

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В СОЧЕТАНИИ С ПРОФИЛАКТИЧЕСКИМ ЛЕЧЕНИЕМ ДОНЕПЕЗИЛОМ БОЛЬНЫХ С АМНЕСТИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Джалалов С. Ч., Бека Ж. М., Джалалова Д. Х., Хоч Д. С.

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2014.1>

Резюме

Цель: Оценить экономическую эффективность генетического скрининга для аполипопротеина ε4 (APOE ε4) аллеля в сочетании с профилактическим лечением донепезила в сравнении с стандартным лечением для пациентов с амнестическим вариантом умеренных когнитивных расстройств (УКР-а) в Канаде.

Методы: Проведен анализ экономической эффективности, используя модель Маркова с социальной точки зрения и временным горизонтом 30 лет. Для каждой стратегии, были рассчитаны годы качественной жизни (QALYs) и затраты. Проведены односторонний и вероятностный анализы чувствительности. С целью изучения ценности будущих исследований была рассчитана ожидаемая величина точной информации (EVPI).

Результаты: Результаты расчета основного варианта показали что сочетание генетического тестирования и профилактического лечения донепезила привело к приросту 0,027 QALYs и дополнительных затрат на CAD \$ 870 по сравнению с стандартными методами лечения. Инкрементальный коэффициент экономической эффективности (ICER) стратегии генетического тестирования составил \$ 32585 за 1 дополнительный QALY. ICER был чувствителен к вероятности прогрессирования пациентов УКР-а с мутацией APOE ε4 в БА (эффективность лечения донепезилом), расходов на лечение донепезилом и БА. Анализ EVPI показал, что дополнительная информация по этим параметрам будут иметь значение.

Вывод: Использование имеющихся клинических доказательств показывает экономическую привлекательность генетического тестирования в сочетании с профилактическим лечением донепезилом для пациентов УКР-а. Так, как результаты модели основаны на вторичном анализе, данное исследование является недостаточным, чтобы рекомендовать тестирование APOE ε4 для пациентов УКР-а.

Ключевые слова:

Фармогенетика, Анализ затраты- польность, болезнь Альцгеймера, Донепезил

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является дегенеративным заболеванием головного мозга, ухудшающая когнитивные функции и память, а также отрицательно влияющая на повседневную деятельность человека (1-2). Совокупные расходы на лечение этой болезни в Канаде в 2008 году составили около 15 миллиардов долларов, затраты времени по уходу за больным составили примерно 231 млн. часов (3). Ограниченные успехи современной медицины в лечении БА, стимулируют поиск новых способов замедления прогрессирования болезни на ранней стадии.

Умеренные когнитивные расстройства (УКР)¹ представляют собой переходное состояние между когнитивными способностями нормального старения и ранней стадии БА (3). Амнестический вариант умеренных когнитивных расстройств² (УКР-а) является подтипом УКР с выраженным нарушением памяти, но не затронувшим познавательную функцию. Пациенты с такими характеристиками, подвергаются повышенному риску развития БА (4). Прогрессирование и развитие БА может также ускорить присутствие одного или нескольких аллелей аполипопротеина APOE ε4 (5-7). Примерно 24% популяции больных с УКР-а в Канаде имеют генотип ε4/ε4 APOE (8). Пациенты УКР-а, с двумя ε4 аллелями APOE имеют 94% вероятность развития БА до возраста 80 лет (9). Генетическое тестирование на наличие APOE ε4 аллелей и профилактическое лечение для группы, имеющей повышенный риск прогрессирования БА, может стать эффективным способом персональной терапии.

Одним из методов замедления снижения когнитивных способностей у больных легкой и умеренной формы БА является использование ингибиторов холинэстеразы (донепезила, ривастигмина, галантамина, мемантина). Хотя в настоящее время стандарты лечения УКР-а не включают эти лекарства (10), предполагается, что профилактическое применение вышеуказанных препаратов на более ранней стадии может дать некоторые клинические выгоды. Систематический обзор литературы в Medline определил только два рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые исследовали влияние донепезила у пациента УКР-а. В первом исследовании, у 132 пациентов УКР-а получавших лечение донепезилом в течение 24 недель, не выявили значительного улучшения основных показателей клинической эффективности, хотя продемонстрировали определенное улучшение показателей вторичного анализа³ (11). Второе РКИ показало, что донепезил сдерживает начало БА в течение первых 12 месяцев лечения, однако после трех лет разница эффекта между плацебо и донепезилом в скорости прогрессирования в БА не сохраняется (4). Последующий вторичный анализ, отметил очевидную пользу от донепезила среди носителей одного или нескольких APOE ε4 аллелей на протяжении трехлетнего периода наблюдения.

Второе исследование показало, возможный потенциал генетического тестирования APOE ε4 аллелей для пациентов УКР-а, имеющие наибольшие выгоды от целевой терапии. Систематический обзор литературы выявил несколько экономических исследований (12-15). Однако связь между полиморфизмом генов и потенциальных исходов в этих исследованиях рассмотрена не была. Поэтому целью данного исследования, является оценка потенциальной экономической эффективности APOE ε4 тестирования в сочетании с профилактическим лечением донепезилом для пациентов УКР-а. Предлагаемая новая технология сравнивается с существующими стандартами лечения для пациентов УКР-а в Канаде.

¹Mild Cognitive Impairment (MCI)

²Amnesic Mild Cognitive Impairment (AMCI)

³Вторичный Анализ (post hoc analysis) – возобновленный анализ данных уже проведенных ранее прикладных исследований в ракурсе нового исследовательского подхода. Русско-немецкий экономический словарь – «Руссо» Ю. И. Куколев 2001



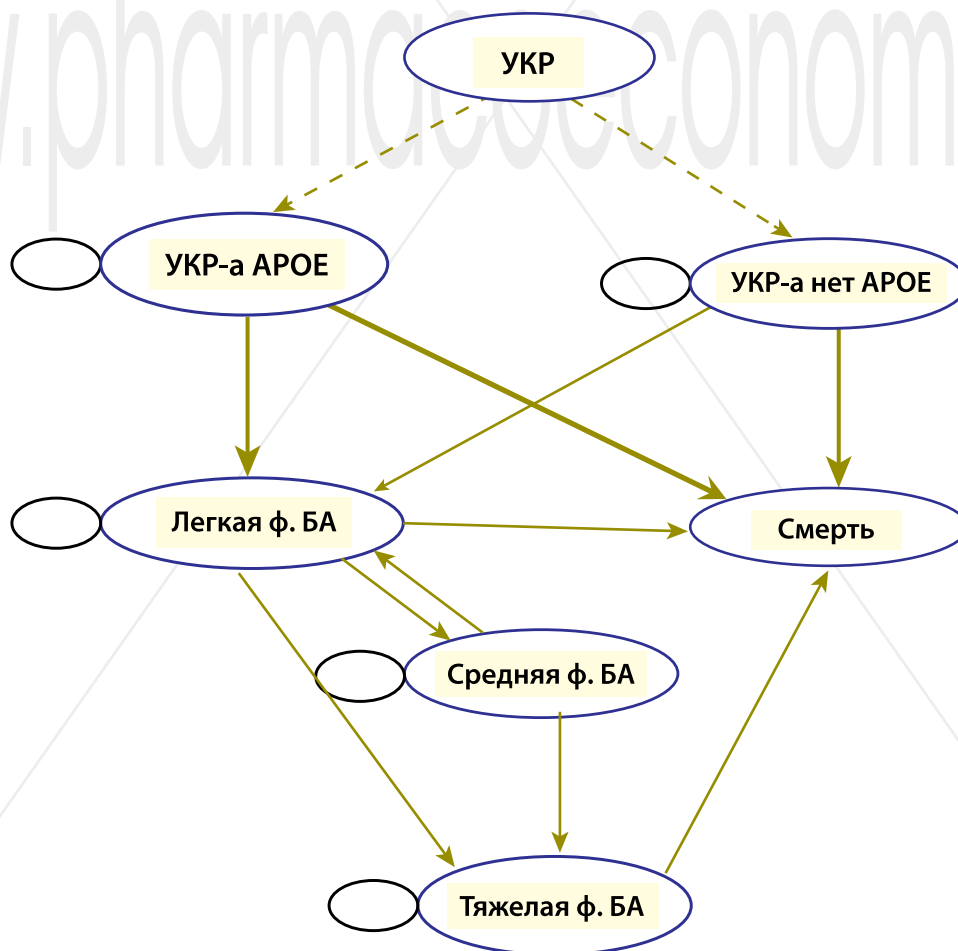
Методика

Структура модели

Для симуляции естественной истории болезни у пациентов УКР-а за более чем 30-летний период (с учетом продолжительности жизни когорты больных) была разработана модель Маркова. Влияние медицинского вмешательства на здоровье пациентов было выражено в Годах Качественной Жизни (Quality-adjusted Life Years), представляющих собой продолжительность жизни скорректированные с учетом качества жизни, измеряемое в единицах полезности - utility (от 0 до 1). В модели симулируется гипотетическая когорта пациентов УКР-а в возрасте 70 лет имеющих проблемы с памятью⁴. Гипотетическая когорта больных была поделена на две группы: носителей генной мутации APOE ε4 и пациентов не имеющих подобной мутации. В модели использован цикл продолжительностью в 1 год. Каждый год, пациенты могут либо прогрессировать в БА, либо могут умереть от других не связанных с болезнью причин (рис. 1). Движение между состояниями здоровья (health states) определяется вероятностью переходов (transition probabilities), полученных путем систематического обзора литературы (табл. 1). Затраты и эффективность медицинского вмешательства определяется на основе количества времени, проведенного пациентом в каждом состоянии здоровья, имеющих определенный расход и полезность. Аналитической перспективой исследования является точка зрения общества (societal perspective) Канады. Коэффициент дисконтирования затрат и эффектов составил 5% в год. В исследуемой стратегии, модель начинается с визита к невропатологу с жалобами пациента на нарушение памяти, который назначает генетический тест APOE ε4. Если тест идентифицирует пациента в качестве носителя одного или более APOE ε4 аллелей, пациент получает донепезил в качестве профилактического лечения для задержки начала БА. Пациенты не имеющие подобную мутацию остаются под наблюдением врача. Поскольку для

проведения генетического теста необходимо минимальное количество ДНК, а сама процедура и интерпретация результата теста достаточно просты, предполагается, что специфичность и чувствительность генетического теста на APOE ε4 аллели составит 100%. В стандартной (существующей) стратегии ухода за больным, пациенты не получают генетического тестирования APOE ε4 и профилактического лечения, но остаются под наблюдением врача до прогрессирования БА. Предполагается, что в обоих сценариях, пациенты прогрессирующие в БА получают препарат аналогичный по стоимости и эффективности донепезилу, пока не достигнут летального исхода. Систематический обзор для каждого параметра модели, включая распространенность APOE ε4 аллеля у больных УКР-а и показателя смертности, полезность для каждого состояния здоровья и расходов, для пациентов БА и УКР-а проводился в Medline (16). Для оценки качества клинических параметров была использована методика GRADE (17).
Распространенность APOE ε4 аллели среди пациентов УКР-а
Распространенность APOE ε4 аллели среди пациентов УКР-а в Канаде (24%) была получена из канадского исследования здоровья и старения Canadian Society of Health and Aging (CSHA) (8). Исследование CSHA использовало определение «когнитивные расстройства при отсутствии слабоумия» (Cognitive Impairment, No Dementia), которое имеет сходные клинические характеристики с УКР-а (18). Одно из европейских исследований отметило распространенность APOE ε4 аллели в 15% у контрольной группы и 36% у УКР-а среди пациентов с когнитивными расстройствами посещающих специализированные клиники (19). Другое исследование отмечает более высокий уровень распространенности APOE ε4 на юге Европы и достигающих от 31,5% до 62,7% у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (20). Влияние повышенной распространенности APOE ε4 аллели были протестированы при Анализе Чувствительности.

Рис. 1 Процесс Маркова



⁴ Mini-Mental State Exam (MMCI) в диапазоне 27-30

Таблица 1. Значения основного варианта, диапазон изменений и источники параметров модели.

Параметры	Основной вариант	Нижние значения	Верхние значения	Распределение	Источник
Вероятность					
Распространенность АРОЕ ε4 аллели среди пациентов УКР-а	0.24	0.15	0.36	Beta	(8;19)
Побочные эффекты от лечения донепезилом	0.17	0.10	0.24	--	(4)
Частота прогрессирования в Болезнь Альцгеймера (БА)					
<i>Исследуемая стратегия: носители АРОЕ ε4 + превентивное лечение донепезилом</i>					
1 год	0.080	0.064	0.096	Beta	(4)
2 год	0.185	0.148	0.222	Beta	(4)
3 год	0.320	0.256	0.384	Beta	(4)
4 год	0.189	0.151	0.227	Beta	(4)
5 год и далее	0.081	0.065	0.097	Beta	(24)
<i>Стандартное лечение: носители АРОЕ ε4 без превентивного лечения донепезилом</i>					
1 год	0.230	0.184	0.276	Beta	(4)
2 год	0.234	0.187	0.281	Beta	(4)
3 год	0.237	0.190	0.285	Beta	(4)
4 год и далее	0.081	0.065	0.097	Beta	(24)
При отсутствии АРОЕ ε4 аллели среди пациентов УКР-а					
1 год	0.130	0.104	0.156	Beta	(4)
2 год	0.057	0.046	0.069	Beta	(4)
3 год	0.061	0.049	0.073	Beta	(4)
4 год и далее	0.081	0.065	0.097	Beta	(24)
Частота прогрессирования при БА					
С легкой формы БА в средней тяжести	0.322	0.26	0.39	Beta	(12)
С легкой формы БА в тяжелую	0.042	0.03	0.05	Beta	(12)
Со средней тяжести в легкую форму БА	0.043	0.03	0.05	Beta	(12)
Со средней тяжести в тяжелую форму БА	0.339	0.27	0.41	Beta	(12)
Полезность					
УКР-а	0.73	0.58	0.88	Beta	(25;26)
Легкая форма БА	0.68	0.54	0.82	Beta	(25-27)
БА средней тяжести	0.54	0.43	0.65	Beta	(25-27)
Тяжелая форма БА	0.37	0.30	0.44	Beta	(25-27)
Годовые затраты*					
Затраты на лечение донепезилом	\$1,916	\$1341	\$2491	Gamma	(29)
Затраты на наблюдение за пациентами УКР-а	\$8,391	\$5,874	\$10,908	Gamma	(30;31;48)
Генетический тест АРОЕ ε4	\$325	\$150	\$500	Gamma	(32;33)
Затраты на лечение БА легкой формы Annual Mild AD cost	\$14,381	\$10,067	\$18,695	Gamma	(35;36)
Затраты на лечение БА средней тяжести Annual Moderate AD cost	\$39,142	\$27,399	\$50,885	Gamma	(35;36)
Затраты на лечение БА тяжелой формы Annual Severe AD cost	\$55,986	\$39,190	\$72,782	Gamma	(35;36)
Затраты на побочные эффекты от лечения донепезилом	\$100	\$70	\$130	Gamma	(34)

* Затраты представлены в канадских долларах



Вероятности переходов

Данные по уровню смертности населения Канады получены из статистических источников (21). Предполагается, что уровень смертности УКР-а является таким же, как в среднем у населения. Ежегодный уровень смертности у пациентов с БА был рассчитан с использованием относительного риска смертности у пациентов соответствующего возраста из исследования MoVIES проведенного в США (23), отмечающий более высокий риск смертности у пациентов с БА, чем у УКР-а. В анализе чувствительности, был проигран сценарий, где риск смертности БА был такой же, как и у пациентов УКР-а. В модели было использовано допущение, что риск смертности не зависит от статуса носителя APOE. Данные по частоте прогрессирования из состояния УКР-а в БА в течение первых 3 лет, а также эффективность профилактического лечения донепезилом с целью задержки наступления БА были получены из многоцентрового, рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) исследовавшего эффективность профилактического лечения донепезилом у пациентов УКР-а в Северной Америке (4). Целью клинического исследования являлось сравнение частоты прогрессирования в БА пациентов УКР-а, получающих 10 мг донепезила ежедневно, в виде профилактического лечения (группа донепезила) с группой плацебо не получавших профилактического лечения. Сравнение проводилось каждые 6 месяцев в течение 3 лет, в качестве основного исхода использовалось начало БА⁵. Результаты вторичного анализа РКИ показали преимущество лечения донепезилом у пациентов имеющих APOE ε4, но имела ограниченное влияние на пациентов у которых они отсутствовали. Вероятности переходов были получены из кривых прогрессирования Каплана-Мейера (4). Основной анализ клинического исследования показал, что в течение первого года, пациенты группы получающих донепезил (носители APOE ε4 и не носители) имели более низкую частоту прогрессирования в БА, чем группа плацебо. Однако частота прогрессирования увеличилась в последующие годы и после трех лет сравнялась с группой плацебо. Из-за отсутствия доказательств эффективности донепезила после 3 лет в модели был использован консервативный сценарий - после 3 лет, донепезил не замедляет снижение когнитивных способностей. Следуя этому сценарию использовано допущение, что пациенты, получившие донепезил, имеют более высокую частоту прогрессирования в четвертый год (18,9% в год), чем те, кто не получает донепезил (8,1% в год). Это сделано для того, чтобы к концу 4 года все пациенты имели одинаковую совокупную вероятность развития БА. В последующие годы обе группы имеют одинаковую вероятность развития БА (8,1%), которые получены из мета-анализа частоты прогрессирования из состояния УКР-а в БА (24).

Качество жизни

Показатели качества жизни – полезность для состояний здоровья УКР-а и БА были получены (табл. 1) из исследования, оценивавшее качество жизни с использованием показатель Индекс Полезности Здоровья (Health Utility Index, HUI2) у 679 североамериканских пациентов на разных стадиях БА (от БА «под вопросом» до «терминальной») (25-27). Для состояния УКР-а было использовано среднее значение полезности, полученных у 52 пациентов с диагнозом БА «под вопросом» и оцененных по шкале CDR = 0,5, из этого же исследование были использованы полезности для оценки качества жизни легкой, средней и тяжелой стадии БА (28).

Использование ресурсов и затраты

Для оценки использованных ресурсов и затрат были использованы канадские источники и опубликованная литература (29-31). В настоящее время генетический тест APOE ε4 не является стандартной практикой в Канаде, поэтому для получения оценки было использовано несколько различных источников. В базовом сценарии генетический тест стоит \$ 325, представляя собой среднее значение платы за услуги медицинской лаборатории в США (32) и стоимость генетического теста указанного в докладе Министерства здравоохранения провинции Онтарио (33). В модели проведен анализ чувствительности с использованием более высоких затрат на генетическое тестирование. Для исследуемой стратегии, использовано допущение, что носители APOE ε4 получают 10 мг донепезила в день в качестве профилактического лечения. Желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как диарея и тошнота являются наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении донепезилом. Для оценки затрат побочных эффектов, предполагается, что 10% получающих донепезил имеют побочные эффекты связанные с желудочно-кишечным трактом (4) требующее в среднем трех посещений врача общей практики. Расходы на посещение врача рассчитаны по утвержденным расценкам провинции Онтарио (34).

Систематический обзор литературы по затратам УКР-а выявил только одно исследование проведенное в Германии (48). Данные пересчитаны и конвертированы в канадские доллары. Так, как носители APOE ε4 имеют более высокий риск прогрессирования в БА, для стратегии генетического скрининга было использовано допущение о дополнительных посещениях врача по сравнению с не носителями этого гена. Ежегодные затраты БА включают расходы на госпитализацию, лекарства, амбулаторное лечение, и потери производительности труда у членов семьи в связи с уходом за больным. В модели использованы данные по затратам для различных стадий БА из канадского исследования (35). Все расходы представлены в канадских долларах 2009 года с учетом инфляции и рассчитаны с помощью медицинской составляющей индекса потребительских цен Канады (37).

Анализ чувствительности

В исследовании проведены детерминированный и вероятностный анализы чувствительности для оценки неопределенности параметров модели. Для всех параметров был проведен односторонний анализ чувствительности (диапазоны параметров приведены в табл. 1). При вероятностном анализе чувствительности (Probabilistic Sensitivity Analysis) для представления неопределенности в параметрах расходов были использованы распределение «гамма», т.к. данные о затратах не могут быть отрицательными. Распределение «бета» было использовано для вероятности и полезности, так как параметры этих оценок расположены в диапазоне от 0 до 1 (табл. 1). Для всех параметров были проведены случайные выборки из сопутствующих распределений с 1000 кратной симуляцией. В анализе была также, определена вероятность экономической эффективности каждой стратегии лечения при различных порогах Готовности Платить WTP (Willingness to Pay). Чтобы оценить стоимость дополнительной информации, мы рассчитали ожидаемую величину точной информации EVPI (Expected Value of Perfect Information) при сроке службе технологии тестирования 20 лет и частичной EVPI (EVPI) для входных параметров при различных порогах WTP (38). При 24% распространенности УКР-а и численности населения в Канаде, количество больных УКР-а возрасте 70 лет и старше в Канаде, оценивается в 275000 человек. Используя эту оценку населения, были проведены расчеты EVPI населения для различных порогов WTP.

Результаты

Базовый вариант

У пациентов УКР-а, генетическое тестирование в комбинации с профилактическим лечением донепезилом для носителей APOE ε4 было более эффективным (дополнительный прирост 0,027 QALY) и более дорогим (дополнительные расходы \$ 870), в сравнении со стандартной стратегией ухода за больными. Инкрементальное соотношение затрат и эффективности (ICER) стратегии генетического тестирования составила \$ 32585 за 1 дополнительный QALY (табл. 2). За промежуток времени рассматриваемой в модели, 68% когорты пациентов прогрессировали в состояние БА.

Таблица 2 Инкрементальный коэффициент экономической эффективности⁷ генетического теста в комбинации с превентивным лечением донепезилом для пациентов с умеренными когнитивными расстройствами (УКР-а) (Затраты представлены в Канадских долларах)

Стратегия лечения	Затраты ⁸	Годы качественной жизни (QALY) ⁹	Δ \$ / ΔQALY
Скрининг + превентивное лечение донепезилом	145,569	4.980	--
Отсутствие скрининга	144,699	4.953	--
Разница	870	0.027	32,585

Анализ чувствительности

Односторонний анализ чувствительности показал, что результаты модели наиболее чувствительны к вероятности прогрессирования пациентов УКР-а с мутацией APOE ε4 в БА (эффективность лечения донепезилом), расходов на лечение донепезилом и расходам на лечение БА, (рис. 2). Результаты модели менее чувствительны к величине полезности (качеству жизни) состояний пац. БА, ставки дисконтирования и стоимости генетического теста.

⁵ Признаки БА определяются в соответствии с клиническими критериями Национального института неврологических и коммуникативных заболеваний, инсульта и болезни Альцгеймера (4).

⁶ Исследование классифицировало пациентов с использованием Рейтинга клинической деменции (Clinical Dementia Rating, CDR) (28).

⁷ Инкрементальный коэффициент экономической эффективности - ICER (Incremental Cost- Effectiveness Ratio)

⁸ Затраты представляют собой средние расходы пациента на протяжении всей жизни

⁹ Годы качественной жизни - Quality-adjusted life years (QALYs)

Рис.2 Односторонний анализ чувствительности



В исследовании были проанализированы различные сценарии. При сценарии, когда частота прогрессирования не зависит от статуса APOE ε4, а зависит только от методов лечения, ICER увеличился до \$ 109005 за дополнительный QALY. В другом сценарии, когда временной горизонт анализа был ограничен тремя годами, ICER незначительно снизился (до \$ 26587) за дополнительный QALY. Одно из исследований показало, что люди с УКР-а имеют в 1,74 раза больше шансов умереть, чем без когнитивных расстройств (22). Если годовой риск смертности у пациентов с УКР-а был 1,74 раза выше, чем у населения в целом, то ICER снизится до \$ 18582 за дополнительный QALY. В сценарии с одинаковым уровнем смертности у УКР-а и пациентов БА, ICER составит \$ 30659 за дополнительный QALY. При увеличении стоимости генетического теста в 3 раза, с учетом того, что в будущем могут быть открыты новые факторы риска БА вызванные генетическими мутациями, ICER увеличится до \$ 56935 за дополнительный QALY. При использовании распределения Вейбулла (Weibull) и экспоненциального распределения для параметра вероятности прогрессирования пациентов УКР-а в БА, ICER становится негативным. Вероятностный анализ чувствительности показал, что большинство из 1000 симуляций ICER, были расположены в основном в восточном и лишь несколько в западном квадрантах с центром недалеко

от центра системы координат затраты-эффективность (рис. 3). При пороге эффективности \$ 50000 за дополнительный QALY, 62% симуляций модели (ICER) оказались экономически эффективными (рис.3 и 4).

Ожидаемое значение полной информации

Совокупная ожидаемая величина точной информации Expected Value of Perfect Information (EVPI) составила \$ 909 и \$ 976 на одного пациента при порогах WTP в \$ 50000 и \$ 100000 за дополнительный QALY соответственно (рис. 5). EVPI для целевой популяции в 275 000 человек в Канаде достигает максимального значения примерно \$ 250 млн. при пороге WTP \$ 50000, затем после незначительного спада начинает неуклонно возрастать после \$ 60000 (рис. 6). Частичная EVPI параметров варьируется в зависимости от различных порогов WTP (рис. 5). При пороге WTP \$ 50000 за QALY, такие виды дополнительной информации, как частота прогрессирования УКР-а, расходы на лечение донепезилом и наблюдение за больными УКР-а будут полезны для дальнейшего исследования. Из-за низких показателей частичных EVPI, проведение дополнительных исследований по оценке качества жизни, расходов на генетический тест и затратам на побочные эффекты будут иметь небольшую ценность.

Рис.3 Результаты симуляции Монте-Карло представленные в системе координат затраты-эффективность

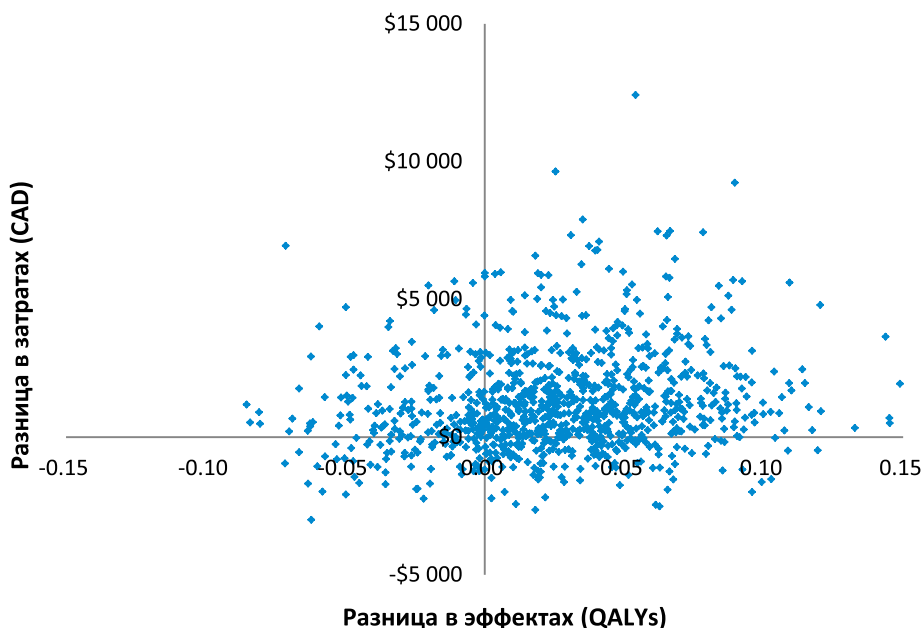
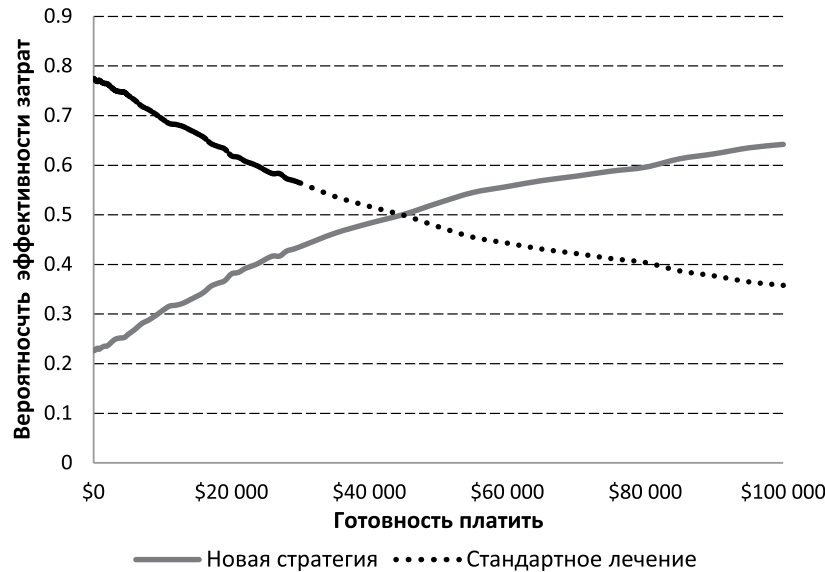


Рис.4 Кривая экономической приемлимости эффективности затрат



Обсуждение

В представленной модели, генетическое тестирование APOE ε4 в комбинации с профилактическим лечением донепезилом является более дорогим и более эффективным, чем стандартная стратегия ухода за больными УКР-а. Выгодами таргетной терапии является сокращение частоты прогрессирования в БА среди носителей APOE ε4 аллели в течение первых трех лет, эквивалентного 10 дополнительным дням с совершенным здоровьем, если рассматривать с точки зрения качества жизни. Хотя на первый взгляд полученный эффект кажется незначительным, полученные выгоды сопоставимы с приростом QALY, полученных в исследованиях для других медицинских вмешательств, таких как генетического тестирования при клиническом лечении шизофрении (4 дня) (39) или вспомогательной терапии у женщин с раком молочной железы (25 дней) (40). Дополнительные затраты в \$ 870 на одного пациента в сочетании с эффективностью в 0,027 QALY привели к результирующему ICER \$ 32585 за дополнительный QALY. Это означает, что таргетная терапия может быть экономически эффективным вмешательством, если готовность платить превышает \$ 33000 за дополнительный QALY. Сравнительная выгода таргетной терапии по отношению к стандартному уходу за больными УКР-а основывается на двух важных клинических параметрах: 1) повышенный риск развития БА среди носителей APOE ε4 аллелей по сравнению с не носителями; и 2) задержка прогрессирования БА среди носителей APOE ε4 аллели при профилактическом лечении донепезилом. Ряд исследований обнаружили связь между носителями APOE ε4 и развитием БА (6; 41-43). Однако сам генетический тест APOE ε4 не может гарантировать достаточно высокую точность прогнозирования развития БА у больных УКР-а, что снижает его использование на практике. Несмотря на то, что показатели клинической эффективности были получены из большого РКИ (4), они базируются на результатах вторичного анализа, и авторы не считают, что полученные результаты модели имеют статистическую силу, чтобы рекомендовать таргетную терапию для внедрения. Кроме этого, эффективность лечения донепезилом среди носителей APOE ε4 пока является достаточно спорными (44). Результаты анализа EVPI указывают на необходимость дополнительных исследований по оценке эффективности для уменьшения неопределенности параметров.

Годовая частота прогрессирования (12%) в БА для носителей и не носителей APOE ε4, рассчитана на основании РКИ (4). Этот показатель аналогичен частоте прогрессирования (13%) имевшем место среди наблюдаемых пациентов в клинике специализирующейся по лечению нарушения памяти (45). В этом же исследовании отмечается 3% частота прогрессирования в БА среди населения. Базовый показатель прогрессирования в БА, использованный в модели выше, чем частота прогрессирования у населения, целесообразность моделирования высокой ставки обосновывается тем, что генетическое тестирование пациентов предполагается проводить среди пациентов в клинике с расстройствами памяти, где традиционно этот показатель выше. На сегодняшний день, это первая экономическая оценка генетического тестирования в сочетании с профилактическим лечением донепезилом у пациентов УКР-а. Результаты данного исследования нельзя сравнивать с ре-

зультатами других экономических оценок лечения донепезилом пациентов с БА т.к. в нашем исследовании, дополнительные выгоды от новой интервенции для носителей APOE ε4 достигается для состояния УКР до прогрессирования в БА. Единственная проведенная экономическая оценка лечения донепезилом для пациентов УКР не стратифицировала пациентов по статусу APOE ε4 и использовала только гипотетические показатели эффективности и значения полезности из опубликованной литературы (15). Результаты, полученные данным исследованием, подтвердили гипотезу эффективности профилактического лечения донепезилом для лиц с высоким риском. Проведенное исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, имеется ограниченность доказательств о замедлении прогрессирования в БА при лечении донепезилом APOE ε4 носителей. Поэтому ценность данного исследование заключается в разработке алгоритма экономической оценки таргетной терапии в предотвращении начала БА у популяции УКР-а, который можно использовать, когда появится больше доказательств. Во-вторых, в анализе были использованы затраты УКР-а из немецких источников, имеющих другую систему здравоохранения (46), и популяцию больных более преклонного возраста (в среднем 81 год), чем рассматриваемая когорта больных в модели, поэтому определенные компоненты затрат могут отличаться. В-третьих, с целью избежания систематической ошибки, обусловленную отбором (selection bias), в модели не использован более высокий уровень смертности среди пациентов с БА, имеющих APOE ε4 аллели (47). В случае высокого уровня смертности у пациентов БА при наличии APOE ε4, экономическая оценка будет еще более благоприятной. Наконец, в клинической практике отсутствуют общепризнанные критерии диагностики умеренных когнитивных нарушений (УКР). Не вполне ясны различия между этим термином и другими клиническими определениями когнитивных дисфункций, таких как «когнитивных нарушений, без деменции», «умеренным когнитивным снижением» и «возрастного снижения когнитивных функции» связанных со старением (48).

В перспективе генетическое тестирование APOE ε4 аллели в сочетании с другими клиническими мерами могут быть полезны для определения потенциальных групп риска БА. Подобная информация позволит предсказать у кого может развиваться БА, что будет иметь важное значение, когда превентивные меры станут доступными.

Выводы

Наше исследование основано на гипотезе, что среди носителей APOE ε4, профилактическое лечение донепезилом может сдерживать прогрессирование из состояния УКР в БА. Учитывая эту возможность, была создана модель для изучения генетического тестирования для APOE ε4 в сочетании с профилактическим лечением донепезилом для условий Канады. Экономическая эффективность нового медицинского вмешательства зависит от эффективности профилактического лечения донепезилом в замедлении прогрессирования УКР-а в БА среди носителей APOE ε4. Полученные результаты имеют предварительный характер, с получением новых дополнительных доказательств, оценка экономической оценки должна быть обновлена.

Список литературы

1. Petersen RC. Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's Disease. New York: Oxford University Press, 2003.
2. Alzheimer's Disease Education and Referral Centre. National Institute on Aging . 3-25-2011.
3. Rising Tide: The Impact of Dementia on Canadian Society. Alzheimer Society Report; 2009.
4. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005 Jun 9;352(23):2379-88.
5. Korovaitseva GI, Shcherbatiykh TV, Selezneva NV, et al. [Genetic association between the apolipoprotein E (ApoE) gene alleles and various forms of Alzheimer's disease]. *Genetika* 2001 Apr;37(4):529-35.
6. Goldman JS, Hou CE. Early-onset Alzheimer disease: when is genetic testing appropriate? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004 Apr;18(2):65-7.
7. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. A prospective study of the clinical utility of ApoE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology* 1996 Jan;46(1):149-54.
8. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *CMAJ* 2004 Oct 12;171(8):863-7.
9. Fleck LM. Just caring: the moral and economic costs of APOE genotyping for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1996 Dec 16;802:128-38.
10. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008 May 6;178(10):1273-85.
11. Salloway S, Ferris S, Kluger A, et al. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004 Aug 24;63(4):651-7.
12. Neumann PJ, Hermann RC, Kuntz KM, et al. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 Apr 12;52(6):1138-45.
13. O'Brien BJ, Goeree R, Hux M, et al. Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada. *J Am Geriatr Soc* 1999 May;47(5):570-8.
14. Feldman N, Gauthier S, Hecker J et al. Economic evaluation of donepezil in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* [63], 644-650. 2004.
15. Kasuya M, Meguro K. Health economic effect of donepezil treatment for CDR 0.5 converters to Alzheimer's disease as shown by the Markov model. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 May;50(3):295-9.
16. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J et al. Systematic reviews to support evidence-based medicine: How to review and apply findings of healthcare research. 2003. London: Royal Society of Medicine Press.
17. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004 Jun 19;328(7454):1490.
18. Davis HS, Rockwood K. Conceptualization of mild cognitive impairment: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004 Apr;19(4):313-9.
19. van der Flier WM, Pijnenburg YA, Schoonenboom SN, et al. Distribution of APOE genotypes in a memory clinic cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;25(5):433-8.
20. Norberg J, Graff C, Almkvist O, et al. Regional Differences in Effects of APOE epsilon4 on Cognitive Impairment in Non-Demented Subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32(2):135-42.
21. Statistics Canada. Vital Statistics <http://www.statcan.gc.ca/cgi-bin/imdb/p2SV.pl?Function=getSurvey&SDDS=3233&lang=en&db=imdb&adm=8&dis=2> Assessed July 9, 2010. 2011.
22. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology* 2002 Jul 23;59(2):198-205.
23. Dodge HH, Shen C, Pandav R, et al. Functional transitions and active life expectancy associated with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003 Feb;60(2):253-9.
24. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand* 2009 Apr;119(4):252-65.
25. Neumann PJ, Sandberg EA, Araki SS, et al. A comparison of HUI2 and HUI3 utility scores in Alzheimer's disease. *Med Decis Making* 2000 Oct;20(4):413-22.
26. Jonsson L, Andreasen N, Kilander L, et al. Patient- and proxy-reported utility in Alzheimer disease using the EuroQoL. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006 Jan;20(1):49-55.
27. Kerner DN, Patterson TL, Grant I, Kaplan RM. Validity of the Quality of Well-Being Scale for patients with Alzheimer's disease. *J Aging Health* 1998 Feb;10(1):44-61.
28. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993 Nov;43(11):2412-4.
29. Ontario Drug Benefit Formulary/ Comparative Drug Index No. 41. Ministry of Health and Long-Term Care website. 2011.
30. Schedule of Benefits for Physician Services under the Health Insurance Act. Ministry of Health and Long-Term Care website: 2010 October 12. Available from: URL: http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/ohip/sob/physerv/physerv_mn.html
31. Schedule of Benefits for Laboratory Services April 1, 1999. Ministry of Health and Long-Term Care website. 11-12-2010.
32. SpectraCell Laboratories Offers Apolipoprotein E Genetic Testing. SpectraCell Laboratories website . 1-27-2011.
33. Miller F, Hurley J, Morgan S, et al. Predictive Genetic Tests and Health Care Cost: Final Report Prepared for the Ontario Ministry of Health and Long Term Care. 2002 Jan 2.
34. Wong CL, Bansback N, Lee PE, Anis AH. Cost-effectiveness: cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia. *Can J Neurol Sci* 2009 Nov;36(6):735-9.
35. Hux MJ, O'Brien BJ, Iskedjian M, et al. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *CMAJ* 1998 Sep 8;159(5):457-65.
36. Hogan DB, Thierer DE, Ebly EM, Parhad IM. Progression and outcome of patients in a Canadian dementia clinic. *Can J Neurol Sci* 1994 Nov;21(4):331-8.
37. Consumer Price Index, Health and Personal Care. Statistics Canada website . 7-13-2010.
38. Oostenbrink JB, Al MJ, Oppe M, Rutten-van Molken MP. Expected value of perfect information: an empirical example of reducing decision uncertainty by conducting additional research. *Value Health* 2008 Dec;11(7):1070-80.
39. Perlis RH, Ganz DA, Avorn J, et al. Pharmacogenetic testing in the clinical management of schizophrenia: a decision-analytic model. *J Clin Psychopharmacol* 2005 Oct;25(5):427-34.
40. Lonning PE. Comparing cost/utility of giving an aromatase inhibitor as monotherapy for 5 years versus sequential administration following 2-3 or 5 years of tamoxifen as adjuvant treatment for postmenopausal breast cancer. *Ann Oncol* 2006 Feb;17(2):217-25.
41. Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1998 Feb 19;338(8):506-11.
42. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002 Sep 1;156(5):445-53.
43. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, et al. Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Oct;82(10):1149-56.
44. A prospective, randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group study of the effect of rivastigmine on the time to clinical diagnosis of Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment (MCI) <http://www.novartisclinicaltrials.com/webapp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult1/41886>. Accessed October 31, 2011.
45. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. *Arch Neurol* 2009 Sep;66(9):1151-7.
46. Luppia M, Heinrich S, Matschinger H, et al. Direct costs associated with mild cognitive impairment in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:963-971.
47. Williams MM, Xiong C, Morris JC, Galvin JE. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology* 2006 Dec 12;67(11):1935-41.
48. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomized trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338. (51) Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study, part 1. *Arch Neurol*. 2003;60:1385-1389.