

Оценка клинико-экономической эффективности программ неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ

Печатникова Н.Л.¹, Захарова Е.Ю.², Ижевская В.Л.²

1 — ГБУЗ «Морозовская Детская Городская Клиническая Больница ДЗМ»
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский переулок, дом 1/9

2 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

В статье обобщены данные по клинико-экономической оценке программ массового неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ (НБО). Обсуждаются разные подходы к их клинико-экономической оценке эффективности, влияние внедрения программ расширенного скрининга методом tandemной масс-спектрометрии на бюджет.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, наследственные болезни обмена веществ, экономическая эффективность

Для цитирования: Печатникова Н.Л., Захарова Е.Ю., Ижевская В.Л. Оценка клинико-экономической эффективности программ неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ. *Медицинская генетика* 2020; 19(10): 4-9.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.4-9

Автор для переписки: Печатникова Н.Л.; **e-mail:** Npechatnikova@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ» на выполнение НИР в 2020 году.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 15.07.2020.

Evaluation of the clinical and economic effectiveness of newborn screening programs for inborn errors of metabolism

Pechatnikova N.L.¹, Zakharova E.Y.², Izhevskaya V.L.²

1 — Morozov Children's Municipal Clinical Hospital of the Moscow City Health Department
4th Dobryninsky per., 1/9, Moscow, 119049, Russia

2 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russia

The article summarizes the data on the clinical and economic evaluation of newborn screening programs for inborn errors of metabolism (IEM). Various approaches to the clinical and economic evaluation of the effectiveness of newborn screening programs, the impact of expanding screening programs by MS/MS on the budget are discussed.

Keywords: newborn screening, inborn errors of metabolism, economic effectiveness

For citation: Pechatnikova N.L., Zakharova E.Y., Izhevskaya V.L. Evaluation of the clinical and economic effectiveness of newborn screening programs for inborn errors of metabolism. *Medical genetics*. 2020; 19(10): 4-9 (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.10.4-9

Corresponding author: Pechatnikova N.L.; **e-mail:** Npechatnikova@gmail.com

Funding. The work was supported by state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of Russia for the Research Centre for Medical Genetics.

Conflict of Interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 15.07.2020.

Введение

Термин «скрининг» (от *англ.* screening — отбор, сортировка) в здравоохранении употребляется при описании комплекса мероприятий, направленных на разделение бессимптомных лиц на больных и здоровых.

Неонатальный скрининг — одна из успешных программ ранней (доклинической) диагностики заболеваний, поддающихся эффективной терапии, у новорожденных. Одним из первых заболеваний, на которое был начат скрининг новорожденных,

была фенилкетонурия (ФКУ). Своевременная диагностика и начало терапии тяжелого наследственного нарушения обмена веществ позволило практически забыть о клинических проявлениях заболевания в наши дни. С течением времени с появлением новых методов диагностики и новых клинических данных список скринируемых нозологий расширялся. В настоящее время в РФ всем новорожденным проводится скрининг на 5 заболеваний: ФКУ, врожденный гипотиреоз (ВГ), адреногенитальный синдром (АГС), муковисцидоз (МВ) и галактоземию.

Несмотря на то, что большинство скрининг-тестов просты и относительно дешевы, фактические затраты на неонатальный скрининг гораздо выше, чем суммарная стоимость скрининг-тестов, поскольку скрининг — это комплекс мероприятий, который включает в себя также подтверждающую диагностику, лечение и наблюдение за пациентами. Для таких болезней, как ФКУ и ВГ, имеющих высокую частоту и низкую смертность, но при этом существенную стоимость лечения при развитии клинических проявлений и осложнений из-за поздней диагностики, было показано, что скрининг на эти болезни приносит государству 5–10-кратную экономическую выгоду [1,2].

Скрининг на большинство других наследственных болезней требует дополнительных затрат от государства, и чем ниже частота заболевания, тем выше стоимость выявленного случая, что отражается на экономической эффективности скринирующих программ. По этой причине использование в программах скрининга мультиплексного тестирования, например, метода tandemной масс-спектрометрии (ТМС), является оптимальной стратегией для повышения рентабельности скрининга на заболевания с низкой частотой.

Анализ экономической эффективности программ скрининга, как правило, проводится только для отдельных форм наследственных болезней обмена веществ (НБО), что связано с объективными причинами: редкостью патологии, выраженным клиническим полиморфизмом, возможностью оценки эффективности диагностики и лечения этих болезней (что само по себе составляет отдельную проблему и требует больших временных интервалов наблюдения таких больных). Однако даже полученные в разных странах данные по экономической эффективности скрининга на НБО трудно сравнивать, так как авторы применяли различные методологии анализа, а также из-за различий «порога» экономической эффективности скрининга в разных странах [3].

Основные подходы к оценке экономической эффективности программ скрининга

Для оценки эффективности программ скрининга (как для любой технологии здравоохранения) применяются несколько видов клинико-экономического анализа.

Первый — анализ соотношения «затраты-выгоды», который связывает расходы на программу скрининга с последствиями ее реализации. При этом и затраты, и выгоды выражены в единицах стоимости. Этот тип анализа редко применяется для оценки медицинских технологий, но актуален при сопоставлении затрат и выгод на макроуровне [4].

Второй вид клинико-экономического анализа — анализ соотношения «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA) связывает денежный критерий с неденежными, выражаемыми в единицах лечебной или профилактической эффективности. При этом виде анализа происходит сравнение модели выявления и лечения болезни без массового скрининга с моделью, при которой болезнь включена в программу массового тестирования. Используемый для сравнения коэффициент «затраты-эффективность» (CER) представляет собой отношение стоимости лечения и диагностики к показателю эффективности, достигаемому в результате лечения [5]. При этом наилучшей модели соответствует наименьшее соотношение. В качестве показателя эффективности может быть принят любой из критериев, описывающих состояние здоровья пациента: изменение лабораторных показателей (биомаркеров) в сторону нормальных значений, при использовании узкоспециализированных шкал оценки состояния здоровья пациента — улучшение показателей по шкалам (пример: шкала Гамильтона в психиатрии). Часто применяют сходный анализ соотношения «затраты-польза», при котором в общую медицинскую выгоду включен показатель воздействия данной стратегии на качество жизни пациента. Результаты в этом анализе выражаются количеством сохраненных лет жизни с поправкой на их качество — QALY (Quality Adjusted Life Years) — или (реже) количеством лет жизни с поправкой на нетрудоспособность — DALY (Disability Adjusted Life Years). QALY получают путем оценки состояния здоровья с использованием различных методов: визуальных аналоговых шкал или опросников, например EuroQol EQ5D и др. [5].

Показатель DALY или «глобальное бремя болезни» (ГББ), определяет годы жизни с учетом нетрудоспособности, то есть число лет «неполноценной жизни». При этом, чем выше степень потери трудоспособности у человека, тем больше будет количество неполноцен-

ных лет. DALY напрямую зависит от возраста пациента, так как представляет собой сумму лет жизни, потерянных в результате преждевременной смерти, и лет нетрудоспособной жизни (чем в более раннем возрасте произошла преждевременная смерть или наступила нетрудоспособность, тем выше показатель DALY) [6]. При расчёте количества лет нетрудоспособной жизни используется весовой коэффициент нетрудоспособности, связанный со специфическими болезнями, а не со здоровьем. Данный коэффициент формируется на основании мнения экспертов или опроса пациентов [7].

При попарном сравнении технологий с использованием анализа «затраты-эффективность» для определения наиболее эффективной применяют инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» — ICER. Этот показатель определяется как отношение разности затрат двух сравниваемых альтернативных технологий к разности их эффективностей, при этом эффективность каждой технологии должна быть выражена в одних и тех же единицах (таблица) [5].

После расчета инкрементального коэффициента «затраты-эффективность», для выбора наиболее приемлемой технологии учитывают показатель внутреннего валового продукта (ВВП) и порог готовности платить (cost-effectiveness threshold, willingness-to-pay threshold, ПГП). ПГП — величина, отражающая объем средств, которое государство готово заплатить для достижения определенного эффекта, выраженного в единицах эффективности, характерных для определенной патологии, или в виде показателя полезности.

Существует несколько методов оценки ПГП, но чаще всего используется метод, основанный на рекомендациях комиссии ВОЗ по макроэкономике, в соответствии с которыми принято считать ПГП равным трем ВВП в пересчете на душу населения в год [8].

Если ICER (дополнительные затраты на единицу эффективности) меньше 1 ВВП на душу населения в год, то оцениваемая медицинская технология является выгодной (рентабельной). Если ICER больше 1, но меньше 3 ВВП на душу населения в год (1 ПГП), то медицинская технология считается затратно-эффективной, при ICER больше 1 ПГП (3 ВВП на душу населения в год), но меньше 2 ПГП (6 ВВП на душу населения в год) — погранично приемлемой, при ICER больше 2 ПГП (6 ВВП на душу населения в год) технология экономически неприемлема [5].

Оценка клинико-экономической эффективности программ скрининга на НБО веществ в разных странах

Метод ТМС применяется для диагностики НБО с 1998 года. С этого же времени стали обсуждаться возможности использования данной технологии в программах массового скрининга новорожденных и для расширения программ массового скрининга на различные НБО: будут ли оправданы финансовые затраты на замену используемых ранее методов массового скрининга, и целесообразно ли расширять список скринируемых нозологий.

Таблица

Основные типы клинико-экономического анализа

Тип анализа	Математическое выражение	Применение	Единица эффективности
«Затраты-эффективность»	Коэффициент «затраты-эффективность», CER	Определение стоимости единицы эффективности исследуемых лекарственных препаратов/ технологий здравоохранения	Сохраненные (выигранные) годы жизни (LYG)
Инкрементальный анализ «затраты-эффективность»	Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность», ICER	Определение стоимости дополнительной единицы эффективности лекарственного препарата/технологии здравоохранения при попарном сравнении.	Сохраненные (выигранные) годы жизни (LYG)
«Затраты-польза»	Коэффициент «затраты-польза», CUR	Определение стоимости единицы пользы от применения лекарственных препаратов/ технологий здравоохранения	Годы жизни с поправкой на качество (QALY)
Инкрементальный анализ «затраты-польза»	Инкрементальный коэффициент «затраты-польза», ICUR	Определение стоимости дополнительной единицы эффективности лекарственного препарата/технологии здравоохранения при попарном сравнении.	Годы жизни с поправкой на качество (QALY)
Анализ влияния на бюджет	Суммарный экономический эффект (S)	Определение экономических последствий внедрения лекарственного препарата/технологии здравоохранения	Денежные единицы

Для оценки клинико-экономической эффективности расширенных программ скрининга с применением ТМС проводили анализ как для групп болезней, так и для отдельных нозологических форм.

Наибольшее число работ посвящено оценке расширения массового скрининга на недостаточность среднецепочечной ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот (MCAD). Это заболевание из группы наследственных нарушений митохондриального β -окисления жирных кислот, проявляющееся метаболическими кризами в виде острой гипогликемии при голодании с быстрым развитием отека вещества головного мозга. Исходами метаболического криза могут быть преждевременная смерть (чаще в раннем детском возрасте) или выраженный неврологический дефицит (инвалидизация). Для лечения применяются высокоуглеводная диета и частые кормления (избегание периодов длительного голодания). При своевременной постановке диагноза и назначении диеты прогноз благоприятный: дети не отстают в развитии от своих сверстников [9].

Во всех публикациях продемонстрировано, что скрининг на MCAD с использованием метода ТМС является экономически эффективным. При расчетах большинство авторов использовали гипотетическую когорту пациентов, клинико-экономическое моделирование («дерево принятия решения», марковские модели) и определение стоимости «наилучшего» и «наихудшего» результатов в зависимости от ожидаемой продолжительности жизни, возможной частоты заболевания (минимальной и максимальной) и различных поправок на чувствительность и специфичность анализа методом ТМС. Для оценки эффективности использовались ICER при сравнении скрининга только на MCAD со скринингом на другие НБО, анализ «затраты-польза». За единицу эффективности в большинстве исследований принимались сохраненные годы жизни (LYG), реже — сохраненные годы жизни с поправкой на качество (QALY) [10,11].

Проведенный анализ во Франции показал, что, благодаря скринингу на MCAD, ежегодно можно предотвращать смерть 5 детей раннего возраста и возникновение неврологических осложнений у двух детей в возрасте до 5 лет. Дополнительные затраты на проведение скрининга 821 000 новорожденных в год были оценены в 1–2,5 млн евро, в зависимости от того происходит ли при расширении скрининга замена технологии, используемой в настоящее время для скрининга ФКУ, на метод ТМС. ICER составил 7 580 евро/QALY [10], что в несколько раз меньше 1 ВВП на душу населения в год (во Франции ВВП в 2012 году составлял 32 929 евро [12]). В Великобритании экономическая выгода от скрининга методом ТМС на

ФКУ и MCAD составила 23 312 фунтов стерлингов на 100 тысяч обследованных новорожденных [13].

В штате Вашингтон, США, анализ внедрения скрининга на MCAD прогнозировал соотношение выгоды-затраты 3,4:1, исходя из предположений о снижении младенческой смертности при этом заболевании на 20% и серьезной инвалидизации на 13,9%. При анализе «затраты-эффективность» затраты составили 48 000\$ на год сохраненной жизни (LYG), что является экономически эффективным, так как ППП в США составляет в среднем 145 765\$ [14]. При сравнении неонатального скрининга на MCAD с использованием ТМС и отсутствия скрининга на данную нозологию в Висконсине (США) ICER составил 6008\$/QALY, что соответствует рентабельности (экономической выгоде) данной программы с учетом ППП за внедрение новой технологии не более 50000\$ в год. [15]

Тран К. с соавт. также провели сравнительный анализ эффективности программы массового скрининга новорожденных на MCAD методом ТМС с диагностикой этого заболевания при появлении клинических симптомов. В исследовании учитывались возможные частоты встречаемости MCAD (минимальная и максимальная на основании литературных и клинических данных), допускались различные показатели специфичности и чувствительности метода ТМС для выявления MCAD и были проведены расчеты для «лучшего» и «худшего» сценариев. За максимальную готовность платить была принята сумма в 50000\$. По результатам исследования ICER при «лучшем сценарии» составил 1029\$/QALY, при «худшем» — 11463\$/QALY, то есть оба «сценария» оказались рентабельными (экономически выгодными) [13].

В работе Pfeil J. с соавт. была определена экономическая эффективность неонатального скрининга на глутаровую ацидурию тип 1. Авторы применили модель Маркова для симулирования клинического течения заболевания у скринингованных и нескринингованных новорожденных с временным интервалом в 20 и 70 лет. За 20-летний период скрининг позволяет достичь примерно 3,7 DALYs (95% CI 2,9–4,5) и примерно один год жизни на 100 000 новорожденных (95% CI 0,7–1,4). В работе было показано, что около 30 682 евро (95% CI 14,343–49,176 евро) на 100 000 скринируемых новорожденных будет сэкономлено за 20-летний период [16].

В провинции Онтарио в Канаде в ходе масштабного исследования сравнили клинико-экономическую эффективность замены флуориметрического метода определения концентрации фенилаланина для скрининга на ФКУ на метод ТМС, а также диагностики отдельных НБО и выявления групп НБО. Это позволило определить наиболее «экономически выгодные»

НБО с учетом возможности терапии, ожидаемой продолжительности жизни и снижения смертности при ранней диагностике. В ходе исследования было определено, что ICER при замене флуориметрического метода на ТМС для выявления ФКУ составит 5 500\$ за год сохраненной жизни. Проведение скрининга сразу на несколько НБО экономически выгоднее, чем диагностика каждого НБО отдельно (нет ни одного НБО, для отдельной диагностики которого ICER составил бы менее 100 000\$ за год сохраненной жизни). ICER при скрининге только на MCAD методом ТМС составил 253 161\$ за год сохраненной жизни. Для сравнения — ICER при проведении скрининга на MCAD методом ТМС одновременно с другими НБО (включение MCAD в скрининговую панель) составит 62 798\$ за год сохраненной жизни. Наиболее экономически выгодной технологией, по мнению авторов исследования, является проведение скрининга методом ТМС на ФКУ в сочетании с еще 14 НБО (метилмалоновая ацидурия, недостаточность 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA лиазы, лейциноз, пропионовая ацидурия, недостаточность очень длинноцепочечной АцилКоА дегидрогеназы жирных кислот, нарушение транспортера карнитина, глутаровая ацидурия тип I, изовалериановая ацидурия, MCAD, недостаточность 3 — метилкротонил — КоА карбоксилазы, недостаточность длинноцепочечной 3-гидрокси АцилКоА дегидрогеназы жирных кислот, недостаточность карнитин пальмитоил трансферазы тип I, недостаточность карнитин пальмитоил трансферазы тип II, недостаточность карнитин/ацилкарнитин транслоказы). При такой программе скрининга методом ТМС, ICER составит 95 000\$ США за сохраненный год жизни [17].

Заключение

Клинико-экономическая эффективность программ массового скрининга зависит не только от характеристик скринируемых заболеваний, но и от особенностей популяции и состояния экономики страны.

При обсуждении расширения программ неонатального скрининга в Российской Федерации, следует учитывать различия ППП в регионах. В этой связи для соблюдения принципа доступности медицинской технологии вне зависимости от региона проживания программа скрининга не должна носить региональный характер, а должна оплачиваться из средств федерального бюджета.

На сегодняшний день, очевидно, что перенос финансирования действующей программы обязательно неонатального скрининга на региональный уровень для многих регионов является дополнительным эко-

номическим бременем. Отчасти регионы справляются с данной задачей благодаря тому, что скрининг выполняется в «усеченном» варианте, когда финансируется только проведение скрининг-тестов без подтверждающей диагностики, дальнейшего наблюдения и контроля лечения. Для оптимизации программы массового скрининга в РФ путём внедрения новых методов диагностики, лечения различных наследственных заболеваний необходимо провести оценку клинико-экономической эффективности различных моделей скрининга и выбрать оптимальную, исходя из реалий государственной экономики и действующего законодательства.

Литература

1. Мурзабаева С.Ш., Малиевский О.А., Климентьева М.М. Экономические аспекты неонатального скрининга на гипотиреоз. *Проблемы эндокринологии* 2006; (5):3-5
2. Матулевич С.А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные заболевания как часть системы медико-генетического консультирования: Автореф. дисс. докт. мед. наук. М., 2009.
3. Prosser L.A., Grosse S.D., Kemper A.R. et al. Decision analysis, economic evaluation, and newborn screening: challenges and opportunities. *Genet Med.* 2013; 14(8): 703–712
4. Арустамян Г.Н. Клинико-экономический анализ и его роль в управлении качеством медицинской помощи. Государственное управление. Электронный вестник. 2011(29):1-13.
5. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. М.: Феникс, 2018: 237 с.
6. Homedes, N.1996. The disability-adjusted life year (DALY) definition, measurement and potential use (English). Human capital development and operations policy working papers; no. HCD 68 Washington, D.C.: World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/482351468764408897/The-disability-adjusted-life-year-DALY-definition-measurement-and-potential-use>
7. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика.* 2011; 4(1): 7-11
9. Merritt J.L. 2nd, Chang I.J. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2019 Jun 27]. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
10. Hamers F.F., Rumeau-Pichon C: Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr* 2012, 12:60
11. Dyack S. Expanded newborn screening: Lessons learned from MCAD deficiency. *Paediatr Child Health.* 2004;9(4):241-243. doi:10.1093/pch/9.4.241
12. https://ru.wikipedia.org/wiki/Экономика_Франции
13. Tran K., Banerjee S., Li H., et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2007 (40): 235– 241

14. Grosse S.D., Thompson J.D., Ding Y. et al. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. *Milbank Q.* 2016;94(2):366–391
 15. Insinga R.P., Laessig R.H., Hoffman G.L. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *J Pediatr* 2002;141:524–531
 16. Pfeil J., Listl S., Hoffmann G.F. et al. Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 167. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-167>
 17. Cipriano L.E., Rupar C.A., Zaric G.S. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health.* 2007;10(2):83-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00156.x.
- References**
1. Murzabaeva S.C., Malievskiy O.A., Klimentieva M.M. Ekonomicheskiye aspekty neonatal'nogo skринinga na gipotireoz [Economic aspects of newborn screening for congenital hypothyreosis]. *Problemy endokrinologii* [Problems of endocrinology] 2006; (5):3-5. (In Russ.)
 2. Matulevich S.A. Massovyy skринing novorozhdennykh na nasledstvennyye zabolovaniya kak chast' sistemy mediko-geneticheskogo konsul'tirovaniya [Newborn screening for inborn errors of metabolism like a part of a system of genetic counseling]. *Avtoref. diss. dokt. med. nauk* [Author's abstract. Thesis DSci(Med)], Moscow: 2009. (In Russ.)
 3. Prosser L. A., Scott D Grosse, Alex R. Kemper et al. Decision analysis, economic evaluation, and newborn screening: challenges and opportunities. *Genet Med.* 2013; 14(8): 703–712
 4. Arustaman G.N. Kliniko-ekonomicheskiy analiz i yego rol' v upravlenii kachestvom meditsinskoy pomoshchi [Clinical and economic analysis and its role in quality management of medical care] *Gosudarstvennoye upravleniye. Elektronnyy vestnik* [Public administration. Electronic vestnik]. 2011; (29):1-13. (In Russ.)
 5. Yagudina R.I., Kulikov A.Y., Serpik V.G. *Farmakoeconomika Pharmacoeconomic.* Moscow: Phenix, 2018: 237 p. (In Russ.)
 6. Homedes N.1996. The disability-adjusted life year (DALY) definition, measurement and potential use (English). *Human capital development and operations policy working papers*; no. HCD 68 Washington, D.C.: World Bank Group. <http://documents.worldbank.org/curated/en/482351468764408897/The-disability-adjusted-life-year-DALY-definition-measurement-and-potential-use>
 7. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
 8. Yagudina R.I., Kulikov A.Y., Nguen T. Opredeleniye «poroga gotovnosti platit'» v Rossii, v Yevropeyskikh stranakh i v stranakh SNG [Place of threshold willingness-to-pay of Russia among those of other European countries and CIS countries]. *Farmakoeconomika* [Pharmacoeconomic] 2011; 4(1): 7-11. (In Russ.)
 9. Merritt J.L. 2nd, Chang I.J. Medium-Chain Acyl-Coenzyme A Dehydrogenase Deficiency. 2000 Apr 20 [Updated 2019 Jun 27]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1424/>
 10. Hamers F.F., Rumeau-Pichon C. Cost-effectiveness analysis of universal newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in France. *BMC Pediatr* 2012, 12:60
 11. Dyack S. Expanded newborn screening: Lessons learned from MCAD deficiency. *Paediatr Child Health.* 2004;9(4):241-243. doi:10.1093/pch/9.4.241
 12. https://ru.wikipedia.org/wiki/Экономика_Франции
 13. Tran K., Banerjee S., Li H., et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of newborn screening for medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency using tandem mass spectrometry. *Clin Biochem* 2007 (40): 235– 241
 14. Grosse S.D., Thompson J.D., Ding Y. et al. The Use of Economic Evaluation to Inform Newborn Screening Policy Decisions: The Washington State Experience. *Milbank Q.* 2016;94(2):366–391
 15. Insinga R.P., Laessig R.H., Hoffman G.L. Newborn screening with tandem mass spectrometry: examining its cost-effectiveness in the Wisconsin Newborn Screening Panel. *J Pediatr* 2002;141:524–31
 16. Pfeil J., List, S., Hoffmann, G.F. et al. Newborn screening by tandem mass spectrometry for glutaric aciduria type 1: a cost-effectiveness analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 167. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-167>
 17. Cipriano LE, Rupar CA, Zaric GS. The cost-effectiveness of expanding newborn screening for up to 21 inherited metabolic disorders using tandem mass spectrometry: results from a decision-analytic model. *Value Health.* 2007;10(2):83-97. doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00156.x.