < 0,001$), years	Разница в медиане выживаемости в сравнении с КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой, лет* / Difference in median survival rate compared to CT + MRI with gadoxetic acid, years*
КТ / CT	1,06 (1,01–1,11)	3,7
КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	2,51 (2,35–2,70)	2,3
КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	4,80 (4,63–5,01)	–

* $p < 0,001$.

Таблица 9

Итоговые затраты на 1 пациента при диагностике гепатоцеллюлярного рака

Table 9

Total costs per 1 patient for hepatocellular carcinoma diagnosis

Метод диагностики / Diagnostic method	Стоимость КТ, руб. / Cost of CT, rub.	Стоимость МРКС, руб. / Cost of GBCA, rub.	Стоимость лечения, руб. / Cost of treatment, rub.	Итоговая стоимость, руб. / Total cost, rub.
КТ / CT	7027	–	42 305	49 332
КТ + МРТ с Gd / CT + + MRI with GBCA	7027	2118	54 342	63 486
КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	7027	7840	56 471	71 338

Примечание. МРКС – магнитно-резонансное контрастное средство.**Note.** GBCA – gadolinium-based contrast agent.

Таблица 10

Результаты анализа «затраты–эффективность»

Table 10

Results of cost-effectiveness analysis

Метод диагностики / Diagnostic method	Медиана выживаемости, лет / Median survival rate, years	Итоговая стоимость, руб. / Total cost, rub.	Коэффициент «затраты– эффективность» / Cost-effectiveness ratio
КТ / CT	1,1	49 332	46 540
КТ + МРТ с Gd / CT + MRI with GBCA	2,5	63 486	25 293
КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой / CT + MRI with gadoxetic acid	4,8	71 338	14 862

затрат на достижение 1 года жизни в сравнении с КТ + МРТ с Gd, а также в сравнении с КТ (табл. 10).

При расчете инкрементальных показателей «затраты–эффективность» были получены следующие результаты:

– если пациенту вместо КТ + МРТ с Gd провести более эффективную диагностику КТ + МРТ с гадоксетовой кислотой, применение которой может позволить увеличить общую выживаемость на 2,3 года, то затраты на каждый дополнительный год жизни составят всего 3429 руб.;

Значения инкрементальных показателей «затраты–эффективность», рассчитанные для методов диагностики гепатоцеллюлярного рака

Table 11

Incremental cost-effectiveness ratios calculated for hepatocellular carcinoma diagnostic methods

Методы диагностики / Diagnostic method	Разница в эффективности, лет жизни / Difference in efficiency, life years	Разница в итоговой стоимости, руб. / Difference in total cost, rub.	Инкрементальный показатель затраты- эффективность / Incremental cost-effectiveness ratio
КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой против КТ + МРТ с Gd / MRI with gadoxetoic acid vs. CT + MRI with GBCA	2,3	7852	3429
КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой против КТ / MRI with gadoxetoic acid vs. CT	3,7	22 006	5884
КТ + МРТ с Gd против КТ / CT + MRI with GBCA vs. CT	1,4	14 154	9762

– если пациенту вместо КТ выполнить диагностику ГЦР при помощи КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой, то медиана выживаемости может увеличиться на 3,7 года, а затраты на каждый дополнительный год жизни составят 5884 руб.;

– если пациенту вместо КТ провести КТ + МРТ с Gd, это приведет к увеличению медианы выживаемости на 1,4 года, при этом стоимость дополнительного года жизни составит 9762 руб.

Таким образом, схема диагностики КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой характеризуется самым низким значением инкрементального показателя «затраты–эффективность», т.е. требует меньше дополнительных затрат на достижение 1 дополнительного года жизни (табл. 11).

Ограничения исследования

В основу выполненных расчетов экономической эффективности легли результаты ретроспективного когортного исследования T.W. Kang et al. (2020 г.), проведенного среди пациентов в Южной Корее. В связи с этим при интерпретации результатов нашего фармакоэкономического анализа следует учитывать все ограничения указанного исследования.

Факторы риска развития ГЦР, структура здравоохранения и подходы к лечению ГЦР в Южной Корее могут отличаться от таковых в Российской Федерации. Например, диагностическая эффективность МРТ с гадооксетовой кислотой может быть различной у пациентов с неалкогольным циррозом печени, связанным со стеатогепатитом и другими фоновыми заболеваниями печени. Также на выживаемость при ГЦР могут влиять следующие факторы: наличие и степень нарушения функции печени, специализация и оснащение клиники, в которой

лечится или наблюдается пациент, используемые методы лечения (в Южной Корее в основном проводят резекцию или радиочастотную абляцию, а не пересадку печени).

Заключение

Результаты проведенного фармакоэкономического исследования показали, что схема КТ + МРТ с гадооксетовой кислотой является наиболее эффективным комплексом исследований для диагностики ГЦР, поскольку ее применение позволило достичь почти у 50% пациентов практически 5-летней выживаемости (4,8 года), что статистически значимо выше, чем при использовании схем КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (2,3 года) и КТ (3,7 года).

Схема обследования с гадооксетовой кислотой является доминантной для диагностики ГЦР, поскольку характеризуется статистически значимо более высокой медианой выживаемости, а также наименьшим количеством затрат на достижение 1 года жизни (14 862 руб.) по сравнению с КТ + МРТ с внеклеточными гадолинийсодержащими МРКС (25 293 руб.) или КТ (46 540 руб.). Кроме того, ее применение связано с меньшими дополнительными затратами на достижение 1 дополнительного года жизни.

Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что использование МРТ с гепатоспецифическим МРКС – гадооксетовой кислотой в дополнение к КТ с контрастированием является эффективным и экономически выгодным способом ранней диагностики ГЦР, что в свою очередь оказывает влияние на повышение резектабельности опухолей печени и общую выживаемость пациентов.

Литература [References]

1. Coleman WB. Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med.* 2003; 3(6): 573–88. <https://doi.org/10.2174/1566524033479546>.
2. Lalazar G, Sanford MS. Fibrolamellar carcinoma: recent advances and unresolved questions on the molecular mechanisms. *Semin Liver Dis.* 2018; 38(1): 51–9. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1621710>.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.
4. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017; 11(4): 317–70. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9>.
5. Бредер В.В., Балахнин П.В., Виршке Э.Р. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению больных гепатоцеллюлярным раком. Злокачественные опухоли. 2021; 10(3s2–1): 450–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25>. [Breder VV, Balakhnin PV, Virshke ER, et al. Practical recommendations for drug treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Malignant Tumors.* 2021; 10(3s2–1): 450–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-25> (in Russ.)]
6. Chagas AL, Kikuchi L, Herman P, et al. Clinical and pathological evaluation of fibrolamellar hepatocellular carcinoma: a single center study of 21 cases. *Clinics (Sao Paulo).* 2015; 70(3): 207–13. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(03\)10](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(03)10).
7. Jhaveri K, Cleary S, Audet P, et al. Consensus statements from a multidisciplinary expert panel on the utilization and application of a liver-specific MRI contrast agent (gadoteric acid). *Am J Roentgenol.* 2015; 204(3): 498–509. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.12399>.
8. Kojiro M. 'Nodule-in-nodule' appearance in hepatocellular carcinoma: its significance as a morphologic marker of dedifferentiation. *Intervirol.* 2004; 47(3–5): 179–83. <https://doi.org/10.1159/000078470>.
9. An C, Rhee H, Han K, et al. Added value of smooth hypointense rim in the hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI in identifying tumour capsule and diagnosing hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2017; 27(6): 2610–18. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4634-6>.
10. Tang A. Using MRI to assess microvascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2020; 297(3): 582–3. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203376>.
11. Zech CJ, Ba-Ssalamah A, Berg T, et al. Consensus report from the 8th international forum for liver magnetic resonance imaging. *Eur Radiol.* 2020; 30(1): 370–82. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06369-4>.
12. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68(2): 723–50. <https://doi.org/10.1002/hep.29913>.
13. 2018 Korean Liver Cancer Association – National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver.* 2019; 13(3): 227–99. <https://doi.org/10.5009/gnl19024>.
14. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Guidelines insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019; 17(4): 302–10. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0019>.
15. Vogel A, Cervantes A, Chau I, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl. 4): 238–55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy308>.
16. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer.* 2014; 3(3–4): 458–68. <https://doi.org/10.1159/000343875>.
17. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumors. *J Hepatol.* 2016; 65(2): 386–98. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>.
18. Клинические рекомендации «Рак печени (гепатоцеллюлярный)», 2020. URL: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf (дата обращения 18.08.2021). [Clinical guidelines “Hepatocellular carcinoma”. Available at: https://old.oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_pecheni.pdf (accessed August 18, 2021) (in Russ.)]
19. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8): 1386–422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
20. Zech C, Grazioli L, Jonas E, et al. Health-economic evaluation of three imaging strategies in patients with suspected colorectal liver metastases: Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI vs. extracellular contrast media-enhanced MRI and 3-phase MDCT in Germany, Italy and Sweden. *Eur Radiol.* 2009; 19(Suppl. 3): 753–63. <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1432-4>.
21. Lee JM, Kim MJ, Phongkitkarun S, et al. Health economic evaluation of Gd-EOB-DTPA MRI vs ECCM-MRI and multi-detector computed tomography in patients with suspected hepatocellular carcinoma in Thailand and South Korea. *J Med Econ.* 2016; 19(6): 759–68. <https://doi.org/10.3111/13696998.2016.1171230>.
22. Nishie A, Goshima S, Haradome H, et al. Cost-effectiveness of EOB-MRI for hepatocellular carcinoma in Japan. *Clin Ther.* 2017; 39(3): 738–50.e4. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.006>.
23. Kang TW, Kong SY, Kang D, et al. Use of gadoteric acid-enhanced liver MRI and mortality in more than 30000 patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide analysis. *Radiology.* 2020; 295(1): 114–24. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020190639>.