

ارزیابی فناوری سلامت داروی اینفلیکسیماب: مرور مطالعات نوع دوم

محمد رضا مبینی زاده^۱، دکتر علیرضا اولیایی منش^۲، شیلا دعایی^۳، مینا نجاتی^۴، پریسا ابویی^۵، مهدی آزادبخت^۶، دکتر محبوبه ولدخانی^۷

چکیده

مقدمه: اینفلیکسیماب برای درمان افراد با بیماری کرون فعال به کار می‌رود که از درمان‌های استاندارد استفاده نموده‌اند، ولی هنوز دارای نشانه‌های شدید بیماری هستند و یا دارای فیستول پیشرفته می‌باشند.

روش‌ها: مطالعاتی که در آن‌ها اینفلیکسیماب با دیگر داروهای رایج مورد استفاده برای درمان بیماری کرون مقایسه شده بود و عملکرد دارو از نظر پیامدهای نظیر ایمنی، اثربخشی و هزینه- اثربخشی مورد بررسی قرار گرفته بود، از طریق Cochrane library (شماره‌ی ۳ سال ۲۰۱۱) و از دی ماه سال ۱۳۸۸ تا مهر ماه سال ۱۳۹۰ مورد جستجو قرار گرفت که ۱۰ مقاله وارد مطالعه گردید. نتایج مقالات یافت شده به روش کیفی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: بیشترین میزان اثربخشی را اینفلیکسیماب در درمان فیستول بیماران دچار کرون داشت که این میزان کمی در مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون از مرحله‌ی حفظ وضعیت بهبود و جلوگیری از عود مجدد بیماری بیشتر بود (۲۹ تا ۴۲ درصد در مقابل ۲۳ درصد). داروی اینفلیکسیماب نسبت به آدلیوموماب می‌تواند روش درمانی هزینه- اثربخش‌تر برای بیماران دچار کرونی باشد که دارای فیستول‌های پیچیده نظیر فیستول‌های مقعدی-واژینال می‌باشد. اینفلیکسیماب دارای نسبت‌های هزینه- اثربخشی بالایی می‌باشد [بالای ۵۰۰۰۰ پوند به ازای هر سال زندگی تعدیل شده بر حسب کیفیت (Quality adjusted life year یا QALY) برای بیماری بدون وجود فیستول و بالای ۱۰۰۰۰۰ پوند به ازای هر سال زندگی تعدیل شده بر حسب کیفیت (QALY) برای بیماری با وجود فیستول].

نتیجه‌گیری: اینفلیکسیماب داروی به نسبت ایمنی است که بیشترین اثربخشی و هزینه- اثربخشی را در درمان بیماری کرون شدید همراه با فیستول‌های پیچیده در مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری دارا می‌باشد.

واژگان کلیدی: کرون، اینفلیکسیماب، آنتی Tumor necrosis factor (TNF)

مقدمه

وزن و تب است. همچنین بیمار ممکن است به علایم خارج روده‌ای از قبیل راش‌های پوستی، درد مفاصل، التهاب چشم و با شیوع کمتر اختلالات کبدی مبتلا شود. اگر چه بیماری کرون یک بیماری مزمن است، درمان‌های دارویی و جراحی به کنترل بیماری کمک

بیماری کرون، یک بیماری التهابی دستگاه گوارش است که ممکن است افراد در سنین کودکی و بزرگسالی به آن مبتلا شوند. علایم شایع بیماری شامل زخم (آفت) دهان، اسهال، درد شکم، کاهش

^۱ کارشناس ارشد، گروه اقتصاد سلامت، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
^۲ استادیار، مؤسسه‌ی ملی تحقیقات سلامت، مدیرکل دفتر ارزیابی فناوری تدوین استاندارد و تعرفه‌های سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران

^۳ کارشناس ارشد و MPH، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
^۴ کارشناس ارشد، گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
^۵ کارشناس، گروه مدیریت خدمات بهداشتی درمانی، اداره‌ی ارزیابی فناوری سلامت، معاونت درمان، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
^۶ کارشناس ارشد، گروه اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی مدیریت و اطلاع‌رسانی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۷ دکترای تخصصی داروسازی و کارشناس ارشد، اداره‌ی بیولوژیک، اداره‌ی نظارت و ارزیابی دارو، معاونت دارویی، سازمان غذا و دارو، تهران، ایران
نویسنده‌ی مسوول: شیلا دعایی
Email: doaeesheila@hotmail.com

آنتی‌بیوتیک‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها و اینفلیکسیماب (Infliximab) می‌باشند (۱). اینفلیکسیماب با نام تجاری Remicade که بعضی اوقات نیز به عنوان ضد TNF- α (Tumor necrosis factor-alpha) شناخته می‌شود، برای درمان افراد با بیماری کرون فعال به کار می‌رود که از درمان‌های استاندارد استفاده می‌نمایند ولی هنوز دارای نشانه‌های شدید بیماری هستند و یا دارای فیستول پیشرفته می‌باشند.

اینفلیکسیماب یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که در فرایند التهاب موجود در بیماری کرون از طریق مسدود نمودن پروتئین TNF- α ، که موجب تشدید بیماری می‌گردد، تداخل می‌نماید. این عمل خود موجب بهبود زخم‌های مخاط روده و بسته شدن فیستول در اکثر موارد می‌گردد (۶). هزینه‌ی سالانه‌ی عمده‌ی فروش اینفلیکسیماب بین ۱۹۰۰۰ تا ۲۴۰۰۰ دلار در ایالات متحده به ازای هر بیمار است. به همین دلیل این دارو تحت پوشش شرکت‌های بیمه‌ای اصلی ایالات متحده قرار دارد (۷). این مطالعه با استفاده از مرور مطالعات نوع دوم نظیر مرورهای نظام‌مند، گزارش‌های ارزیابی فناوری و نیز گزارش‌های ارزیابی اقتصادی به تجزیه و تحلیل کیفی نتایج (ایمنی، اثربخشی و هزینه- اثربخشی) حاصل از تجویز داروی اینفلیکسیماب که از داروهای جدید در درمان بیماران دچار کرون می‌باشد، پرداخت تا به سیاست‌گذاران در زمینه‌ی ورود و نحوه‌ی توزیع و به کارگیری آن کمک نماید.

روش‌ها

مهم‌ترین پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی منابع پزشکی از دی ماه ۱۳۸۸ تا مهر ماه ۱۳۹۰ مورد جستجو

می‌کند تا بیمار برای مدت طولانی بدون علائم زندگی کند. علت بیماری کرون ناشناخته است. اطلاعات موجود درباره‌ی این بیماری نشان دهنده‌ی آن است که بیماری در بین اقوام و گروه‌های خاص بیشتر از گروه‌های دیگر دیده می‌شود و این دلالت بر آن دارد که فاکتورهای ژنتیک می‌تواند در بروز بیماری نقش داشته باشد. التهاب در ناحیه‌ی ترمینال ایلئوم می‌تواند باعث ایجاد فیستول، سوراخ شدن دیواره‌ی روده یا تنگ شدن دستگاه گوارش و انسداد شود. بیماری کرون همچنین می‌تواند باعث به وجود آمدن فیسور، زخم، آبسه و فیستول در ناحیه‌ی اطراف مقعد شود (۱). بیماری کرون نزدیک به ۴۰۰ تا ۶۰۰ هزار نفر را در آمریکای شمالی تحت تأثیر قرار داده است (۲). میزان شیوع آن در اروپای شمالی بین ۲۷ تا ۴۸ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر می‌باشد (۳). این بیماری بیشتر در نوجوانان و گروه‌های سنی ۲۰-۳۰ سال رخ می‌دهد و دارای یک اوج بروز نیز در گروه‌های سنی ۵۰ تا ۷۰ سال می‌باشد؛ اگرچه ممکن است بیماری در هر گروه سنی نیز رخ دهد (۴). در ایران نیز بر طبق گزارش مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران، تعداد مبتلایان به این بیماری نزدیک به ۱۰ هزار نفر است که اگر این افراد به موقع تشخیص و به طور دقیق و کامل معالجه شوند، می‌توانند از طول عمر طبیعی برخوردار باشند و به فعالیت‌های اجتماعی و خانوادگی و شغلی خود ادامه دهند (۵). درمان‌های دارویی مختلفی در درمان بیماری کرون مورد استفاده قرار می‌گیرد. انتخاب دارو به ناحیه‌ی درگیر در دستگاه گوارش و علائم موجود بستگی دارد. داروهایی که اغلب استفاده می‌شوند عبارت از سولفاسالازین، آمینوسالیسیلات،

پس از جستجوی دستی منابع مطالعات وارد شده یک مقاله ارزیابی فناوری سلامت نیز به دست آمد (۱۷) که در جدول ۱ مشخصات آن وارد گردید. جمعیت مورد مطالعه را بیماران بزرگسال مبتلا به کرون تشکیل می دادند و نوع مداخله‌ی انجام گرفته برای آن‌ها استفاده از داروی اینفلیکسیماب بود. در گروه شاهد بیماران داروهای دیگر رایج مورد استفاده برای درمان بیماری کرون را مصرف نموده بودند. تمام عوارض و علائم بیماری کرون و همچنین میزان اثربخشی داروی اینفلیکسیماب به عنوان پیامد مورد بحث قرار گرفته و یا ارزیابی اقتصادی این دارو با درمان‌های متداول مقایسه شده بود. این مطالعات از نوع گزارش‌های ارزیابی فناوری سلامت و مرورهای نظام‌مند و گزارش‌های ارزیابی اقتصادی بودند.

قرار گرفتند. این منابع با توجه به نوع مطالعاتی که در این پروژه مورد استفاده قرار گرفتند، عبارت از: Cochrane library و NHS EEDs, DARE (Central and Cochrane systematic reviews) بودند. در جستجو محدودیت زبان در نظر گرفته نشد، اگر چه در نهایت تمام مقالات یافت شده دارای چکیده‌ی انگلیسی بود. در این مرحله ۵۷ مقاله یافت گردید که عنوان آن‌ها بررسی شد و مقالات نامرتبط و مقالاتی که بیش از یک مرتبه یافت شده بود، حذف شد. خلاصه‌ی مقالات باقی‌مانده بار دیگر بررسی و مقالات نامرتبط حذف شد. ۵۳ مقاله باقی ماند. پس از ارزیابی مطابقت با معیارهای ورود و خروج، در نهایت ۱۰ مقاله وارد فاز ارزیابی نهایی گردید (جدول ۱). در این مرحله در مجموع ۴۳ مقاله حذف شد.

جدول ۱. مقالات وارد شده در مطالعه

ردیف	کشور	نویسنده (منبع)	عنوان مقاله
۱	بلژیک	Bultman و همکاران (۸)	Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease
۲	بریتانیا	Dretzke و همکاران (۹)	A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease
۳	بریتانیا	National Institute for Health and Clinical Excellence (۱۰)	Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (Structured abstract)(A Health Technology Assessment study)
۴	بریتانیا	Bodger و همکاران (۱۱)	Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data (Structured abstract)
۵	آمریکا	Yu و همکاران (۱۲)	Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease
۶	کانادا	Ma و همکاران (۱۳)	Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab
۷	آمریکا	Siegel و همکاران (۱۴)	Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis
۸	آمریکا	Bickston و Behm (۱۵)	Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease (a systematic review)
۹	بریتانیا	Zachos و Akobeng (۱۶)	Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease.(a systematic review)
۱۰	کانادا	Assasi و همکاران (۱۷)	Overview of anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease.(A Health Technology Assessment study)

راهبرد جستجو عبارت بود از:

۱. Crohn's disease
۲. Infliximab
۳. Remicade
۴. Anti TNF alpha monoclonal antibody
۵. CDP571
۶. راهبرد ۱ یا ۳ یا ۴
۷. راهبرد ۵ یا ۶
۸. راهبرد ۱ و ۷
۹. راهبرد ۸ و مقالات منتشر شده در سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۱۱

یافته‌ها

از ۱۰ مقاله‌ی یافت شده، ۶ مطالعه به صورت مرور نظام‌مند (۱۶-۱۳، ۹-۸) انجام شده بود که در ۱ مقاله از آن‌ها، مدل‌سازی ارزیابی اقتصادی نیز در مورد داروی اینفلیکسیماب وجود داشت (۸). مقاله نیز یک دستورالعمل برای نحوه‌ی استفاده از داروی اینفلیکسیماب بود که در آن به صورت نظام‌مند به مرور شواهد در زمینه‌ی اثربخشی بالینی و هزینه-اثربخشی این دارو پرداخته بود (۱۰). ۲ مقاله از این ۱۰ مقاله ارزیابی اقتصادی کامل (۱۲-۱۱) و ۱ مقاله نیز ارزیابی فناوری سلامت (۱۷) بود. از مقالات وارد شده ۲ مقاله در سال ۲۰۱۱ (۱۰)، ۸ و ۱ مقاله در سال ۲۰۱۰ (۱۱) و ۷ مقاله نیز در سال ۲۰۰۹ انجام شده بود (۱۷-۱۱). ۴ مقاله در انگلستان

(۱۶، ۱۱-۱۰، ۸)، ۱ مقاله در بلژیک (۸)، ۳ مقاله در آمریکا (۱۵-۱۴، ۱۲) و ۲ مقاله در کانادا (۱۷، ۱۳) انجام شده بود. ۲ مقاله از آدلیوماب و دارونما (۱۰-۹)، ۵ مقاله از آدلیوماب تنها (۱۷، ۱۵، ۱۳-۱۱)، ۱ مقاله از اتانرسپت (۱۶) و ۱ مقاله نیز به علاوه‌ی آدلیوماب و دارونما از خود کنترلی با استفاده از استروئید به عنوان روش مورد مقایسه استفاده کرده بود (۸).

از لحاظ سنجش ایمنی این دارو، ۱ مقاله از عوارض قطع ناگهانی دارو (۱۰)، ۱ مقاله از نسبت‌های شانس برای بدخیمی و عفونت ناشی از این دارو و همچنین شاخص NNH (Number needed to harm) (۹) و ۱ مقاله نیز از نسبت‌های بروز استاندارد شده به عنوان شاخص ایمنی استفاده نموده بود (۱۴). جدول ۲ لیست مقالات و شاخص‌های ایمنی به کار رفته در آن‌ها را ذکر نموده است.

از لحاظ سنجش میزان اثربخشی این دارو، ۱ مقاله درصد بیمارانی که دچار عود بیماری کرون شده بودند (۹)، ۲ مقاله میزان کاهش وجود فیستول با استفاده از درمان با این دارو (۱۰-۹)، ۱ مقاله تعداد بیمارانی را که می‌توانند با استفاده از درمان با این دارو مصرف کورتیکواستروئیدها را قطع نمایند (۱۰)، ۲ مقاله نرخ پاسخ به درمان (۱۶، ۱۳) و ۲ مقاله نیز نرخ بهبود بیماری (۱۷، ۱۵) را به عنوان شاخص اثربخشی به کار

جدول ۲. لیست مقالات و شاخص‌های ایمنی به کار رفته در آن‌ها

ردیف	شاخص ایمنی	عنوان مقاله
۱	عوارض قطع ناگهانی دارو	Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease (Structured abstract) (۸)
۲	نسبت‌های شانس برای بدخیمی و عفونت ناشی از این دارو و همچنین شاخص NNH	A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease (Provisional abstract) (۹)
۳	نسبت‌های بروز استاندارد شده	Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis (۱۴)

جدول ۳. لیست مقالات و شاخص‌های اثربخشی به کار رفته در آنها

شاخص اثربخشی										نویسنده
نرخ بهبود بیماری*		نرخ پاسخ به درمان*		کاهش وجود فیستول*		عود بیماری کرون		قطع کورتیکواستروئیدها*		
بلندمدت	کوتاه مدت	بلندمدت	کوتاه مدت	حفظ وضعیت درمان	حفظ وضعیت	اینفلیکسیماب در مقابل دارونما	آدلیوماب در مقابل دارونما	حفظ وضعیت درمان	حفظ وضعیت درمان	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Bultman و همکاران (۸) [†] بزرگ‌سالان: ۳۸ کودکان: ۷۵
-	-	-	-	۲۳	۲۹-۴۲	۱۴-۲۴	۲۱-۴۴	۲۴-۲۹	۶-۲۴	Dretzke و همکاران (۹) [†]
۴۲	-	-	-	۴۲	-	-	۳۹ (بعد از ۱۲ ماه)	-	-	NICE (۱۰) [†]
۳۱-۸۲	۱۲-۶۷	-	۴۱-۸۳	-	-	-	-	-	-	Ma و همکاران (۱۳) [†]
۲/۵۰	-	۱/۶۶	-	-	-	-	-	-	-	Behm و Bickston (۱۵) ^{††}
†††	†††	†††	†††	-	-	-	-	-	-	Akobeng و Zachos (۱۶) [†]
۴۴-۵۲/۹	۳۳	۴۲-۶۲	۴۱	-	-	-	-	-	-	Assasi و همکاران (۱۷) [†]

*: اینفلیکسیماب در مقابل دارونما، †: درصد، ††: خطر نسبی (Relative risk)، †††: غیر معنی‌دار

الف) ایمنی: با وجود این که این دارو دارای تأییدیه سازمان غذا و دارو ایالات متحده می‌باشد (۱۸)، با این حال به علت این که این پژوهش یک مطالعه‌ی ارزیابی فناوری سلامت بود، پژوهشگران بر آن شدند تا به بررسی میزان عوارض ناخواسته‌ی ناشی از این دارو در میان مطالعات وارد شده بپردازند. یکی از این مطالعات وارد شده، پژوهشی بود که تأییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده بر اساس آن صادر شده بود. در این مطالعه نسبت‌های شانس برای بدخیمی و عفونت (داروهای ضد TNF در مقابل دارونما) به ترتیب ۳/۳ (با ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان بین ۱/۲ تا ۹/۱) و ۲ (با ۹۵ درصد فاصله‌ی اطمینان بین ۱/۲ تا ۳/۱) بود. همچنین میزان شاخص NNH

برده بود. جدول ۳، لیست مقالات و شاخص‌های اثربخشی به کار رفته در آنها را نشان داده است. ۵ مقاله به موضوع هزینه-اثربخشی پرداخته بود. ۳ مقاله تنها از هزینه به ازای هر سال زندگی تعدیل شده بر حسب کیفیت (Quality adjusted life year یا QALY) (۱۰-۱۲) و ۲ مقاله دیگر نیز علاوه بر QALY از شاخص تأثیر بودجه نیز استفاده نموده بود (۹، ۱۷). جدول ۴ لیست مقالات و شاخص‌های هزینه-اثربخشی به کار رفته در آنها را ذکر کرده است. نتایج به دست آمده از مقالات وارد شده در این مطالعه در ۳ زیر مجموعه‌ی ایمنی، اثربخشی و هزینه-اثربخشی مورد تجزیه و تحلیل کیفی قرار گرفت که در ادامه به تفصیل به آنها پرداختیم.

جدول ۴. لیست مقالات و شاخص‌های هزینه- اثربخشی به کار رفته در آنها

عنوان مقاله	ردیف	شاخص هزینه- اثربخشی
A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease (Provisional abstract) (۹)	۱	QALY و شاخص تأثیر بودجه
Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (Structured abstract) (۱۰)	۲	QALY
Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data (Structured abstract) (۱۱)	۳	QALY
Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease (۱۲)	۴	QALY
Overview of anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease (۱۷)	۵	QALY و شاخص تأثیر بودجه

کرون می‌گردد، اما میزان خطر کامل هنوز در سطح پایین باقی می‌ماند که باید با فواید آن مقایسه گردد (۱۴). میزان خطر معنی‌داری از عود بیماری زمانی که درمان متوقف شود، وجود دارد؛ اما با این وجود ممکن است حتی در صورت ادامه‌ی درمان نیز در برخی از بیماران شاهد ظهور مجدد بیماری باشیم (۱۰).

ب) اثربخش: از نظر اثربخشی بالینی نمی‌توان بین دو داروی آدلیوموماب و اینفلیکسیماب برای درمان بیماری کرون تفاوتی قایل گردید (۱۰). با این حال در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که بین ۶ تا ۲۴ درصد بیماران مصرف‌کننده‌ی آدلیوموماب و ۲۱ تا ۴۴ درصد بیماران مصرف‌کننده‌ی اینفلیکسیماب، با مصرف آنتی‌بادی‌های ضد TNF- α در مقایسه با دارونما در آزمون‌های درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون (Induction trials) دارای عود بیماری شدند. همچنین بین ۲۴ تا ۲۹ درصد بیماران مصرف‌کننده‌ی آدلیوموماب و بین ۱۴ تا ۲۴ درصد بیماران مصرف‌کننده‌ی اینفلیکسیماب، با مصرف آنتی‌بادی‌های ضد TNF- α در مقایسه با دارونما در آزمون‌های حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری (Maintenance trials) دچار عود

برای این نوع از داروها ۱۵۴ و ۵۹ به ترتیب برای بدخیمی و عفونت طی یک دوره‌ی ۳ تا ۱۲ ماه بود (۹). میزان شاخص NNH کسر معکوس شاخص افزایش خطر کامل است. هر چه شاخص NNH بزرگ‌تر باشد، نشان دهنده‌ی این موضوع می‌باشد که میزان افزایش خطر کامل کوچک‌تر می‌باشد و فناوری دارای خطرات کمتری است. این نسبت‌های شانس بدین معنا بود که شانس دچار شدن به بدخیمی در اثر مصرف داروهای ضد TNF در گروه درمان، ۳/۳ برابر شانس کسانی بود که در گروه شاهد بودند. همچنین به همین شکل می‌توان گفت شانس دچار شدن به عفونت در اثر مصرف داروهای ضد TNF در گروه درمان، ۲ برابر شانس کسانی بود که در گروه شاهد بودند. در طی درمان با داروهای ضد TNF باید برخی از موارد را در بیماران تحت درمان پایش نمود. این موارد می‌توانند شامل ظهور و یا عود مجدد بیماری سل، ظهور و یا عود مجدد بیماری‌های خودایمنی نظیر لوپوس و همچنین در برخی موارد شروع یک سکنه‌ی قلبی باشند (۹). کاربرد داروهای ضد TNF همراه با داروهای سرکوب سیستم ایمنی موجب افزایش خطر ابتلا به لنفومای غیر هوچکینی در بزرگ‌سالان مبتلا به

بیماری شدند. در مورد بیماری کرون فیستول دار، بین ۲۹ تا ۴۲ درصد بیماران در آزمون درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون و ۲۳ درصد بیماران در آزمون حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری کاشی بیش از ۵۰ درصد را در وجود فیستول با مصرف اینفلیکسیماب در مقایسه با دارونما نشان دادند (۹). ۳۸ درصد از بیماران بزرگ‌سال در طی درمان با اینفلیکسیماب، مصرف کورتیکواستروئیدها را قطع نمودند. این در حالی بود که در کودکان، تا ۷۵ درصد قطع مصرف کورتیکواستروئیدها در طی درمان با اینفلیکسیماب رخ داد و به طور کلی حدود ۲ سوم بیماران دچار ناراحتی التهاب گوارش قادر به قطع درمان کورتیکواستروئیدها در طی درمان با داروهای TNF نبودند (۸). اینفلیکسیماب می‌تواند برای بیماران مبتلا به فیستول فعال کرون که با استفاده از روش‌های درمانی مرسوم نظیر (آنتی بیوتیک‌ها، درناژ و درمان‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی) درمان نشده باشند و یا دچار عدم تحمل دارویی و یا محدودیت در استفاده از این نوع روش‌های درمانی مرسوم باشند، روش درمانی مورد انتخاب باشد (۱۰). پاسخ بالینی آدلیوموماب در بیمارانی که دچار عدم تحمل به اینفلیکسیماب بودند، در کوتاه مدت بین ۴۱ تا ۸۳ درصد و بهبود بالینی بلند مدت ۱۲ ماهه نیز بین ۱۹ تا ۶۸ درصد بود. آدلیوموماب یک درمان با اثربخشی ایده‌آل برای بیماران مبتلا به کرون است که اینفلیکسیماب را قطع نموده‌اند (۱۳). تجویز اینفلیکسیماب با دوز ۵ تا ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، در یک دوره ۸ هفته‌ای، برای حفظ وضعیت بهبود فیستول به وجود آمده در بیماران مبتلا به کرون مؤثر می‌باشد. آدلیوموماب ۴۰ میلی‌گرم

به صورت هفتگی یا یک هفته در میان برای حفظ وضعیت بهبود مؤثر می‌باشد (۱۵). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد CDP571 ممکن است در القای بهبودی بیماری کرون مؤثر باشد، ولی شواهدی برای حمایت از این موضوع که داروی اتانرسپت برای درمان این بیماری مؤثر باشد، وجود ندارد (۱۸). اینفلیکسیماب و آدلیوموماب هم در مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون و هم در مرحله‌ی حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری نسبت به دارونما برتری داشتند. همچنین اینفلیکسیماب پاسخ بهتر و نرخ بهبودی بیشتری در کولیت‌های زخمی شونده نسبت به دارونما داشت (۱۷).

(ج) هزینه- اثربخشی: ۴ مطالعه‌ی مستقل نشان دادند که اینفلیکسیماب دارای نسبت‌های هزینه- اثربخشی بالایی بود (بالای ۵۰۰۰۰ پوند به ازای QALY، برای بیماری بدون وجود فیستول، بالای ۱۰۰۰۰۰ پوند به ازای QALY برای بیماری با وجود فیستول). یک ارزیابی تأثیر بودجه پیشنهاد می‌نماید که کل هزینه‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون در سازمان طب ملی انگلیس و ولز بین ۱۷ میلیون تا ۹۲ میلیون پوند و برای حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری بین ۱۴۰ میلیون تا ۲۰۰ میلیون پوند خواهد بود (ظرف یک سال) (۹). برای انجام درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون، هر دو داروی آدلیوموماب و اینفلیکسیماب در مدیریت و درمان بیماری کرون شدید هزینه- اثربخش بود (در مقابل روش درمانی استاندارد)، ولی با این حال داروی آدلیوموماب نسبت به اینفلیکسیماب در درمان بیماری ملایم کرون هزینه- اثربخش تر بوده است (با نسبت

بوده، ولی با این حال هزینه‌های همراه آن‌ها به میزان بالایی بوده است (به ترتیب ۳۵۴۹۸۶۴۲ و ۲۰۵۴۳۱ دلار کانادایی) (۱۷).

بحث

داروی اینفلیکسیماب داروی به نسبت ایمنی است که می‌تواند در درمان بیماری کرون شدید به کار رود، ولی باید این موضوع را در نظر داشت که هنگام استفاده از این دارو باید بیماران تحت درمان از لحاظ ظهور و یا عود مجدد بیماری سل، ظهور و یا عود مجدد بیماری‌های خودایمنی نظیر لوپوس و همچنین در برخی موارد سکتی قلبی تحت پایش و مراقبت قرار گیرند. همچنین استفاده از این دارو ممکن است شانس دچار شدن به بدخیمی و یا عفونت را در بیماران تحت درمان افزایش دهد (نسبت شانس به ترتیب ۳/۳ و ۲).

از نظر اثربخشی بالینی نیز نمی‌توان بین دو داروی آدلیوموماب و اینفلیکسیماب برای درمان بیماری کرون تفاوتی قایل گردید. در درمان بیماری کرون باید دو مرحله را در نظر گرفت که یکی مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون و دیگری مرحله‌ی حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری می‌باشند. اگر تعداد بیماران دچار عود بیماری را به عنوان شاخص در نظر بگیریم، اثربخشی داروی آدلیوموماب نسبت به داروی اینفلیکسیماب در مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون بیشتر است؛ چرا که بیماران کمتری با استفاده از این دارو دچار عود بیماری می‌گردند (۶ تا ۲۴ درصد در مقابل ۲۱ تا ۴۴ درصد).

اما به همین شکل در مرحله‌ی حفظ وضعیت بهبود

هزینه-اثربخشی افزایشی داروی اینفلیکسیماب در حدود ۹۴۳۲۱ هزار پوند) (۹).

برای حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری برای درمان بیماری کرون چه به صورت شدید و چه به صورت ملایم، هیچ کدام از هر دو داروی آدلیوموماب و اینفلیکسیماب نسبت به روش درمانی استاندارد هزینه-اثربخش تر نبود (نسبت هزینه-اثربخشی افزایشی ۱۴ میلیون پوند برای آدلیوموماب و ۵ میلیون پوند برای اینفلیکسیماب) (۹).

اینفلیکسیماب به عنوان روش درمانی بالقوه هزینه-اثربخش در درمان بیماران مبتلا به کرون دچار فیستول‌های پیچیده نظیر فیستول‌های مقعدی-واژینال تا زمانی که شدت بیماری تعریف گردد و با نسبت هزینه-اثربخشی افزایشی حدود ۳۰۳۰۰ پوند به ازای QALY به شمار می‌رود. اگرچه این میزان به نسبت بالا می‌باشد، ولی باید این موضوع را مد نظر قرار داد که در این موقعیت روش‌های درمانی محدودی پیش روی بیمار می‌باشد که در مقایسه با درمان‌های جایگزین به نسبت استفاده از این دارو هزینه-اثربخش تر است (۱۰).

نسبت‌های هزینه-اثربخشی افزایشی در مقایسه با درمان استاندارد ۱ ساله با اینفلیکسیماب و آدلیوموماب به ترتیب ۱۹۰۵۰ پوند و ۷۱۹۰ پوند به ازای QALY خواهند بود که این مدل هزینه-اثربخشی، این نسبت‌های هزینه-اثربخشی افزایشی را در یک افق زمانی ۴ ساله قابل قبول پیشنهاد می‌نمایند (۱۱).

در درمان سال اول آدلیوموماب در مقایسه با اینفلیکسیماب، QALY بیشتر (۰/۰۱۴) و هزینه‌ی کمتر (۴۸۵۲- دلار آمریکا) داشته است (۱۲). اگر چه اینفلیکسیماب و آدلیوموماب دارای اثربخشی بالینی

تحمل دارویی و یا محدودیت در استفاده از این نوع روش‌های درمانی مرسوم می‌باشند، می‌داند (۱۲). از لحاظ هزینه-اثربخشی نیز داروی آدلیوماب نسبت به اینفلیکسیماب در درمان بیماری ملایم کرون هزینه-اثربخش تر می‌باشد، ولی با این حال داروی اینفلیکسیماب نسبت به آدلیوماب می‌تواند روش درمانی هزینه-اثربخش تر برای بیماران دچار کرون که دارای فیستول‌های پیچیده نظیر فیستول‌های مقعدی-واژینال می‌باشند، باشد. در پایان با توجه به مطالب ذکر شده می‌توان نتیجه‌گیری نمود که داروی اینفلیکسیماب بیشترین اثربخشی و هزینه-اثربخشی را در درمان بیماری کرون شدید همراه با فیستول‌های پیچیده در مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری دارا می‌باشد.

تشکر و قدردانی

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

References

1. Digestive Disease Research Center. Ulcerative Colitis: Crohn's Disease. [Online] 2008. [cited 2008 Sep 27]; Available from: URL: <http://ddrc.ac.ir/farsi/modules/news/article.php?storyid=9>.
2. Loftus EV, Jr., Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1): 51-60.
3. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, MacKenzie A, Koehoorn M, Jackson M, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7): 1559-68.
4. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369(9573): 1641-57.
5. Being the most common inflammatory bowel disease in Iran in 30 years. [Online] 2010. [cited 2010 May 22]; Available form: URL: <http://www.pezeshtkan.org/?p=20170>.
6. Royal Free Hampstead. What you need to know about Infliximab (Remicade) in the treatment of inflammatory bowel disease. [Online] 2011. [cited Oct 2011]; Available from: URL: http://www.royalfree.nhs.uk/pip_admin/docs/infliximab_516.pdf.
7. Colliver V, Priced out of pain relief; insurers balk at high costs of promising new treatments [Online]. 2007. Available from: URL: <http://www.sfgate.com/cgi-bin/article.cgi?f=/c/a/2007/05/08/BUGHAPMN021.DTL>.
8. Bultman E, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Systematic review: steroid withdrawal in anti-TNF-treated patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3): 313-23.
9. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease.

بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری، اثربخشی داروی اینفلیکسیماب نسبت به آدلیوماب به میزان کمی بیشتر است؛ چرا که بیماران کمتری دچار عود بیماری می‌گردند (۱۴ تا ۲۴ درصد در مقابل ۲۴ تا ۲۹ درصد). اما بیشترین میزان اثربخشی اینفلیکسیماب در درمان فیستول بیماران دچار کرون است که این میزان کمی در مرحله‌ی درمان نشانه‌های حاد بیماری کرون از مرحله‌ی حفظ وضعیت بهبود بیماری کرون و جلوگیری از عود مجدد بیماری بیشتر است (۲۹ تا ۴۲ درصد در مقابل ۲۳ درصد). ولی با این حال اینفلیکسیماب روش درمانی اصلی برای درمان فیستول می‌باشد، آن چنان که سازمان تعالی سلامتی و بالینی بریتانیا اینفلیکسیماب را روش درمانی مورد انتخاب برای بیماران دچار کرون که فیستول فعال آن‌ها با استفاده از روش‌های درمانی مرسوم نظیر (آنتی‌بیوتیک‌ها، درناژ و درمان‌های سرکوب کننده‌ی سیستم ایمنی) درمان نشده است، و یا دچار عدم

- Health Technol Assess 2011; 15(6): 1-244.
10. Width NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (Includes a review of NICE technology appraisal guidance 40). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
 11. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(3): 265-74.
 12. Yu AP, Johnson S, Wang ST, Atanasov P, Tang J, Wu E, et al. Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease. *Pharmacoeconomics* 2009; 27(7): 609-21.
 13. Ma C, Panaccione R, Heitman SJ, Devlin SM, Ghosh S, Kaplan GG. Systematic review: the short-term and long-term efficacy of adalimumab following discontinuation of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(10): 977-86.
 14. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 874-81.
 15. Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD006893.
 16. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (1): CD003574.
 17. Assasi N, Blackhouse G, Xie F, Gaebel K, Marshall J, Irvine EJ, et al. Overview of anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease [Technology overview number 52]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
 18. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Infliximab Product Approval Info - Licensing Action [Online]. 2009. Available from: URL:<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicalApplications/ucm093335.htm>.

Health Technology Assessment of Infliximab: A Rapid Review of Type 2 Studies

Mohamadreza Mobinizadeh MSc¹, Alireza Oliyaemanesh MD², Sheila Doaee MSc, MPH³,
Mina Nejati MSc⁴, Parisa Aboee BSc⁴, Mahdi Azadbakht MSc⁵, Mahboubeh Valadkhani⁶

Abstract

Background: Infliximab has been used for treatment of patients with Crohn's disease whose symptoms or developed fistula could not be eliminated by standard treatments.

Methods: We evaluated studies which compared infliximab with other treatment methods for Crohn's disease in terms of drug safety, efficacy, and cost effectiveness. We searched Cochrane Library (Issue 3, 2011) for articles published from the beginning of 2009 to October 2011. Results were analyzed using qualitative methods.

Findings: Infliximab had the highest effectiveness in the treatment of Crohn's disease with fistula. The rate was slightly higher in the treatment of acute Crohn's disease symptoms than in maintenance therapy (29-42% vs. 23%). Infliximab is potentially more cost-effective than alternative drugs, such as adalimumab, in patients with Crohn's disease who had complex fistula. The cost-effectiveness ratio of infliximab is in fact above £50,000 per quality-adjusted life year (QALY) for patients without fistula and over £100,000 per QALY for patients with fistula.

Conclusion: Infliximab is a relatively safe drug which is most effective and cost-effective in the treatment of severe complicated Crohn's disease with fistula in patients with acute symptoms.

Keywords: Crohn's disease, Infliximab, Anti-tumor necrosis factor

¹ Department of Health Economics, Health Technology Assessment Office, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

² Assistant Professor, National Institute for Health Research, General Director of Health Technology Assessment, Standardization and Tariff Department, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

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

⁴ Department of Health Care Management, Health Technology Assessment Office, Deputy of Curative Affairs, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

⁵ Department of Health Economics, School of Management and Medical Information Services, Deputy. of Health Service Management, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁶ Expert on Biological Office, National Regulatory Authority of Iran Food and Drug Organization, Tehran, Iran

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