

مطالعه بررسی هزینه-اثر بخشی استراتژی شروع شونده با داروی «توسیلیزومب» در مقایسه با «اینفلیکسیمب» در درمان آرتريت روماتوئید مقاوم به درمان های سنتی

هدف: در این مطالعه قصد داریم به بررسی هزینه اثر بخشی دو استراتژی درمانی شروع شونده با یکی از دو استراتژی آغاز شونده با داروی توسیلیزومب و یا اینفلیکسیمب (شکل زیر) در درمان آرتريت روماتوئید مقاوم به درمان با DMARD های سنتی بپردازیم.

مهمترین نتایج مطالعه:

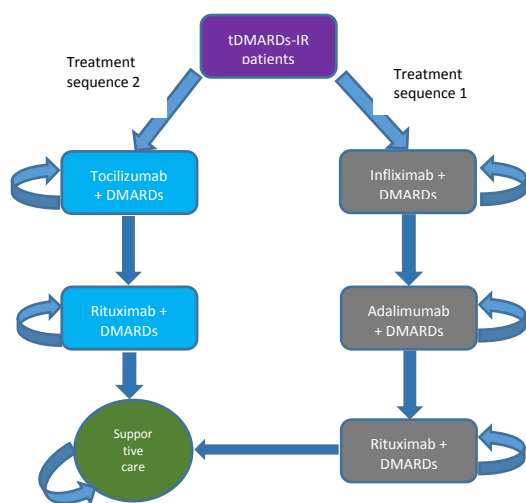
استراتژی درمانی شروع شونده با توسیلیزومب در مقایسه با استراتژی درمانی شروع شونده با اینفلیکسیمب در شرایط استفاده از فرم های برند این دو دارو و داروهای جایگزین هر کدام در صورت عدم پاسخ (مانند ریتوکسیمب و آدالیمومب و متوترکسات) هزینه اثر بخش نیست.

استراتژی درمانی شروع شونده با توسیلیزومب در مقایسه با استراتژی درمانی شروع شونده با اینفلیکسیمب در شرایط استفاده از فرم های برند این دو دارو و داروهای جایگزین هر کدام در صورت عدم پاسخ (مانند ریتوکسیمب و آدالیمومب و متوترکسات) علاوه بر تحمیل ۶۰ میلیارد ریال هزینه بیشتر ۱۰ کالی (QALY) کمتر ایجاد می کند (هر کالی به معنی یک سال از عمر با کیفیت یک انسان سالم است).

استراتژی درمانی شروع شونده با توسیلیزومب در مقایسه با استراتژی درمانی شروع شونده با اینفلیکسیمب در شرایط استفاده از فرم های برند این دو دارو و داروهای جایگزین هر کدام در صورت عدم پاسخ (مانند ریتوکسیمب و آدالیمومب و متوترکسات) در صورت جایگزین کردن داروهای ژنریک به جای برند (که فقط در مورد متوترکسات و ریتوکسیمب در بازار موجود است) هزینه اثر بخش است. هزینه اثر بخش به این معنی که علیرغم اینکه تحت این شرایط هم کالی کمتری ایجاد می کند اما ۰۸ میلیارد ریال صرفه جویی هزینه ای نیز ایجاد می کند (با اینکه اثر بخشی کمتری ایجاد می کند اما صرفه جویی هزینه ای قابل توجهی نیز دارد).

نتایج مطالعات هزینه اثر بخشی در سایر کشورها نیز در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت که بر اساس آنها داروی توسیلیزومب در ایتالیا، سوئیس، فنلاند و مکزیک هزینه اثر بخش گزارش شده است. البته نتیجه این مطالعات در صربستان نشان می دهد که این دارو هزینه اثر بخش نمی باشد.

روش انجام مطالعه: در این مطالعه با استفاده از یک آنالیز هزینه اثربخشی مبتنی بر مدلسازی ۵ سال از زندگی بیماران مبتلا به روماتوئید آرتريت مقاوم به درمانهای سنتی را شبیه سازی کردیم و هزینه ها و کیفیت زندگی (QALY) آنها را تخمین زدیم. در این مطالعه با توجه به سفارش دهندگان موضوع



مطالعه، از زاویه دید (perspective) پرداخت کنندگان (بیمار و بیمه و دولت) به هزینه های درمانی دو استراتژی مورد بررسی استفاده کردیم.

### استخراج احتمالات:

یکی از مراحل مهم مدلسازی های هزینه اثربخشی، استخراج احتمالات مربوط به انتقال بیماران بین وضعیت های گوناگون تعریف شده در مدل در هر سیکل است. بدین منظور ما از بررسی مطالعات بالینی بهره گرفتیم.

مطالعات کارآزمایی بالینی که در آنها اثربخشی داروهای فوق الذکر مورد بررسی قرار گرفته بودند جستجو و مرور شد. ما مطالعاتی را مد نظر قرار می دادیم که حداقل یک بازوی مطالعه آنها با داروهای مورد بررسی ما یکی باشد.

از آنجاییکه در هیچکدام از مطالعات مرور شده فوق، داروهای مد نظر ما به صورت مستقیم با یکدیگر مقایسه نشده بودند (مطالعه head to head وجود نداشت) ما از یک مطالعه مرور سیستماتیک که در آن سنتز شواهد اثربخشی از طریق متاآنالیز شبکه ای (network meta-analysis) استفاده شده بود بهره گرفتیم. در این مطالعه اثربخشی داروهای بیولوژیک در ترکیب با متوترکسات، به عنوان خط اول درمان در بیماران که به متوترکسات پاسخ نداده بودند مورد بررسی مقایسه ای قرار گرفته بود. احتمالات مربوط به داروی توسیلیزومب و اینفلیکسیمب از نتایج متاآنالیز این مطالعه استخراج شد. به منظور استخراج احتمال مرگ (با توجه به اینکه در مطالعات بالینی کوتاه مدت این مورد معمولاً گزارش نمی شود) از جدول عمر جمعیت ایران استفاده کردیم و احتمال مرگ در هر سن را استخراج کردیم. سپس با توجه به اینکه مطالعات، حاکی از بیشتر بودن احتمال مرگ در بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید هستند (RR:1.5)، احتمال مرگ در هر سن را بر این اساس تعدیل کردیم.

### هزینه ها:

در این مطالعه هزینه های مستقیم پزشکی و هزینه های مستقیم غیر پزشکی لحاظ گردید که در جدول شماره ۲ با جزئیات به آنها اشاره شده است. با توجه به دوز تحویز داروی توسیلیزومب که معادل 4 mg به ازای هر کیلوگرم وزن بیمار است در این مطالعه هزینه دو آمپول توسیلیزومب در هر بار تزریق وارد مدل گردید. برخی هزینه های پزشکی همچون خرید تجهیزات حمایتی بیمار مانند عصا، واکر و توالت فرنگی در

کل این پنج سال تنها یک مرتبه محاسبه گردید و برخی دیگر از هزینه ها همچون هزینه های آزمایشگاهی برای هر بیمار تنها به هنگام شروع به تجویز یک دارو محاسبه گردید.

### مطلوبیت:

به منظور استخراج و کمی سازی مطلوبیت هر وضعیت در مدل از یک مطالعه mapping منتشر شده که مطلوبیت زندگی 70, 50, ACR20 و no response را تخمین زده است استفاده کردیم.

### نرخ تنزیل:

به منظور لحاظ کردن ترجیحات زمانی در مدل از نرخ تنزیل ۳٪ برای هر دو مورد QALY و هزینه استفاده کردیم.

### آنالیز حساسیت:

برای بررسی میزان تاثیرپذیری نتایج مدل از عدم قطعیت پیرامون پارامترهای مدل از آنالیز حساسیت یک طرفه استفاده کردیم. پارامترهای مد نظر شامل قرار دادن قیمت ژنریک داروها به جای برند (فقط برای داروی ریتوکسیمب و متوترکسات)، تغییر مطلوبیت هر وضعیت ( $\pm 10\%$ ) و تغییر نرخ تنزیل است.

نتایج: نتایج حاصل از اجرای مدل نشان داد که مجموع هزینه استراتژی اول (توسیلیزومب) نسبت به مجموع هزینه ها در استراتژی دوم (اینفلیکسیمب) حدود ۶۰ میلیارد ریال بیشتر است. این در حالی است که مجموع QALY بدست آمده از استراتژی اول نسبت به استراتژی دوم چیزی حدود 10 QALY کمتر است. با این حساب استراتژی حاوی توسیلیزومب نسبت به استراتژی دوم، گزینه ی مغلوب (Dominated) می باشد به این معنی که با وجود تحمیل هزینه بیشتر، سالهای عمر باکیفیت کامل کمتری برای جمعیت بیماران مبتلا ایجاد می کند. هزینه به ازای هر QALY در استراتژی درمانی حاوی توسیلیزومب برابر با ۳۸۶ میلیون ریال و در استراتژی اینفلیکسیمب برابر با ۳۶۶ میلیون ریال به دست آمده است.

### جدول خلاصه نتایج آنالیز مدل مارکوف هزینه-اثر بخشی

	Tocilizumab strategy	Infliximab strategy
Total QALY (discounted)	3182	3191
Total cost (discounted)	1231 billion IR Rials	1170 billion IR Rials
Cost per QALY	386 million IR Rials	366 million Rials
ICER	-6.2 IR billion Rial per one lower QALY	

البته نتایج این مطالعه نشان داد که در صورتیکه در استراتژی های مورد مطالعه از فرم ژنریک ریتوکسیمب به جای فرم برند در شرایط مقاومت و عدم پاسخ به توسیلیزومب یا آدالیمومب استفاده شود استراتژی آغاز شونده با توسیلیزومب در مقایسه با استراتژی اینفلیکسیمب به ازای هر واحد QALY کمتری که ایجاد می کند ۲۰۸ میلیارد ریال صرفه جویی هزینه ای نیز ایجاد می کند (با اینکه اثربخشی کمتری ایجاد می کند اما صرفه جویی هزینه ای قابل توجهی نیز دارد). در این شرایط توسیلیزومب هزینه اثربخش خواهد بود.

#### نتیجه گیری :

همانگونه که از نتایج آنالیز پایه و آنالیز حساسیت مشاهده شد، در صورت استفاده از داروهای برند، استراتژی اول (توسیلیزومب- ریتوکسیمب- درمان حمایتی) در مقایسه با استراتژی دوم (اینفلیکسیمب- آدالیمومب- ریتوکسیمب- درمان کمکی) هم هزینه بیشتری تحمیل نموده و هم QALY کمتری نیز ایجاد می کند. در چنین مواردی اصولاً نیاز به محاسبه ICER و مقایسه آن با آستانه (threshold) هزینه اثربخش وجود ندارد زیرا گزینه درمانی مورد نظر، گزینه ای مغلوب به حساب می آید. اما در صورتیکه در مورد داروهای ریتوکسیمب و متوترکسات از فرم ژنریک موجود در بازار استفاده شود استراتژی اول از حالت مغلوب خارج و حتی هزینه اثربخش نیز خواهد شد. لذا می توان اینگونه پیشنهاد داد که استراتژی اول در حالت ((توسیلیزومب برند- ریتوکسیمب برند- درمان حمایتی با متوترکسات برند)) غیر هزینه اثربخش و استراتژی ((توسیلیزومب برند- ریتوکسیمب ژنریک- درمان حمایتی با متوترکسات ژنریک)) هزینه اثربخش می باشد.