

## بررسی مروری اثربخشی و ایمنی داروهای ضد عامل نکروز دهنده‌ی تومور (TNF) در درمان انواع آرتريت

مینا نجاتی<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا اولیایی‌منش<sup>۲</sup>، شیلا دعایی<sup>۳</sup>، محمدرضا مبینی‌زاده<sup>۴</sup>، پریسا ابویی<sup>۴</sup>،  
دکتر هادی بیهقی<sup>۵</sup>

### چکیده

**مقدمه:** سازمان جهانی بهداشت، شیوع انواع آرتريت را در سال ۲۰۰۳، ۰/۷ تا ۴/۰۱ در هر ۱۰۰۰ کودک گزارش کرده است. از این رو داروهای ضد عامل نکروز دهنده‌ی تومور (TNF یا Tumor necrosis factor) که جهت کاهش دردهای آزاردهنده و محدودیت‌های فیزیکی ناشی از اشکال مختلف التهاب در این بیماری استفاده می‌شوند، از اهمیت بسزایی برخوردار می‌باشند. این مطالعه با هدف اثبات فواید داروهای ضد TNF در بیماران مبتلا به آرتريت انجام شد.

**روش‌ها:** مطالعات نوع دوم که اشکال مختلف داروهای بیولوژیک مورد استفاده در درمان آرتريت را بررسی کرده بودند، جستجو شدند تا معیارهایی نظیر ایمنی، کارایی و هزینه- اثربخشی داروها بررسی شود. بانک اطلاعاتی Cochrane از سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱ نیز مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها و نتیجه‌گیری با روش‌های کیفی انجام شد.

**یافته‌ها:** نتیجه‌ی اولیه‌ی جستجو با واژگان کلیدی مورد نظر، ۳۴ مقاله بود که بعد از حذف موارد غیر مرتبط یا تکراری، ۱۲ مقاله بر اساس معیارهای از پیش تعیین شده وارد مطالعه شدند. همگی این مقالات بین سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱ منتشر شده بودند و جهت بررسی در ۳ گروه ایمنی، اثربخشی و ارزیابی اقتصادی دسته‌بندی شدند.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس مطالعات، ایمنی داروهای ضد TNF در درمان بیماران مبتلا به آرتريت روماتوئید فعال مورد تأیید می‌باشد. با این حال عوارض طولانی مدت این داروها مانند فعال شدن عامل سل، عفونت‌های جدی و مشکلات حاد قلبی نیازمند به بررسی‌های بیشتر است. از طرفی داروهای ضد TNF به ویژه Etanercept در درمان آرتريت روماتوئید، آرتريت پسوریاتیک و پلاک پسوریازیس اثربخش شناخته شدند، ولی در مقایسه‌ی هزینه- اثربخشی این داروها، به دلیل کمبود داده‌های اقتصادی، شواهد برای ارائه‌ی یک نتیجه‌ی مطمئن کافی نبود.

**واژگان کلیدی:** آرتريت روماتوئید، داروهای ضد عامل نکروز دهنده‌ی تومور (TNF)، Etanercept

### مقدمه

(TNF)، پیامدهای بالینی مطلوبی را برای بیماران به همراه داشته است (۱). از طرفی آرتريت از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن می‌باشد (۲). در حال حاضر میلیون‌ها تن از مردم، گرفتار دردهای آزار دهنده و محدودیت‌های فیزیکی ناشی از اشکال مختلف التهاب

در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در درمان انواع مختلف بیماری آرتريت رخ داده است. معرفی داروهای بیولوژیک جدید به ویژه داروهای ضد عامل نکروز دهنده‌ی تومور (Tumor necrosis factor یا

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد، گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استادیار، مؤسسه‌ی ملی تحقیقات سلامت و دفتر ارزیابی فناوری تدوین استاندارد و تعرفه‌های سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> کارشناس ارشد و MPH، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۴</sup> کارشناس، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

<sup>۵</sup> پزشک عمومی، مرکز تعالی خدمات بالینی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

است که به صورت زیر جلدی تزریق می‌شود (۸). در حقیقت اتانرسپت که نمونه‌ی نو ترکیب گیرنده‌ی محلول TNF می‌باشد به صورت اختصاصی با TNF اتصال پیدا می‌کند و مانع واکنش آن با گیرنده‌های سطح سلولی می‌شود که متعاقب آن از اثرات التهابی TNF در بیماری‌هایی از جمله آرتریت روماتوئید جلوگیری می‌کند.

با این که سابقه‌ی مصرف این داروها به سال ۱۹۹۸ باز می‌گردد، هنوز مشکل بزرگ این داروها قیمت بالای آن‌ها است (۹). از این رو مقاله‌ی حاضر با بررسی مروری این داروها ایمنی، اثربخشی و هزینه- اثربخشی آن‌ها را در درمان انواع آرتریت مورد مطالعه قرار داده است.

### روش‌ها

با توجه به محدودیت زمانی، مطالعه به صورت سریع (Rapid) انجام گرفت و جهت ارزیابی دارو مطالعات نوع دوم جستجو شدند. به همین دلیل در مرحله‌ی اول مهم‌ترین و مناسب‌ترین بانک‌های الکترونیکی منابع پزشکی جهت شناسایی داروی مورد نظر، عملکرد آن و داروهای رقیب بررسی شدند. در مرحله‌ی بعد، بانک‌های اطلاعاتی مربوط به ارزیابی فناوری سلامت شامل Cochrane Library (HTA database)، DARE reviews، NHS EEDs reports و Cochrane Systematic Reviews CENTRAL در بازه‌ی زمانی ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱ مورد جستجو قرار گرفتند. در این مرحله پس از بررسی ۳۳ مقاله‌ای که با واژگان کلیدی مشخص (جدول ۱) جستجو شدند، موارد نامرتبط و تکراری حذف گردیدند و در نهایت با توجه به معیارهای ورود، ۱۲ مقاله وارد مطالعه شدند.

مفاصل و سایر مشکلات اسکلتی-عضلانی ناشی از آن هستند. سازمان جهانی بهداشت، شیوع انواع آرتریت را در سال ۲۰۰۳ بین ۰/۷ تا ۴/۰۱ در هر ۱۰۰۰ کودک عنوان کرده است (۴-۳).

آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis) که از جمله ناتوان‌کننده‌ترین اشکال این بیماری و شایع‌ترین آرتریت التهابی چند سیستمی (Multisystem) است از اهمیت بالایی برخوردار است؛ چرا که متوسط شیوع آن در کشورهای توسعه یافته ۰/۳ تا ۱ درصد و در کشورهای در حال توسعه اغلب حدود ۰/۳ تا ۰/۵ درصد است (۵). شیوع این بیماری در جامعه‌ی شهری ایران حدود ۰/۳۳ درصد گزارش شده است و اغلب در طی سال‌ها ابتلا به بیماری منجر به ناتوانی شدید می‌شود به صورتی که در عرض ۱۰ سال، ۵۰ درصد از بیماران دچار ناتوانی در انجام کار خواهند شد (۶).

اگر چه هنوز هیچ عاملی به عنوان آغازگر اصلی و اولیه‌ی بیماری مشخص نشده است، اما شواهد متعددی دال بر وجود زمینه‌ی ژنتیکی، اختلالات ایمنی و خودایمنی، همراه با دخالت عوامل تحریک‌کننده‌ی محیطی در ایجاد بیماری به دست آمده است (۷). از طرفی با توجه به این که TNF مولکولی است که نقشی اساسی در روند التهاب دارد، به کمک پیشرفت فناوری، داروهایی ساخته شده اند که به طور انتخابی TNF را مهار می‌کنند و برای درمان و کنترل انواع آرتریت مورد استفاده قرار می‌گیرند.

داروهای بیولوژیک شامل دو گروه آنتی‌بادی‌های ضد TNF و مسدودکننده‌های گیرنده‌ی TNF می‌شوند. داروهای اتانرسپت، اینفلکسیماب و ادالیموباب در گروه اول قرار دارند که در این میان Etanercept با نام تجاری Enbrel پرکاربردترین دارو

جدول ۱. استراتژی جستجو

شماره	واژگان کلیدی	تعداد مقالات
۱.	Arthritis	۹۹۵
۲.	Rheumatoid	۶۴۳
۳.	شماره‌ی ۱ یا ۲	۹۹۹
۴.	Etanercept	۱۴۱
۵.	Enbrel	۱۲
۶.	شماره‌ی ۴ یا ۵	۱۴۱
۷.	شماره‌ی ۳ و ۶	۱۰۷
۸.	شماره‌ی ۳ و ۶ از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱	۳۳

## یافته‌ها

نتایج به دست آمده از ۱۲ مقاله‌ی وارد شده در مطالعه که همگی مربوط به سال‌های ۲۰۰۹ تا ۲۰۱۱ بودند، در سه گروه ایمنی، اثربخشی و ارزیابی اقتصادی دسته‌بندی شدند (جدول ۲). ۳ مقاله‌ی مرور نظام‌مند با مطالعه‌ی عوارض جانبی داروهای ضد TNF در گروه مطالعات مربوط به ایمنی دارو قرار گرفتند. در عین حال ۶ مطالعه‌ی نوع دوم نیز در زمینه‌ی اثربخشی داروهای مذکور به دست آمدند که با توجه به کاربرد درمانی آن‌ها، در بیماری‌های آرتريت روماتوئید، آرتريت پسوریاتیک، پلاک پسوریازیس دسته‌بندی شدند. هر یک از مطالعات یک بیماری خاص را مورد بررسی قرار داده بودند و هیچ مطالعه‌ای یافت نشد که تأثیر دارو را بر همه‌ی انواع آرتريت بررسی کرده باشد. ۳ مقاله‌ی ارزیابی اقتصادی نیز با محاسبه‌ی هزینه‌ها و تحلیل‌های هزینه-اثربخشی و هزینه-مطلوبیت، کاربرد دارو را از نظر اقتصادی مورد توجه قرار داده بودند.

با توجه به این که یافته‌های مطالعه در سه گروه ایمنی، اثربخشی و ارزیابی اقتصادی مورد بررسی قرار گرفتند نتایج مربوط نیز به همین ترتیب مورد بحث قرار می‌گیرند.

## ایمنی

به طور کلی با توجه به نتیجه‌ی مطالعات مختلف که در زمینه‌ی ایمنی داروهای آنتی TNF صورت گرفته است، ایمنی داروی Etanercept به خصوص در درمان آرتريت روماتوئید مورد تأیید است. البته مطالعه‌ای که ایمنی این دارو را با سایر داروهای رقیب نظیر Adalimumab و Infliximab مورد مقایسه قرار دهد، یافت نشد و تمامی مقالات به طور کلی ایمنی گروه

همچنین عنوان مقالات مرتبط نیز به طور مجدد مورد جستجو قرار گرفت.

همان طور که گفته شد با توجه به محدودیت زمان و منابع، فقط از گزارش‌های ارزیابی فناوری سلامت (Health technology assessment یا HTA)، ارزشیابی اقتصادی و مرورهای نظام‌مند انجام شده در سایر کشورها و در صورت نیاز به اطلاعات بیشتر در بعضی زمینه‌ها از سایر مطالعات به ویژه مطالعات مروری نظام‌مند انجام شده در Cochrane استفاده شد. هر گونه اطلاعات و شواهدی که درباره‌ی Cost, Safety, Cost-effectiveness، Cost-utility و Cost-benefit این فناوری موجود بود مورد بررسی قرار گرفت.

## معیارهای ورود مقالات:

۱. مقالاتی که حاصل مطالعات نوع دوم، ارزیابی فناوری سلامت یا ارزشیابی اقتصادی بودند.
۲. مقالاتی که تأثیر دارو را در درمان انواع بیماری‌های آرتريت مورد بررسی قرار داده بودند. مطالعاتی که داروهای ضد TNF (شامل Etanercept) را به تنهایی یا در مقایسه با سایر درمان‌های موجود بررسی کرده بودند

عوارض بلند مدت دارو شامل فعال شدن مجدد عامل سل، لنفوم و بیماری التهابی قلب در گروه مداخله بیشتر از گروه شاهد بود (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد: ۶۰-۲۱،  $OR = 1/19$ ،  $NNTH = 30$ ). همچنین میزان ترک مطالعه به دلیل عوارض جانبی نیز در گروه مداخله بالاتر بود (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد: ۱۹-۱۹۰،  $OR = 1/32$ ،  $NNTH = 37$ )، در صورتی که از میان عوارض مورد بررسی خطر فعال شدن مجدد عامل سل با مصرف دارو افزایش یافت (فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد: ۷۵-۳۰،  $OR = 4/87$ ،  $NNTH = 681$ ). از این رو اظهار داشتند عوارض طولانی مدت مصرف این داروها باید طی مطالعات بیشتر مورد بررسی قرار گیرد (۱۰).

دارویی آنتی TNF را مورد بحث قرار داده بودند. البته تأکید تمامی مطالعات انجام شده بر مدت زمان مطالعات بالینی بود که عوارض داروها را بررسی کرده بودند؛ چرا که ایمنی داروهای مذکور از نظر عوارض کوتاه مدت تا حدودی قابل مشاهده و پیگیری است، در حالی که عوارض بلند مدتی نظیر سل، سرطان و بیماری‌های قلبی نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

مطالعه‌ی Singh و همکاران که اثرات جانبی این گروه دارویی از جمله Etanercept را مورد مطالعه قرار داده بودند، نشان داد که فراوانی عوارض جانبی کوتاه مدت مصرف Etanercept با گروه دارونما اختلاف معنی‌داری نداشت (۱۰)؛ در حالی که نرخ

جدول ۲. مقالات وارد شده در مطالعه

ردیف	عنوان	منابع	نوع مطالعه
-۱	Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview	۱۰	مرور نظام‌مند
-۲	The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events	۱۱	مرور نظام‌مند
-۳	A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis	۱۲	مرور نظام‌مند
-۴	Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agent	۱۳	مرور نظام‌مند
-۵	A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis	۱۴	مرور نظام‌مند
-۶	Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review	۱۵	مرور نظام‌مند
-۷	Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation	۱۶	HTA
-۸	Cost-effectiveness modelling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis in France	۱۷	ارزیابی اقتصادی
-۹	Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis	۱۸	ارزیابی اقتصادی
-۱۰	Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure	۱۹	ارزیابی اقتصادی
-۱۱	Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis	۲۰	ارزیابی اقتصادی
-۱۲	Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis	۲۱	ارزیابی اقتصادی

روماتوئید، آرتریت پسوریاتیک، اسپوندیلیت انکیلوزان و پلاک پسوریازیس متوسط تا شدید به ترتیب در سال های ۱۹۹۸، ۱۹۹۹، ۲۰۰۳ و ۲۰۰۴ تأییدیه ی FDA (Food and Drug Administration) را دریافت کرده است (۲۲).

به طور کلی یافته های مطالعه ی حاضر ایمنی داروی Etanercept را در درمان آرتریت روماتوئید مورد تأیید قرار داد (جدول ۳).

#### اثربخشی

با توجه به این که داروی Etanercept در درمان آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریاتیک، پلاک پسوریازیس و اسپوندیلیت انکیلوزان به کار برده می شود در جستجوی مقالات مربوط به اثربخشی این دارو، بیماری های مذکور مورد توجه قرار گرفتند. در نهایت ۵ مطالعه مرتبط با اثربخشی گروه دارویی آنتی TNF شامل Etanercept یافت شد که تأثیر دارو را در بیماری های آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریاتیک و پلاک پسوریازیس مورد بررسی قرار داده بود. در خصوص آرتریت روماتوئید داروهای ضد TNF به خصوص Etanercept اثربخش بود و در بهبود علائم آرتریت روماتوئید اولیه و پیشرفته مؤثر بود. Salliot و همکاران (۱۳)، Ma و همکاران (۱۴)، Saraux و همکاران (۱۷)، Wines و همکاران (۱۲) همگی روی تأثیر این گروه دارویی بر آرتریت روماتوئید مطالعه نمودند. برخی نظیر Wines و همکاران (۱۲) تنها کارایی و اثربخشی داروی Etanercept را در درمان بیماری مذکور بررسی کردند و آن را تأیید نمودند. سایرین نیز به طور کلی گروه دارویی ضد TNF را اثربخش معرفی نموده اند که می توان آن را به Etanercept نیز تعمیم داد. البته اکثر محققان نتایج

از طرفی مطالعه ی دیگری توسط Leombruno و همکاران صورت گرفت که ایمنی داروهای ضد TNF را برای درمان آرتریت روماتوئید با تجویز ۲۰ میلی گرم در هفته مورد بررسی قرار داد (۱۱).

در این مطالعه افزایش معنی داری در نرخ عوارضی نظیر مرگ و میر ( $OR = 1/32$ )، عوارض جانبی شدید ( $OR = 1/11$ )، عفونت حاد ( $OR = 1/21$ )، لنفوم ( $OR = 1/26$ )، سرطان پوست از نوع Non-melanoma non-coetaneous ( $OR = 1/39$ ) و از نوع Cancers plus melanomas ( $OR = 1/31$ ) مشاهده نشد. آن ها ضمن تأیید ایمنی داروهای ضد TNF، تأکید کردند که خطر عوارضی نظیر عفونت در مطالعات بعدی باید به دقت مورد بررسی قرار گیرد چرا که با دو برابر شدن دوز مصرف دارو (۲۰ میلی گرم در هفته) خطر عوارضی نظیر عفونت ممکن است افزایش پیدا کند (۱۱).

در عین حال Wines و همکاران نیز با مطالعه ی مستقیم Etanercept در درمان آرتریت روماتوئید علاوه بر تأیید کارایی داروهای ضد TNF در درمان مورد نظر، نشان دادند که عوارض جانبی ناشی از مصرف این داروها نظیر عفونت و مرگ تفاوتی با گروه دارونما نداشت و ترک درمان به دلیل عدم کارایی دارو در میان بیماران مورد مطالعه بسیار ناچیز بود. همچنین مطالعه ی مذکور نشان داد که این داروها نسبت به دارونما بسیار مؤثرتر هستند. اثربخشی تجویز ترکیبی آن ها با MTX در حالی مورد تأیید قرار گرفت که داروهای ضد TNF از دارونما و MTX ایمن تر شناخته شدند، اما افزایش دوز مصرفی آن ها تأثیری در افزایش کارایی دارو نشان داد (۱۲). همچنین داروی Etanercept برای درمان بیماری های آرتریت

و درمان صرف با MTX را با درمان ترکیبی از طریق DMARDs و TNF/MTX از لحاظ دستیابی به شاخص اثربخشی ACR (American College of Rheumatology) ۲۰-۷۰ مورد مقایسه قرار دارند. نتایج آن‌ها نشان داد که روش درمان ترکیبی به خصوص در درمان آرتریت روماتوئید اولیه اثربخش بود (نسبت شانس ۱/۴۶ تا ۲/۰۲) (۱۴). بررسی توالی درمانی این گروه دارویی طی درمان ۲ ساله در بیمارانی که به درمان با حداقل یک داروی ضد TNF پاسخ نداده بودند، توسط Saraux و همکاران انجام شد که استفاده از Abatacept پس از عدم پاسخگویی به داروی Etanercept، که خط اول درمان در نظر گرفته شد، نسبت به Infliximab و Rituximab اثربخش‌تر معرفی شد (P < ۰/۰۱) (۱۴).

قطعی‌تر را نیازمند مطالعات بیشتر دانسته‌اند (۱۷، ۱۴، ۱۲).

Salliot و همکاران در مطالعه‌ی خود رسیدن به ACR ۵۰ را به عنوان شاخص اثربخشی در نظر گرفتند و داروهای ضد TNF را نسبت به سایرین موثر شناختند (OR = ۱/۳۰). مقایسه‌ی گروه‌های دارویی در خصوص دستیابی به این شاخص اثربخشی نیز نشان داد که Abatacept (OR = ۱/۵۲) نسبت به Rituximab و Tocilizumab اثربخشی کمتری دارد، در حالی که Rituximab نسبت به Tocilizumab اثربخش‌تر به نظر می‌رسید (OR = ۲/۶۱)، ولی اختلاف معنی‌داری بین Golimumab و سایر داروهای این گروه مشاهده نشد (۱۳). در عین حال Ma و همکاران بیمارانی را که روماتوئید آرتریت فعال داشتند، مورد مطالعه قرار دارند

جدول ۳. شاخص‌های ایمنی در نظر گرفته شده در مقالات

عنوان	نویسنده	حجم نمونه	شاخص ایمنی به کار رفته	نتایج
Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview	Singh و همکاران (۱۰)	۱۶۳ کارآزمایی بالینی با ۵۰۰۱۰ نفر	فعال شدن مجدد توبرکولوز، لنفوم و نارسایی احتقانی قلب	OR = ۱/۱۹ NNTH = ۳۰
The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis	Leombruno و همکاران (۱۱)	۱۸ کارآزمایی بالینی بر روی ۸۸۰۸ فرد مبتلا به آرتریت روماتوئید	مرگ و میر عوارض جانبی شدید عفونت حاد لنفوم	OR = ۱/۳۲ OR = ۱/۱۱ OR = ۱/۲۱ OR = ۱/۲۶
A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis	Wines و همکاران (۱۲)	۸ کارآزمایی بالینی با ۲۳۸۵ بیمارانی	سرطان پوست از نوع non-melanoma non-coetaneous عوارض جانبی شدید عفونت شدید بدخیمی مرگ	OR = ۱/۳۹ RR = ۰/۴۸ همه‌ی عوارض غیر معنی‌دار بودند (مقدار P به ترتیب ۰/۳۸، ۰/۵۷ و ۰/۳۲) (۰/۵۸)

همچنین Wines و همکاران نیز طی مطالعه‌ی خود از میان داروهای ضد TNF، تجویز ۵۰ میلی‌گرم داروی Etanercept را در هفته، برای درمان آرتریت روماتوئید مورد بررسی قرار دادند و در نهایت دوره‌ی درمان را ۶ ماه در نظر گرفتند. یافته‌ها نشان داد که عملکرد دارو در خصوص شاخص‌های اثربخشی ACR ۲۰، ACR ۵۰ و ACR ۷۰ به ترتیب  $RR = ۲/۹۴$ ،  $RR = ۵/۲۸$  و  $RR = ۴/۸۳$  بود. در صورتی که با افزایش دوره‌ی درمان و در نظر گرفتن مدت زمان یک سال تغییرات به ترتیب به این صورت مشاهده گردید:

در عین حال همان طور که Rodgers و همکاران نشان دادند، Etanercept در درمان آرتریت پسوریاتیک نیز مناسب و اثربخش می‌باشد، آن‌ها طی مطالعه‌ی خود هر سه داروی Etanercept، Infleximab و Adalimumab را برای درمان این نوع آرتریت بررسی کردند و در نهایت هر سه داروی مذکور را در بهبودی علائم بیماری مؤثر شناختند و اظهار داشتند در مدت ۱۲-۱۴ هفته درمان، infliximab بهترین تأثیر را در درمان علائم پوستی و Etanercept نیز روی مشکلات مفاصل همین تأثیر را خواهد داشت. آن‌ها طی مطالعه‌ی خود نشان دادند که علائم مربوط به مفاصل با استفاده از این داروها برای Etanercept، Infleximab و Adalimumab به ترتیب ۲/۶۰، ۳/۴۴ و ۲/۲۴ بهبود یافت. در عین حال نتایج قطعی‌تر طی مطالعاتی با حجم نمونه‌های بالاتر حاصل خواهند شد (۱۶). به علاوه در راستای بررسی مجدد

در عین حال همان طور که Rodgers و همکاران نشان دادند، Etanercept در درمان آرتریت پسوریاتیک نیز مناسب و اثربخش می‌باشد، آن‌ها طی مطالعه‌ی خود هر سه داروی Etanercept، Infleximab و Adalimumab را برای درمان این نوع آرتریت بررسی کردند و در نهایت هر سه داروی مذکور را در بهبودی علائم بیماری مؤثر شناختند و اظهار داشتند در مدت ۱۲-۱۴ هفته درمان، infliximab بهترین تأثیر را در درمان علائم پوستی و Etanercept نیز روی مشکلات مفاصل همین تأثیر را خواهد داشت. آن‌ها طی مطالعه‌ی خود نشان دادند که علائم مربوط به مفاصل با استفاده از این داروها برای Etanercept، Infleximab و Adalimumab به ترتیب ۲/۶۰، ۳/۴۴ و ۲/۲۴ بهبود یافت. در عین حال نتایج قطعی‌تر طی مطالعاتی با حجم نمونه‌های بالاتر حاصل خواهند شد (۱۶). به علاوه در راستای بررسی مجدد

#### هزینه - اثربخشی

طبق یافته‌های مطالعه، داده‌های موجود در خصوص مقایسه‌ی هزینه- اثربخشی داروی Etanercept با داروهای رقیب شاید به اطلاعات بیشتر نیاز داشته باشد. ولی به طور کلی می‌توان گفت Etanercept در درمان هر سه نوع آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریاتیک و پلاک پسوریازیس هزینه- اثربخش می‌باشد. Rodgers و همکاران هر سه داروی Etanercept، Infiximab و Adalimumab را نسبت به گروه دارونما کارا و اثربخش معرفی کردند (۱۶).

در عین حال همان طور که Rodgers و همکاران نشان دادند، Etanercept در درمان آرتریت پسوریاتیک نیز مناسب و اثربخش می‌باشد، آن‌ها طی مطالعه‌ی خود هر سه داروی Etanercept، Infleximab و Adalimumab را برای درمان این نوع آرتریت بررسی کردند و در نهایت هر سه داروی مذکور را در بهبودی علائم بیماری مؤثر شناختند و اظهار داشتند در مدت ۱۲-۱۴ هفته درمان، infliximab بهترین تأثیر را در درمان علائم پوستی و Etanercept نیز روی مشکلات مفاصل همین تأثیر را خواهد داشت. آن‌ها طی مطالعه‌ی خود نشان دادند که علائم مربوط به مفاصل با استفاده از این داروها برای Etanercept، Infleximab و Adalimumab به ترتیب ۲/۶۰، ۳/۴۴ و ۲/۲۴ بهبود یافت. در عین حال نتایج قطعی‌تر طی مطالعاتی با حجم نمونه‌های بالاتر حاصل خواهند شد (۱۶). به علاوه در راستای بررسی مجدد

جدول ۴. شاخص‌های اثربخشی در نظر گرفته شده در مطالعات

عنوان	نویسنده	حجم نمونه	شاخص اثربخشی	نتایج
Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis	Saliot و همکاران (۱۳)	۱۹ کارآزمایی بالینی	نسبت‌های شانس دستیابی به بهبود ۵۰ درصدی (ACR50) طی ۶ ماه	داروهای ضد TNF در مقایسه با گروه شاهد شانس برابری در دستیابی به ACR50 داشتند. OR = ۱/۳۰
A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumor necrosis inhibitor therapy with methotrexate	Ma و همکاران (۱۴)	۱۵ کارآزمایی بالینی با ۴۲۰۰ نفر	نسبت‌های شانس دستیابی به بهبود ACR ۲۰-۷۰	هر دو ترکیب DMARDs و TNF/MTX دستیابی به شاخص ACR ۲۰-۷۰ را افزایش دادند. OR = ۱/۶۴-۲/۲۰، ۲/۰۳-۲/۳۰
Cost-effectiveness modeling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis	Saroux و همکاران (۱۷)	-	امتیاز low disease activity (LDAS) بر اساس: DAS نمره ۲۸	کاربرد Abatacept بعد از این که Etanercept به عنوان اولین خط درمان جواب نداد به طور معنی‌داری خود را مؤثر نشان داد. P = ۰/۰۱
A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis	Wines و همکاران (۱۲)	۸ کارآزمایی بالینی با ۲۳۸۵ بیمار	نسبت‌های شانس دستیابی به بهبود ۲۰ درصدی ACR	خطر نسبی برای بهبود ۲۰ درصدی ACR، ۲/۹۴، برای بهبود ۵۰ درصدی ۵/۲۸ و برای بهبود ۷۰ درصدی ۴/۸۳ بود. که پس از یک سال این میزان‌ها به ترتیب زیر تغییر یافت: ۱/۱۴، ۱/۳۶ و ۱/۵۶
Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis	Rodgers و همکاران (۱۶)	-	بهبود چشمگیر بیماران مبتلا به PsA در تمامی بیماری‌های مفصلی و پیامدهای عملکردی آن‌ها طی ۱۲-۱۴ هفته پیگیری	داروی Etanercept علائم مفصلی را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داد. RR = ۲/۶
Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis	Lloyd و همکاران (۱۸)	۳ کارآزمایی بالینی با ۹۴ بیمار	کیفیت زندگی	QALYs حاصل از مصرف ۵۰ میلی گرم دارو در مقایسه با مصرف ۲۵ میلی گرمی آن بیشتر بود.

مدل جدیدی را طراحی کردند که هزینه- اثربخشی افزایشی Etanercept در مقایسه با داروهای مسکن ۱۸۰۰۰ پوند محاسبه شد، در حالی که هزینه- اثربخشی افزایشی Infliximab در مقایسه با Etanercept ۴۴۰۰۰ پوند بود. در این میان Etanercept با آستانه‌ی ۲۰۰۰۰ و ۳۰۰۰۰ پوند به ازای هر QALY بیشترین هزینه-

Rodgers و همکاران Etanercept را با هزینه‌ی ۳۰۰۰۰ پوند به ازای هر Quality adjusted life years (QALY)، هزینه- اثربخش‌ترین درمان برای بیماری آرتریت پسوریاتیک معرفی نمودند. آن‌ها بر اساس مدل اقتصادی که در York جهت ارزیابی داروهای بیولوژیک در درمان آرتریت پسوریاتیک تهیه شده بود،



درمانی که Adalimumab را در کنار Methotrexate تجویز می‌نماید به شرطی که ادامه‌ی درمان با Etanercept پیگیری شود با توجه به هزینه‌ی ۳۶۲۹۶۷ دلار در ازای کسب بیشترین QALY هزینه-اثربخش معرفی شده است (۲۱-۲۰). در نهایت مطالعات داروی Etanercept را در درمان آرتريت به ویژه آرتريت روماتويد هزینه-اثربخش معرفی کردند، در حالی که مدل‌های اقتصادی بیشتری جهت مقایسه‌ی هزینه-اثربخشی داروهای مختلف گروه آنتی TNF باید طراحی گردد.

### نتیجه‌گیری

به طور کلی با توجه به نتیجه‌ی مطالعات مختلفی که در زمینه‌ی ایمنی داروهای آنتی TNF صورت گرفته است، ایمنی آن‌ها به خصوص در درمان آرتريت روماتويد مورد تأیید بود. در حالی که طبق یافته‌ها عوارض بلند مدتی نظیر سل، عفونت و بیماری‌های قلبی حاصل از مصرف این گروه دارویی نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

در خصوص اثربخشی بالینی داروهای مورد مطالعه نیز Etanercept, Infiximab و Adalimumab هر سه در درمان آرتريت پسونیاتیکی اثربخشی یکسانی داشتند. همچنین نتایج به دست آمده، داروهای ضد TNF به خصوص Etanercept را در کاهش علائم بیماری آرتريت روماتويد اولیه و پیشرفته مؤثر نشان دادند، در حالی که برای درمان نوع اولیه‌ی بیماری ترکیب هر دو گروه DMARDs و TNF/MTX نسبت به تجویز MTX به تنهایی مؤثرترین روش معرفی شد. در عین حال بررسی توالی درمانی این گروه دارویی طی درمان ۲ ساله در بیمارانی که به درمان با حداقل

اثربخشی را داشت؛ به طوری که آستانه‌ی ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) به ازای هر QALY با شبیه‌سازی ۴۴ و ۴۸ درصدی به ترتیب ۲۰۰۰۰ و ۳۰۰۰۰ پوند بود (۱۶).

در خصوص پلاک پسونیازیس نیز نتایج ارزیابی اقتصادی Lloyd و همکاران در زمینه‌ی مطالعه دو نوع داروی Etanercept (۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم در هفته)، نشان داد که با ۱۱۷۱۰ پوند هزینه به ازای هر QALY، نوع ۵۰ گرمی دارو در مقایسه با نوع ۲۵ گرمی آن در درمان پلاک پسونیاتیکی (به مدت ۱۲ هفته استفاده) هزینه-اثربخش بود که طبق اظهارات نویسندگان، نظام NHS انگلستان نیز آن را پذیرفته است (۱۱۷۱۰ پوند به ازای هر ICER بر QALY) (۱۸).

همچنین Etanercept در درمان آرتريت روماتويد هزینه-اثربخش می‌باشد. البته در برخی مطالعات توالی درمانی که این دارو را نیز در بردارد به عنوان درمان هزینه-اثربخش معرفی شده است. Saroux و همکاران در همین راستا طی ۲ سال پیگیری توالی درمانی Etanercept, Abatacept و Adalimumab را نسبت به توالی Etanercept, Rituximab و پس از آن، Adalimumab هزینه-اثربخش‌تر معرفی نمودند (۱۷). Merkesdal و همکاران نیز کاربرد داروی Rituximab را در بیماران مبتلا به آرتريت روماتويد که به درمان اولیه با Etanercept پاسخ نداده‌اند، بررسی کردند و در نهایت نشان دادند که Rituximab از دیدگاه ارائه‌کنندگان می‌تواند هزینه-اثربخش باشد (۱۹).

Davies و همکاران روند درمانی را که Etanercept خط سوم درمان آن را تشکیل دهد، هزینه-اثربخش معرفی نمودند (۲۱). در حقیقت روند

حال بررسی حاضر داروی Etanercept را در درمان سه نوع آرتريت مورد مطالعه، هزینه-اثر بخش معرفی کرد.

### تشکر و قدردانی

شایان ذکر است که این پژوهش در معاونت درمان وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی انجام گردیده است.

یک داروی ضد TNF پاسخ نداده بودند حاکی از آن بود که استفاده از Abatacept پس از Etanercept که خط اول درمان در نظر گرفته شده است، نسبت به Infiximab Rituximab اثربخش تر می باشد. همچنین به دلیل کمبود داده های اقتصادی، شواهد کافی در راستای مقایسه ی هزینه-اثر بخشی داروهای ضد TNF و نتیجه گیری قطعی در این زمینه وجود نداشت. با این

### References

1. Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24(5): 587-93.
2. Woolacott N, Bravo VY, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, Misso K, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10(31): iii-xvi, 1.
3. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(8): 1174-9.
4. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002; 29(7): 1520-30.
5. Woolf AD, Pflieger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003; 81(9): 646-56.
6. Khalvat A, Rostamian A, Najafizadeh SR, Meisami AP. The comparison between monotherapy and combination therapy in Rheumatoid Arthritis. *Tehran Univ Med J* 2007; 64(11): 69-76.
7. Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(7): 906-14.
8. Clinical practice guideline for the management of rheumatoid arthritis in Spain. Madrid, Spain: Spanish Society of Rheumatology; 2001. [Online]. Available from: URL: <http://guidelines.gov/content.aspx?id=36829>
9. Wallace KA. Anonymous. *Springer* 1999; 1(1): 21-31.
10. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong GE, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD008794.
11. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(7): 1136-45.
12. Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, Venson R, Quinalha JV, Otuki MF. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 2009; 70(4): 337-44.
13. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, Lu Y, Sun Y, Bombardier C, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumour necrosis factor agent: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(2): 266-71.
14. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(1): 91-8.
15. de Jager ME, de Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: a systematic literature review. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62(6): 1013-30.
16. Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15(10): i-329.
17. Sarau A, Gossec L, Goupille P, Bregman B, Bocard E, Dupont D, et al. Cost-effectiveness modelling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis in France. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(4):

- 733-40.
18. Lloyd A, Reeves P, Conway P, Reynolds A, Baxter G. Economic evaluation of etanercept in the management of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160(2): 380-6.
  19. Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D, Ladinek G, Kielhorn A, Rubbert-Roth A. Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur J Health Econ* 2010; 11(1): 95-104.
  20. Cummins E, Asseburg C, Puneekar YS, Shore E, Morris J, Briggs A, et al. Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis. *Value Health* 2011; 14(1): 15-23.
  21. Davies A, Cifaldi MA, Segurado OG, Weisman MH. Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36(1): 16-26.
  22. Kettl DL. BLA Supplement: Etanercept Treatment of Pediatric Plaque Psoriasis. [cited Dec 2012]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DermatologicandOphthalmicDrugsAdvisoryCommittee/UCM220975.pdf>.

## Effectiveness and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Drugs in Arthritis: A Rapid Review

Mina Nejati MSc<sup>1</sup>, Alireza Oliyaemanesh MD, PhD<sup>2</sup>, Sheila Doaee MSc, MPH<sup>3</sup>,  
Mohamadreza Mobinizadeh<sup>3</sup>, Parisa Aboee<sup>3</sup>, Hadi Beyhaghi MD, PhD<sup>4</sup>

### Abstract

**Background:** The World Health Organization suggested that the prevalence of different types of arthritis was between 0.7 and 4.01 in every 1000 children in 2003. With regard to this fact, the present study was aimed to review available evidence on anti-tumor necrosis factor (Anti-TNF) drugs which are prescribed to treat patients suffering from debilitating pain and physical limitations of various forms of arthritis.

**Methods:** A database search of the Cochrane Library was conducted from the beginning of the year 2009 to October 2011. Only the secondary studies that used drug safety, efficacy and cost-effectiveness criteria for comparing biologic agents for the treatment of the most common forms of arthritis were considered in this review. Results were analyzed using qualitative methods.

**Findings:** Using a specific search query, 34 hints were retrieved. After eliminating the irrelevant studies and duplications, 12 articles were entered into the review, based on predetermined criteria. Findings of the 12 selected articles, published between 2009 and 2011, were categorized into safety (3 articles), effectiveness (6 articles), and economic evaluations (3 articles).

**Conclusion:** Anti-TNF drugs can safely provide rapid, significant, and sustained benefits in patients with active rheumatoid arthritis, according to different studies. However, their long-term complications including tuberculosis reactivation, serious infection and chronic heart failure need further investigation. Anti-TNF drugs, particularly etanercept, were effective in treating rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and psoriatic plaque and efficacious in alleviating the signs and symptoms of early and severe rheumatoid arthritis. Because of the lack of sound and long-term economic data, evidence is insufficient to draw firm conclusions about the comparative cost-effectiveness of these biologics; nevertheless, this review suggests that etanercept is cost-effective in treating the three aforementioned forms of arthritis.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, Anti-rheumatic agents, Tumor necrosis factor receptor, Etanercept

<sup>1</sup> Department of Health Care Administration, Health Technology Assessment Office, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, National Institute for Health Research AND Health Technology Assessment Office, Standardization and Tariff Department, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Health Technology Assessment Office, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

<sup>4</sup> General Practitioner, Center for Clinical Excellence, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Sheila Doaee MSc, MPH, Email: doaesheila@hotmail.com