هزینه ـ اثربخشی ریواروکسابان در مقایسه با وارفارین

دکتر مجتبی سرکندی

فیبریلاسیون دهلیزی (AF) با افزایش خطر ابتلا به سکته مغزی ایسکمیک توسط یک عامل از چهار تا پنج عامل همراه است و علت ۲۵–۱۵ درصد موارد سکته مغزی می‌باشد. براساس آمار WHO در سال ۲۰۰۴، سکته مغزی و سایر بیماری‌های مغزی ـ عروقی عامل ۵/۷ میلیون مرگ در سرتاسر جهان (۹/۷ درصد کل) و دومین عامل عمده مرگ پس از بیماری کرونر قلبی می‌باشد. در بلژیک میزان بروز اولین سکته مغزی و سکته مغزی عودکننده بر حسب جنس و سن بیماران ۱۸۵ در صد هزار نفر برآورد می‌شود. به نظر می‌رسد که یک پنجم تمام موارد سکته مغزی منتسب به AF است، و AF باعث ۴۰۰۰ سکته مغزی در سال در بلژیک می‌شود.

خطر فردی سکته مغزی وابسته به AF را می‌توان با امتیازهای CHADS2 (مقیاسی در محدوده صفر تا ۶، هرچه خطر سکته مغزی بیشتر باشد امتیاز بیشتری را نشان می‌دهد) و با ضد انعقاد موثر تا دوسوم کاهش می‌یابد. آنتاگونیست‌های ویتامین K (VKA) مانند وارفارین، برای بیش از نیم قرن تکیه‌گاه اصلی درمان ضدانعقادی بوده است. در حال حاضر در بلژیک، بیشتر بیماران مبتلا به AF، با خطر متوسط تا زیاد سکته مغزی (امتیاز CHADS2: 2) با داروهای آنتاگونیست ویتامین K (۵۰ ± درصد بیماران) یا آسپیرین (۲۵ ± درصد) یا دیگر درمان‌های غیرفارماکولوژیک مداوا می‌شوند. با این حال، درمان با VKA همراه با برخی معایب است. این داروها شروع اثر کوتاه و پنجره درمانی باریکی دارند. تنوع فارماکوژنتیک و تداخل‌های

متنوع داروهای VKA با غذا و داروهای دیگر، منجر به سخت شدن نگهداری بیمار در محدوده نسبت طبیعی شـده بهینه بین‌المللی ۳/۰-۲/۰ می‌گردد. در نتیجـه، نیاز به ارزیابی خون در تمام طول عمر و به صورت مکرر وجود دارد.

اخیـرا داروهـای ضدانعقـادی جدیـد خوراکی ریواروکسابان (روزی یک‌بار)، دابیگاترین اتکسیلات (روزی دو بار)، آپیکسـابان(روزی دو بار) به عنوان جایگزین‌های ممکن برای درمان با VKA تصویب شـده‌اند. ریواروکسـابان یک مهارکننـده فاکتور مستقیم Xa، یک بار در روز، خوراکی کاملا انتخابی است که دارای مشخصات خطر ـ مزایای مطلوب در مقایسـه بـا وارفارین، در جلوگیری از سـکته مغزی و وقایع آمبولی سیسـتمیک می‌باشد. در فاز III مطالعه (ROCKET AF)، ریواروکسابان ۲۱ درصد کاهش خطر در میزان وقایع برای سـکته مغزی و آمبولی سیسـتمیک (نسبت خطر ۰/۷۹، ۹۵ درصد فاصلـه اطمینـان ۰/۹۶ – ۰/۶۶، P < ۰/۰۰۰۱ برای Non-inferiority) در حال مقایسـه درمان با وارفاریـن و یک کاهش معنـی دار در جدی‌ترین عـوارض درمان با وارفارین، یعنی خونریزی داخل جمجمه‌ای و خونریزی کشـنده نشـان داد. از آن پس، این دارو برای پیشـگیری از سکته مغزی در AF غیر دریچه‌ای توسـط EMA و FDA و بسیاری از کشورهای جهان به تصویب رسید.

دابیگاترین اتکسـیلات و آپیکسـابان نیز دارای مشخصات خطر ـ مزایا مطلوب، نسبت به وارفارین در فاز III کارآزمایی‌هایشان (ARIS-TOTLE, RE-LY به ترتیب) بودند. براساس شواهد بالینی که طی چند سال اخیر به وجود آمده‌اند، در حال حاضر جدیدترین نسخه دستورالعمل‌های انجمن اروپایی متخصصان قلـب برای درمان AF توصیه می‌کند که داروهای ضدانعقـادی خوراکی جدید در اکثر قریب به اتفاق بیماران مبتلا به AF غیردریچه‌ای به‌طور گسترده‌ای بـر داروهای VKA، هنگامی که در کارآزمایی‌های بالینی به کار می‌روند، ترجیح داده می‌شوند.

هدف از این مطالعه، ارزیابی هزینه ـ اثربخشـی ریواروکسابان در مقابل داروی استاندارد، وارفارین برای درمان بیماران مبتلا به AF غیر دریچه‌ای در حد خطر متوسط تا زیاد بود.

* * *

وارفاریـن، داروی ارزان قیمتـی کـه بیـش از نیـم قـرن در دسـترس بوده اسـت، تکیـه گاه اصلـی درمـان ضدانعقـادی بـرای جلوگیری از سـکته مغزی در بیماران مبتلا به فیبریلاسـیون دهلیزی می‌باشد. اخیرا ریواروکسابان، یک داروی ضدانعقـادی جدیـد خوراکـی کـه دارای مزایای متمایزی نسبت به وارفارین (استاندارد مراقبت در مدرن ضدانعقادی‌های خوراکی جدید) است، به بازار ارایه شده و در حال حاضر توسط دستورالعمل‌های بین‌المللی توصیه می‌گردد.

ارزیابـی هزینه ـ اثربخشـی ریواروکسـابان در مقابل داروی اسـتاندارد، وارفاریـن، برای درمان بیمـاران مبتلا به AF غیـر دریچه‌ای در حد خطر متوسط تا زیاد بود.

بـرای این ارزیابی از مـدل مارکوف (Markov) استفاده شد و با برآوردهای هزینه‌های محلی، ایمنی در نتایج بالینی از فاز III کارآزمایی ROCKET AF و ارزش ابزار به دست آمده به کار رفت.

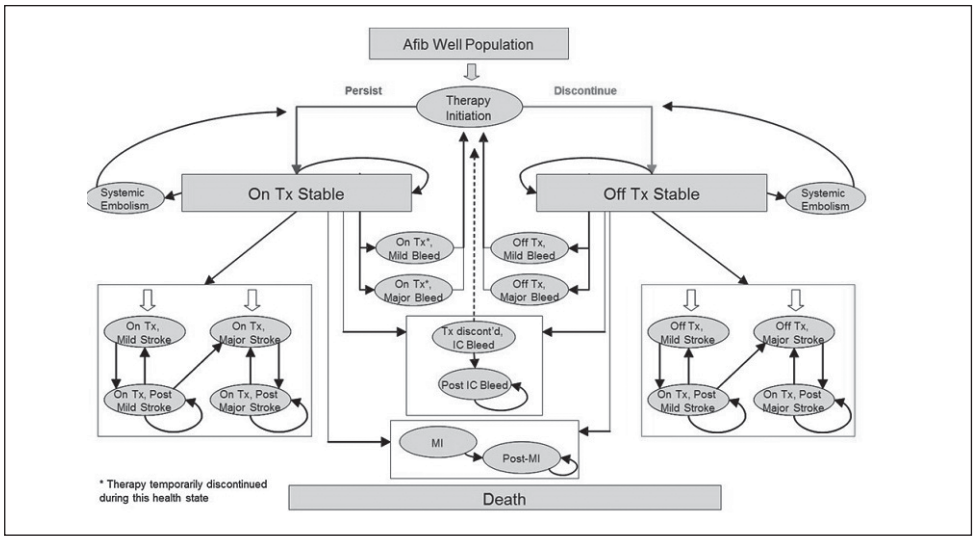
درمان با ریواروکسابان با سکته مغزی ایسکمیک

آمبولی سیستمیک، خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای (۰/۳۰۸ در مقابل ۰/۳۲۱ واقعه) و انفارکتوس میوکارد (۰/۰۴۸ در مقابل ۰/۰۶۳) کمتری در هر بیمار، در مقایسه با وارفارین، همراه بود. در یک افق زمانی بیش از یک طول عمر، ریواروکسابان باعث کاهش ۰/۰۴۲ وقایع تهدیدکننده حیات در بیمار و افزایش ۰/۱۱۱ طول عمر و ۰/۰۹۴ QALYs، در مقایسه درمان با وارفارین، می‌شود. این امر منجر به نسبت هزینه ـ اثربخشی افزایشی ۸۸۰۹ یورو به ازای هر QALY و ۷۴۹۳ یورو به ازای هر طول عمر می‌شود. این نتایج بر پایه ارزش‌های سال ۲۰۱۰ قرار دارد. تجزیه و تحلیل حساسیت نشان داد که این نتایج قوی بودند و ریواروکسابان در مقایسه با وارفارین هزینه ـ اثربخش است، در ۸۷ درصد موارد باید آستانه تمایل به پرداخت از ۳۵۰۰ یورو در هر QALY به دست آورد، در نظر گرفته شود.

تجزیه و تحلیل حاضر نشان می‌دهد که ریواروکسابان یک جایگزین هزینه ـ اثربخش نسبت به وارفارین درمانی برای پیشگیری از سکته مغزی در بیماران مبتلا به AF در سیستم مراقبت بهداشتی بلژیک است.

برای این ارزیابی، یک مدل هزینه ـ اثربخشی مارکوف طراحی شده بود که توسط تصمیم گیرندگان برای ارزیابی سیستمیک مقایسه هزینه‌ها و نتایج یک درمان جدید در مقایسه با وارفارین به کار رود (شکل ۱). بیماران با میانگین سن ۷۳ سال و مبتلا به AF غیردریچه‌ای در معرض خطر متوسط (امتیاز CHADS2: 3 یا بیشتر) وارد مدل شدند و درمان طولانی مدت با ریواروکسابان (درمان جدید قرص خوراکی ۲۰–۱۵ میلی گرم، یک بار در روز) یا وارفارین با مقدار مصرف تنظیم شده (درمان مقایسه‌ای، INR هدف: ۲/۵) دریافت کردند. در هر دو مورد، بیماران پس از قطع درمان اولیه، آسپیرین استفاده نمودند. این ارزیابی از دیدگاه پرداخت‌کننده مراقبت‌های بهداشتی بلژیک (یعنی موسسه ملی بهداشت و بیمه از کارافتادگی و بیماران) صورت پذیرفت.

داده‌های بالینی از نوع سر به سر محوری فاز III کارآزمایی ROCKET AF وارد مدل شدند و هزینه محلی به منظور نسبت افزایشی هزینه ـ اثربخشی (Incremental cost effectiveness ratio: ICER) ریواروکسابان در مقایسه با وارفارین برآورد شد. مقایسه مستقیم با دابیگاترین یا آپیکسابان به عنوان کارآزمایی‌های سر به سر انجام نگرفت و این دو مولکول در زمان کارآزمایی ROCKET به تصویب نرسیده بودند. طول دوره مدل ۳ ماه بود و بیماران بر حسب میزان وقایع مشاهده شده در کارآزمایی بین حالت‌ها پیشرفت کردند. بیماران دچار سکته مغزی ایسکمیک درمان ضدانعقادی خود را ادامه دادند، اگر قبلا دارو مصرف می‌کردند و یا در صورت قطع، دوباره آن را آغاز کنند. امتیازات اصلاح شده رنکین (Modified Rankin Scores: mRS) مقیاسی که معمولا برای اندازه گیری میزان ناتوانی یا وابستگی در فعالیت‌های روزانه استفاده می‌شود، در کارآزمایی ROCKET AF ثبت گردید و برای طبقه‌بندی سکته مغزی به صورت جزیی (امتیاز mRS، صفر تا ۲) یا عمده (امتیاز mRS، ۲ تا ۵) به کار رفت. در حالت‌های پس از سکته مغزی، پس از انفارکتوس میوکارد و پس از خونریزی داخل جمجمه‌ای بیماران برحسب



شکل ۱ ــ ساختار مدل. فیبریلاسیون دهلیزی(Afib)، داخل جمجمه‌ای (IC)، انفارکتوس میوکارد (MI)، درمان (Tx).

مشــخصات خطر دارویی که دوباره آغاز شده بود در خطــر تجربه وقایع ثانوی بودنــد. وقایع ثانوی خونریزی جزیی، خونریزی داخل جمجمه‌ای عمده انفارکتــوس میوکارد و آمبولی سیســتمیک بودند. اگر وســایل به کار رفته در وقایع ثانویه بیشــتر از وســایل به کار رفته در حالت ســلامت اولیه باشد وسایل به کار رفته در حالت سلامت اولیه به کار برده می‌شــوند. از بازگشت نهایی این بیماران به حالت ســلامتی اثرات کمتری (به عنوان مثال، از حالت پس از سکته مغزی به AF پایدار) مشاهده می‌گردد که در آن ابزار و هزینه عواقب حالت‌های شدید به کار نمی‌رود. عوارض اصلی به صورت گذرا (حالت غیرمحصور در شــکل ۱) یا حالت‌های ســلامتی دایمی (محصور) مرگ، ســکته مغزی ایسکمیک آمبولی سیستمیک، خونریزی و انفارکتوس میوکارد بودند. وقایع خونریزی به صورت خارج جمجمه‌ای عمــده، خارج جمجمه‌ای مرتبط بالینی (CRNM) و داخل جمجمه‌ای همان‌گونه که در دســت نوشت توصیــف منطقی و طراحــی مطالعه ROCKET AF بیان شده، طبقه‌بندی گردیدند.

■ اثربخشی بالینی و قطع درمان

داده‌های بالینی اصلی براســاس ایمنی در نتایج درمــان کارآزمایی ROCKET AF اســتوار بود و در جدول (۱) ارایه شــده اســت. ROCKET AF تنها کارآزمایی می‌باشد که شواهد بالینی سر به سر در مورد اثربخشی و ایمنی ریواروکسابان در پیشگیری از سکته مغزی در AF، در مقایسه با وارفارین تنظیم مقدار مصرف شــده، فراهم می‌کند. ریواروکسابان با کاهــش معنی‌دار خونریــزی داخل جمجمه‌ای (۰/۵ درصــد در مقابــل ۰/۷ درصــد، P = ۰/۰۲) و خونریزی کشــنده (۰/۲ درصــد در مقابل ۰/۵

جدول ۱ ـ بررسی اجمالی داده‌های ورودی بالینی (CI ۹۵ درصد)

Event (source)	Baseline risk [%] (3 months)	RR rivaroxaban vs. warfarin
Ischemic stroke	0.36 (0.27–0.45 %)	0.94 (0.75– 1.17)
Of which major	59.00 (41.84–62.66 %)	–
Of which minor	41.00 (37.34–58.16 %)	–
Systemic embolism	0.05 (0.00–0.76 %)	0.23 (0.09–0.61)
Extracranial CRNM bleed	2.97 (1.79–5.04 %)	1.04 (0.96–1.13)
Extracranial major bleed	0.69 (0.24–1.90 %)	1.14 (0.98–1.33)
Intracranial bleed	0.19 (0.03–1.04 %)	0.67 (0.47–0.93)
Myocardial infarction	0.28 (0.05–1.22 %)	0.81 (0.63–1.06)

CRNM clinically relevant non-major, *RR* relative risk

درصد ۰/۰۳ = P) همراه بود. در مورد مناسب‌ترین روش آماری برای ارزیابی نتایج کارآزمایی‌های Non inferiority بحث وجود دارد. نتایج براساس جمعیت درمان مقصد نیز ارایه شد. میزان رویداد وقایع پایه از بازوی وارفارین کارآزمایی به دست آمد و میزان سه ماهه برای استفاده در تجزیه و تحلیل مدل‌سازی تبدیل شد.

همان‌گونه که بریگز (BRIGGS) و همکارانش توضیح دادند. خطرات نسبی وقایع ناشی از ROCKET AF جهت ریواروکسابان برای میزان مشاهده شده وقایع با وارفارین به کار برده شد. برای مثال، خطر پایه سکته مغزی ایسکمیک در بازوی وارفارین مطالعه ۱/۴۲ درصد در سال بود که به یک نرخ سه ماهه از ۰/۳۶ تبدیل گردید. برای ریواروکسابان، این میزان در خطر نسبی ۰/۹۴ ضرب گردید که میزان نرخ سه ماهه وقایع ۰/۳۴ درصد شد. میزان وقایع آمبولی سیستمیک خونریزی و انفارکتوس میوکارد با روش یکسانی محاسبه گردیدند. سابقه مرگ و میر براساس جداول زندگی بلژیک استوار بود و مرگ و میر خاص وقایع بالینی در مدل (جدول ۲) قرار گرفتند. برآوردهای مرگ ناشی از وقایع بر پایه نتایج مطالعه ROCKET AF استوار بود، البته میزان مرگ طولانی مدت پس از سکته مغزی عمده و انفارکتوس میوکارد از مقالات دیگر گرفته شدند. بیماران از حالت‌های دیگر سلامت به مرگ می‌رسند. هیچ مورد مرگ ناشی از وقایع در سکته مغزی جزیی یا پس از سکته

جدول ۲ ـ میزان مرگ و میر (CI ۹۵ درصد)

Health state (source)	Event-related mortality rate per 3-month cycle [%]
Major stroke	12.6 (9.4–15.7 %)
Post-major stroke	2.63 (0.91–13.50 %)
Minor stroke	N/A[a]
Systemic embolism	N/A[a]
Major extracranial bleed	1.55 (1.16–1.94 %)
Intracranial bleed	38.85 (29.14–48.56 %)
Post-intracranial bleed	2.63 (0.91–13.5 %)[b]
Myocardial infarction	9.69 (7.27–12.11 %)
Post-myocardial infarction	2.68 (0–6.75 %)

N/A not applicable

[a] It is assumed minor stroke and systemic embolism have a case-fatality of 0 % and thus mortality rate is equal to that in the general population

[b] Assumed identical to post-major stroke mortality rate

مغزی جزیی، CRNM، خونریزی خارج جمجمه ای خونریزی پس از CRNM و خونریزی پس از خارج جمجمه‌ای عمده و آمبولی سیستمیک وجود ندارد. میزان قطع درمان با ریواروکسابان (۸/۹ درصد در ابتدا و ۴/۳۹ درصد در دوره‌های بعدی) و وارفارین (۸ درصد در ابتدا و ۴/۴۶ درصد در چرخه‌های بعدی) از کارآزمایی ROCKET AF محاسبه شد.

■ هزینه‌های دارو و وقایع

سه دسته هزینه‌های مرتبط مشخص شدند: هزینه خرید دارو، هزینه تجویز و ارزیابی دارو و هزینه وقایع (جدول ۳). براساس سهم بازار و اندازه بسته داروهای تجاری VKA و آسپیرین که به صورت محلی در دسترس هستند، میانگین موزون قیمت دارو ۰/۳۱ و ۰/۰۷ یورو به ترتیب برای VKA و آسپیرین بود. برای ریواروکسابان میانگین هزینه ۲/۷ یورو به ازای هر قرص در نظر گرفته شد. هنگامی‌که برای بیماران درمان آغاز گردید، به منظور حفظ INR هدف ۲/۵ (دامنه هدف ۳/۰– ۲/۰ است) توصیه می‌شود که این افراد به صورت منظم با پزشک خود ملاقات کنند. براساس گزارش مرکز اطلاعات مراقبت‌های بهداشتی بلژیک (KCE) فرض بر این بود که این بیماران ۱۵ ملاقات با پزشک عمومی (۲۹ یورو برای هر ملاقات) و آزمون‌های آزمایشگاهی INR (۵/۸ یورو برای آزمایش) در سال یا ۳/۷۵ در هر چرخه مارکوف داشتند. در این مدل فرض می‌شود که بیماران برای آسپیرین و ریواروکسابان دو بار

جدول ۳ ـ بررسی اجمالی دارو، ارزیابی، و هزینه‌های وقایع

Item	Drug costs (per tablet) [€]		Consultation[e] and INR monitoring costs (per visit) [€]
Rivaroxaban[a]	2.70		29.08
Vitamin K antagonist[b]	0.31		44.85
Aspirin[b]	0.07		29.08
Event[c]	Acute (per event) [€]	Rehabilitation[f] (per event) [€]	Long-term follow-up (per 3 months) [€]
Minor stroke	5,946	3,204	244
Major stroke	12,247	17,734	2,216
Systemic embolism	5,124	–	–
CRNM extracanial bleed	23	–	–
Major extracanial bleed	3,510	–	–
Intracranial bleed[d]	7,699	17,734	2,216
Myocardial infarction	7,891	–	–

CRNM clinically relevant non-major, *INR* international normalized ratio

[a] Assuming 5 and 95 % of tablets from the 28- (€98.82) and 98-tablet (€260.23) drug packages sizes, respectively

[b] Based on market share and prices of locally available brands

[c] The range of event costs tested in sensitivity analyses was ±25 % of the mean

[d] Costs of rehabilitation and long-term follow-up were assumed identical, as for major stroke

[e] Includes home consultations

[f] Based on unpublished results, (Putman K, personal communication)

ملاقات با پزشـک عمومی در سال (محدوده صفر تا ۸ بازدید) داشـتند و هیچ گونه ارزیابی برای این درمان‌ها لازم نیست. فارماکواکونومی کنونی برای ارایه به مقام‌های بازپرداخت محلی تهیه گردیده بود هزینه‌ها با استفاده از ارقام شاخص سالانه مناسب براساس توصیه دستورالعمل‌های KCE بلژیک، برای سال ۲۰۱۰ تعمیم داده شد.

یک جستجوی سیستمیک برای شناسایی ارزش ابزار سـلامت در AF، سکته مغزی، پس از سکته مغزی، آمبولی، انفارکتوس میوکارد، وقایع خونریزی در جمعیت مبتلا به AF غیر دریچه‌ای انجام گرفت. وسایل باید برای بیمار۷۳ ساله مبتلا به AF درمان نشده در ۰/۷۹۹ تنظیم شد. امتیازهای وسایل خاص به بلژیک در طول جستجو مشخص نگردید. اگرچه به‌طور کلی پذیرفته شـد که احتیاج برای ارزیابی ثابت می‌تواند بر کیفیت زندگی اثر نامطلوب بگذارد. برای درمان وارفارین در تجزیه و تحلیل مورد پایه disutility اعمال نمی‌شد.

■ تحلیل

نتایج اولیه مدل، تعداد سال‌های عمر، QALYs و وقایع تهدیدکننده حیات به ازای هر بیمار بودند. در تجزیه و تحلیل هزینه ـ اثربخشی مورد پایه، ICER بـه عنوان تفاوت در هزینه‌ها تقسـیم بر اختلاف نتایج همراه با دو درمان محاسـبه می‌شد. مطابق با دسـتورالعمل محلـی هزینه‌های آینده با نرخ ۳ درصد و نتایج آتی با میزان ۱/۵ درصد تنزیل شد. به منظور هماهنگـی کامل هزینه‌ها و نتایج AF، افق زمانی طول عمر بیماران درمان شـده مدنظر قرار گرفت. یک تجزیه و تحلیل حساسـیتی یک طرفه و تجزیه و تحلیل حساسیت احتمالی (PSA) بـرای ارزیابی تاثیر تغییر در متغیرهای ورودی که ممکن اسـت بر نتایج مدل داشـته باشد، صورت پذیرفـت. در این تجزیـه و تحلیل‌ها، توزیع برای احتمال‌هـای گـذار (نـرخ وقایـع) و پارامترهای وسـایل مورد اسـتفاده قرار گرفـت. در حالی که پارامترهای خطر نسـبی و هزینه به صورت توزیع طبیعـی Log در نظـر گرفته شـدند و توزیع گاما برای منابع مورد اسـتفاده قرار گرفت. برآوردهای مورد پایه براسـاس ۹۵ درصد فواصل اطمینان از تجزیه و تحلیـل کارآزمایی ROCKET AF تنظیم شـد. روش دیگر برآورد نقطه‌ای برای هزینه‌ها با ۲۵ درصد تغییر همراه بود که به منظور دسـتیابی بـه عدم قطعیت مرتبط، تنوع کافی در نظر گرفته شـده بود. توسعه و پذیرش این مدل برای شرایط بلژیـک توسـط تعدادی از پزشـکان برجسـته و اقتصاددانان در زمینه سلامت معتبرسازی گردید. طی فرآیند معتبرسـازی، سـاختار مـدل، منطق داده‌های ورودی، مفروضات کلیدی، مراحل وقایع ریاضی مدل به‌طور کامل مورد آزمایش قرار گرفتند.

در تجزیـه و تحلیـل مـورد پایـه، درمـان بـا ریواروکسابان، در مقایسه با وارفارین، موارد کمتری از سـکته مغزی ایسـکمیک و آمبولی سیستمیک (۰/۳۰۸ در مقابـل ۰/۳۲۱ واقعه به ازای هر بیمار) خونریزی‌های داخل جمجمه‌ای (۴۸ درصد در مقابل ۶۳ درصد) و انفارکتوس میوکارد (۸۲ درصد در مقابل ۹۵ درصد) وجود داشـت. در نتیجه، بیماران تحت درمان با ریواروکسـابان QALYs (۸/۲۱۳ در مقابل ۸/۱۱۹) و سال‌های عمر بیشتری (۱۰/۶۲۱ در مقابل ۱۰/۵۱۰) به دسـت آوردند. بیش از یک افق زمانی

طول عمر درمان با ریواروکسابان منجر به کاهش ۰/۰۴۲ وقایع تهدیدکننده حیات به ازای هر بیمار و افزایش ۰/۰۹۴ QALYs و ۰/۱۱۱ سال‌های عمر در مقایسه با وارفارین، می‌شود. این امر منجر به ICER از ۸۸۰۹ یورو به ازای QALY یا ۷۴۹۳ به ازای سال‌های عمر به دست آمده می‌شود (جدول ۴). در تجزیه و تحلیل ثانویه، با استفاده از داده‌های بالینی کارآزمایی ROCKET AF جمعیت درمان مقصد ICER به میزان ۱۴۹۷۰ یورو به ازای QALY و ۱۱۸۹۷ یورو به ازای سال عمر به دست آمده تعیین شد.

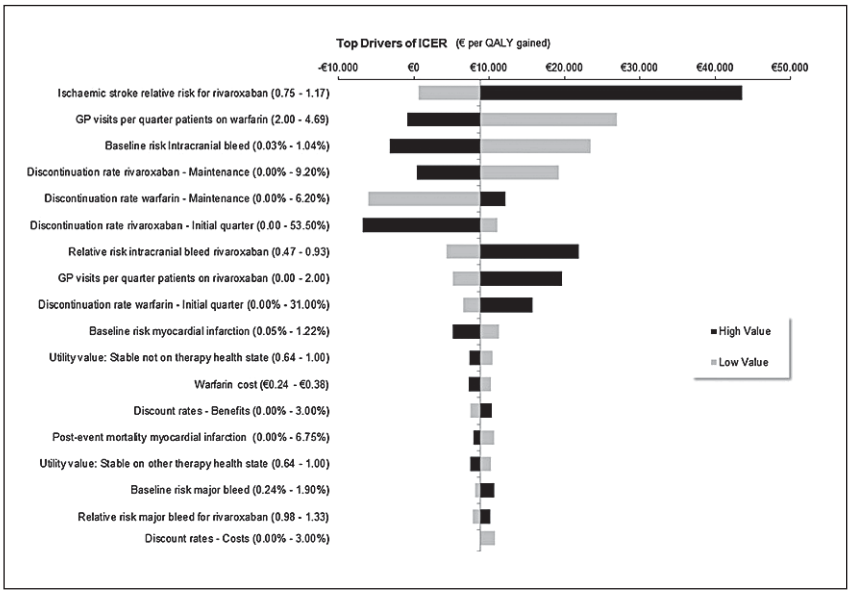
■ تحلیل حساسیت

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل حساسیت یک طرفه دلالت بر آن دارند که خطر نسبی ریواروکسابان در مقابل وارفارین برای سکته مغزی تعداد بازدیدهای پزشک عمومی، ارزیابی میزان خونریزی داخل جمجمه‌ای پایه و میزان قطع درمان عوامل اصلی تجزیه و تحلیل هزینه ـ اثربخشی بودند (شکل ۲). در حالی که برای مثال ICER در ۵۱۹۳ به ازای QALY به دست آمده، برآورد شده بود و بیمار تحت درمان با ریواروکسابان نیازی به بازدید پزشک نداشت و این میزان تقریبا ۱۹۶۵۹ یورو به ازای QALY محاسبه و اگر سالانه نیازمند ۸ بازدید پزشک عمومی وجود داشت. نتایج حاصل از PSA براساس ۱۰,۰۰۰ تکرار در شکل (۳) ارایه شده است و بیانگر آن می‌باشد که ریواروکسابان در مقایسه با وارفارین در ۶۶۷۹ و ۸۷ درصد از موارد هزینه ـ اثربخش است. آستانه تمایل به پرداخت از ۱۰,۰۰۰، ۲۰,۰۰۰ و ۳۵,۰۰۰ یورو به ازای QALY اضافی به ترتیب در نظر گرفته می‌شود.

جدول ٤ ـ نتایج هزینه ـ اثربخشی و اجتناب از وقایع در طول دوران زندگی بیمار

Events per 1,000 patients	Rivaroxaban	Warfarin	Difference
Ischemic strokes and systemic embolisms	308	321	−13
Intracranial bleedings	48	63	−16
Myocardial infarctions	82	95	−13
Cost and effectiveness results per patient			
Life-years	10.621	10.510	0.111
QALY	8.213	8.119	0.094
Costs (€)	18,695	17,867	828
Incremental cost-effectiveness ratio (€)	8,809 per QALY gained		

QALY quality-adjusted life-years

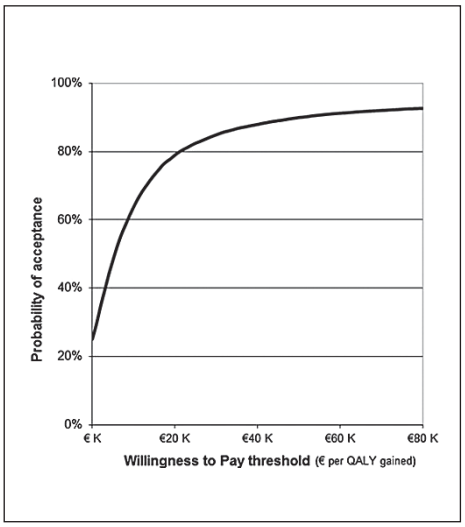


شکل ۲ ـ نمودار تورنادو عوامل اصلی (متغیر و محدوده حساسیت) نسبت افزایشی هزینه ـ اثربخشی (ICER) را نشان می‌دهد.

■ محدودیت‌های مطالعه

همانند هر مدل اقتصادی، تجزیه و تحلیل حاضر برخی از محدودیت‌هایی دارد. یکی از این محدودیت ها، استفاده از مدل کوهورت مارکوف برای تجزیه و تحلیل هزینه ـ اثربخشی می‌باشد که در ردیابی سابقه بیمار دارای محدودیت است. به عنوان مثال، خطر سکته مغزی دوم پس از سکته مغزی اول افزایش می‌یابد که این امر در مدل مارکوف گنجانده نشده است. محدودیت دیگر مدل این است که هیچ ابزار بلژیکی خاصی را نمی‌توان یافت. با این حال، ارزش‌های بین‌المللی که در این مدل مشخص شده و به کار رفته‌اند، احتمالا نماینده جمعیت بلژیک می‌باشند، زیرا تمام ارزش‌های ابزار از یک کشور اروپایی یا آمریکا و از یک جمعیت بیمار متناظر با جمعیت بلژیکی درمان شده برای جلوگیری از سکته مغزی در فیبریلاسیون دهلیزی گرفته شده است. به علاوه، باید توجه داشت که ICERs، به تغییرات ارزش ابزار بسیار حساس نیست. در نتیجه، این محدودیت تنها حداقل تاثیر را روی نتایج کلی خواهد داشت. یک مطالعه اقتصاد سلامت برای دابیگاتران در مقایسه با وارفارین نیز نشان داد که دابیگاتران هزینه ـ اثربخش است اما یک مقایسه مستقیم بین ریواروکسابان و دابیگاتران امکان پذیر نمی‌باشد، زیرا کارآزمایی‌ها سر به سر نیستند. یک مقایسه غیرمستقیم ممکن است ولی به دلیل تفاوت‌های معنی‌دار در جمعیت مورد مطالعه

و طراحی مطالعه RE-LY،ARISTOTLE و ROCKET AF قوی نیست. یک مرور سیستمیک بین سه داروی ضد انعقادی خوراکی جدید (ریواروکسابان دابیگاترین و آپیکسابان) به این نتیجه رسید که این سه دارو هزینه ـ اثربخش هستند اما فقدان کارآزمایی‌های سر به سر و ویژگی ناهمگونی کارآزمایی‌ها و روش‌های مدل‌سازی امکان تعیین دارویی که بیشترین هزینه ـ اثربخشی را دارد، مشکل می‌سازد. اثرات قابل پیش بینی ضدانعقادی و تمایل کم برای تداخل‌های دارویی در ریواروکسابان نه تنها یک مزیت اقتصادی بلکه یک مزیت بالینی عمده نسبت به درمان VKA می‌باشد. به خاطر چالش‌های همراه با وارفارین، بسیاری از بیماران بلژیکی با خطر متوسط تا زیاد (امتیاز 2 از CHADS2) در حال حاضر با آسپیرین (۲۴ درصد) درمان می‌شوند یا اصلا از درمان پیشگیرانه استفاده نمی‌کنند (۲۵



شکل ۳ ـ منحنی مقبولیت هزینه ـ اثربخشی

درصد). علاوه بر این، در همه بیماران که وارفارین مصرف می‌کنند، ممکن است اثر ضدانعقادی بهینه مشاهده نگردد. در واقع، یک مطالعه مقطعی شامل ۶۶ فرآیند عمومی در بلژیک نشان داد که فقط ۶۹ درصد ارزش‌های روزانه به دست آمده طی یک دوره ۶ ماهه محدوده ۰/۷۵ (۳/۲۵–۱/۷۵) واحد INR کاهش می‌یابند. با این حال، در کارآزمایی ROCKET AF محدوده هدف پایینتر (۰/۵ واحد INR: ۳/۰– ۲/۰) بود و سازگار با این، نسبت کوچکتری از ارزش‌های روزانه (۵۵ درصد) به محدوده هدف INR کاهش پیدا کرد. نسبت کمتری از ارزش‌های روزانه در کارآزمایی بالینی احتمالا به خاطر محدوده هدف INR پایین‌تر می‌باشد و همچنین به علت اختلاف در سطح عملکرد وارفارین در کارآزمایی در مقایسه با زندگی واقعی است. از آن‌جایی که داده‌های ناشی از کارآزمایی بالینی در مدل مورد استفاده قرار گرفت نسبت بیمارانی که با وارفارین درمان ضدانعقادی بهینه دریافت می‌کنند، ممکن است به میزان جزیی کم برآورد شده است. در صورت درستی این مطلب روی ICER به نفع ریواروکسابان تاثیر گذاشته است اگرچه سخت است که این را به اختلاف در محدوده هدف INR نسبت داد، هم بیماران درمان شده با VKA و هم بیماران درمان نشده ممکن است در معرض خطر بالای سکته مغزی باشند. به علاوه رژیم ساده ریواروکسابان (خوراکی، یک بار در روز) ممکن است به پایبندی بیماران به درمان کمک کند که در زندگی واقعی می‌تواند منجر به این شود که بیماران بیشتری به انعقاد مطلوب با ریواروکسابان برسند، در نتیجه باعث کاهش بار سکته مغزی ناشی از AF می‌شود.

منابع

1. Patel MR. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 883-91.

2. Turun S. A systemic review of Rivaroxaban versus Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or Knee replacement. Thrombosis Res 2011; 127: 525-534.

3. Duran A. Cost Effectiveness of Rivaroxaban versus Enoxaparin for Prevention of Post-Surgical Venous Thromboembolism from a US Payer's Perspective.Pharmacoeconomics2012; 30: 87-101.

4. Lee S. Cost–Effectiveness of Rivaroxaban Compared to Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2012; 110: 845–851

5. Huisman MV. Enoxaparin Versus Dabigatran or Rivaroxaban for Thromboprophylaxis After Hip or Knee Arthroplasty Results of Separate Pooled Analyses of Phase III Multicenter Randomized Trials. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010; 3: 652-660.

6. Ruff CT. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014; 383(9921): 955-962.

7. Rognoni C. Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin for Stroke Prevention in Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Cost-Effectiveness Analysis. Clin Drug Invest 2014; 34: 9-17.

8. Mantha S. Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2014; 37: 146-160.

9. Graff J. Harder S. Anticoagulant Therapy with the Oral Direct Factor Xa Inbibitors Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban and the Thrombin Inbibitor Dabigatran Etexilate in Patients with Hepatic Impairment. Clin Pharmacokin 2013; 52: 243-254.

10. Gomez-Outes A. Pharmacoeconomic Evaluation of Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban versus Enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism After Total Hip or Knee Replacement in Spain. Pharmacoeconomics 2014; 32: 919-936.

11. Harrington AR. Lifetime costs and Life-years gained associated with APIXABAN, DABIGATRAN, RIVAROXAB AN, and WARFARIN for Stroke Prevention in Atrial Fibriillation. Value Health 2013; 16: A286.

12. Bernard M. Comparison of atrial fibrillation ablation bleeding and Thrombotic complications with dabigatran, rivaroxaban and warfarin. Am College Cardiol 2013; 61(10): E276.

13. Bruins Slot KMH. Factor Xa inbibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2013 Aug 8; 8: CD008980.

14. Boos CJ. Novel oral anticoagulants and stroke prevention in atrial fibrillation and chronic heart failure. Heart Failure Rev 2014; 19: 391-401.