

### ضرورت:

پاندمی کووید-۱۹ در حال حاضر یکی از مهمترین چالش های سلامت جهانی در قرن حاضر می باشد. این بیماری اولین بار در ماه دسامبر ۲۰۱۹ در ووهان چین گزارش شد که تا آخر دسامبر ۲۰۲۰، ۸۱ میلیون نفر بیمار و ۱/۸ میلیون نفر کشته را در سراسر جهان به دنبال داشته است (۱). برای درمان این بیماری هیچ عامل ضد ویروسی موثری تاکنون کشف و عرضه نشده است. این در حالی است که چند عامل درمانی که اثرات جزئی داشته اند، ارزیابی شده است. اگر چه به تازگی واکسن هایی در کشورهای مختلف دنیا برای پیشگیری از این بیماری تولید شده است، ولی با این حال کشورهای زیادی ممکن است دسترسی زود هنگام به این واکسن ها را نداشته باشند. لذا باید داروهایی که اثرات امیدوار کننده ای در مدت زمان بستری بیماران و کاهش مرگ و میر آن ها دارد، مورد بررسی قرار گیرند.

افق زمانی ۳۰ روز و طول سیکل یک روزه جهت محاسبه هزینه ها و پیامدها در نظر گرفته شد. در مطالعه حاضر وضعیت های سلامت بر اساس داده ها و سیر طبیعی بیماری کووید-۱۹ در بیمارستان افضلی پور کرمان به صورت وضعیت سلامت خفیف، متوسط، شدید، خیلی شدید، ریکاوری و مرگ می باشد (شکل ۱). داروی رمديسيویر منجر به برگشت و بهبود وضعیت بیماران می شود به همین جهت احتمال برگشت از وضعیت های حاد به وضعیت های پایدارتر صرفاً برای بیمارانی که رمديسيویر دریافت نموده بودند در نظر گرفته شد (فلش های قرمز رنگ). همچنین با انجام یک مطالعه مشاهده ای، یکی از پژوهشگران به روش میدانی با بررسی گردش بیماران در بیمارستان، مهمترین پروسیجرهای درمانی برای مواجهه با حالات مختلف این بیماری به صورت استراتژی های دارودرمانی و حمایتی را استخراج نمود.

داروی رمديسيویر (Remdesivir) به عنوان یک داروی ضد ویروسی مستقیم برای درمان ویروس ابولا (در طی سال ۲۰۱۴ در آفریقای غربی شیوع یافته بود) مورد استفاده قرار گرفته است (۲). بر اساس توصیه سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA)، افراد بزرگسال و کودکان (۱۲ سال به بالا و وزن بیش از ۴۰ کیلوگرم) شرایط دریافت این دارو را در بیمارستان دارند (۳). در حال حاضر داروی رمديسيویر یکی از درمان های اصلی کووید-۱۹ در ۵۰ کشور دنیا می باشد (۴). با توجه به کمبود شواهد قوی و محکم کافی مبنی بر ارزیابی اقتصادی با روش هزینه اثر بخشی داروهای تجویزی برای درمان کووید-۱۹، مطالعه حاضر باهدف بررسی هزینه اثر بخشی استراتژی های موجود برای درمان بیماری کووید-۱۹ انجام شد.

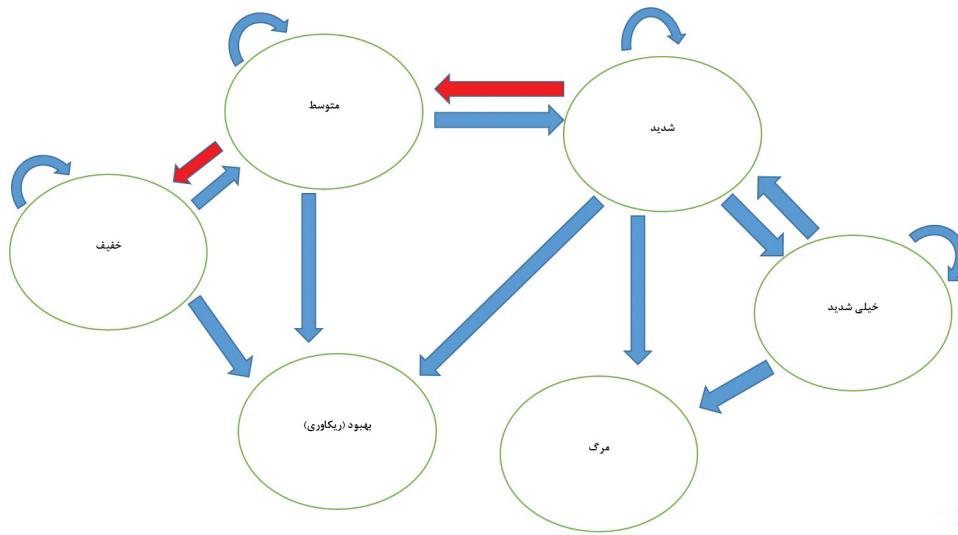
استراتژی های درمانی در این مطالعه به صورت ترکیبی از دارو و درمان های حمایتی تعریف گردید. این استراتژی ها شامل (۱) داروی رمديسيویر + درمان حمایتی و (۲) درمان حمایتی به تنهایی (بدون استفاده از داروهای ضد ویروسی) می باشد.

پیامد این مطالعه روزهای زندگی تعدیل شده با کیفیت (Quality-adjusted life-days (QALD)) در نظر گرفته شد. با توجه به اینکه بیماری کووید-۱۹ بیماری جدید و نوظهوری می باشد، لذا مطالعات بلندمدت مربوط به اثربخشی این بیماری محدود است. بدین ترتیب به دلیل شباهت این بیماری با آنفلوانزا، از مطلوبیت های مربوط به این بیماری استفاده شد. داروهای تجویزی برای درمان بیماری کووید-۱۹ به دلیل اینکه تأثیر ناچیزی بر کیفیت زندگی بیماران دارند و در واقع صرفاً مدت زمان بستری و مرگ و میر را کاهش می دهند، لذا ارزش های مطلوبیت برای تمامی استراتژی ها یکسان در نظر گرفته شد.

### روش کار:

در این مطالعه جهت مدل سازی تحلیل تصمیم برای هزینه اثر بخشی استراتژی های درمانی کووید-۱۹، از مدل مارکوف استفاده گردید. مدل مارکوف مورد استفاده در این پژوهش با تغییرات جزئی، برگرفته از یک مدل طراحی شده برای بیماری کووید-۱۹ می باشد.





شکل ۱: مدل مارکوف بیماری کووید - ۱۹

### یافته ها

#### نتایج پایه

هزینه های استراتژی های رمديسيوير + درمان حمايتي، و درمان حمايتي به ترتيب برابر با ۱،۲۹۰،۰۵۹،۳۹۵ ریال و ۱،۲۶۶،۸۸۳،۷۹۷ ریال بود. همچنين اثربخشي اين مداخلات به ترتيب براي اين سه استراتژي ۱۳/۲۱، و ۲۰/۲۰ روز تعديل شده با کيفيت بود. نسبت هزينه اثربخشي افزايشي رمديسيوير + درمان حمايتي در مقايسه با درمان حمايتي برابر با ۲۴،۶۴۲،۴۰۸ ریال به ازاي هر روز زندگي با کيفيت بود. در واقع استفاده از رمديسيوير + درمان حمايتي هزينه-اثربخش نمي باشد

#### تحليل حساسيت

نمودار تورنادو نشان دهنده مهمترين پارامترهاي تاثير گذار بر نتايج مدل مي باشد که اين پارامترها شامل احتمال پيشرفت بيماري از مرحله خفيف به مرحله متوسط (در بيماراني که استراتژي رمديسيوير + درمان حمايتي استفاده نموده بودند) و احتمال بهبودي و ترخيص بيماراني که در مرحله خفيف بيماري بودند (و استراتژي رمديسيوير + درمان حمايتي استفاده نموده است) (شکل ۲).

داروي رمديسيوير منجر به کاهش ۳۶ درصد از مرگ و ميرها مي شود که در سطح معني داري ۵ درصد معني دار بود (۹۴/۰ - ۴۴/۰) (خطر نسبي). ديدگاه مطالعه، نظام سلامت است. به همين جهت هزينه ها از اين ديدگاه مورد بررسي قرار گرفت. هزينه ها شامل تمامي هزينه هاي مندرج در پرونده بيمار شامل داروها، آزمايشات، خدمات تشخيصي، ويزيت پزشکان و هزينه هاي بستري در بيمارستان بودند.

در مطالعه حاضر با استفاده از نرم افزار TreeAge نسخه ۲۰۲۰، هزينه ها و مطلوبيت ها با استفاده از مدل مارکوف محاسبه شدند و سپس نسبت هزينه-اثربخشي افزايشي بدست آمده از نتيجه محاسبه هزينه اثربخشي مداخلات مختلف، با آستانه تمايل به پرداخت مورد مقايسه قرار گرفت. آستانه تمايل به پرداخت، سه برابر سرانه توليد ناخالص داخلي براساس گزارش هاي بانک جهاني در سال ۲۰۱۹ در نظر گرفته شد و بدین ترتيب آستانه تمايل به پرداخت به ازاي هر يک روز زندگي با کيفيت برابر با ۲۳،۳۲۲،۲۷۹ ریال بود. تحليل حساسيت پارامترها با استفاده از ويکرد تحليل حساسيت قطعي صورت گرفت.

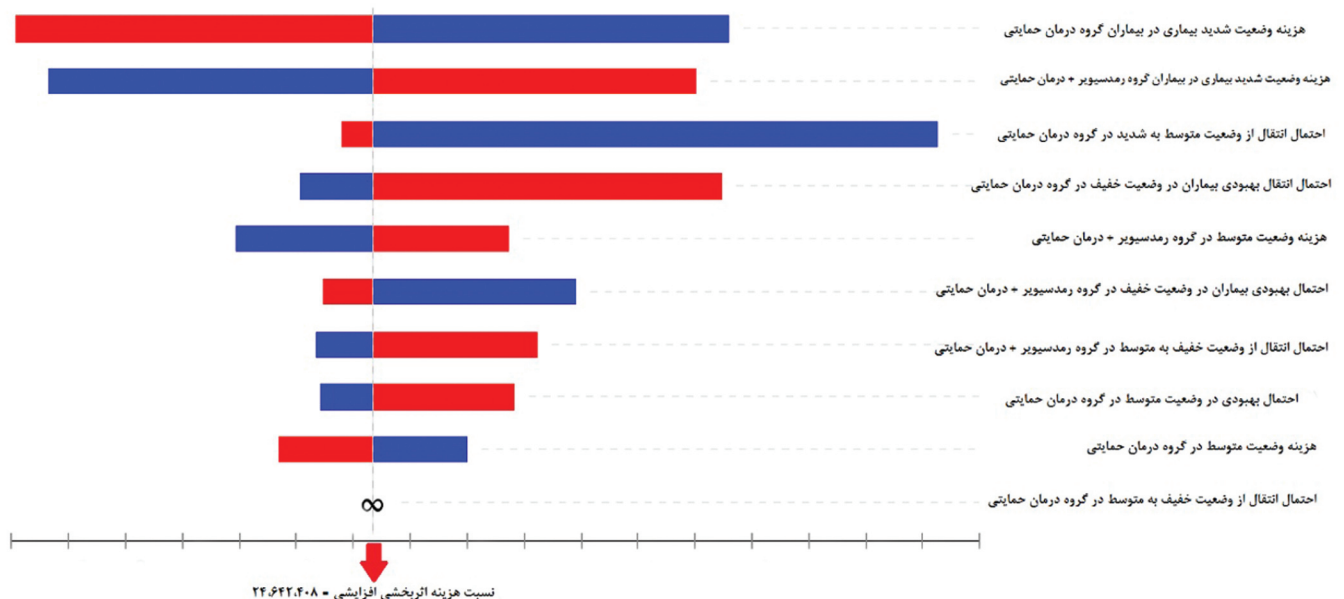
استراتژی	هزینه (ریال)	اثربخشی (QALD)	نسبت هزینه-اثربخشی	نسبت هزینه- اثربخشی متوسط
رمدیسیویر + درمان حمایتی	۱,۲۹۰,۰۵۹,۳۹۵	۲۱/۱۳	۲۴,۶۴۲,۴۰۸	۶۱,۰۵۳,۴۵۰
درمان حمایتی	۱,۲۶۶,۸۸۳,۷۹۷	۲۰/۲۰		۶۲,۷۱۷,۰۲۰

جدول ۱: نتایج تجزیه و تحلیل هزینه اثربخشی استراتژی های مختلف درمانی بیماری کووید-۱۹

### نتیجه گیری

استراتژی داروی رمدیسیویر با درمان حمایتی در مقایسه با درمان حمایتی به تنهایی هزینه-اثربخش نبود و مغلوب شد. در واقع اگرچه داروی رمدیسیویر در مواردی منجر به بهبودی بیماران می شود و مدت زمان بهبودی را کاهش می دهد، اما هزینه های زیادی به نظام سلامت تحمیل می کند. بدین مفهوم که علاوه بر این که استراتژی رمدیسیویر + درمان حمایتی پیامد بهتری دارد، اما هزینه های نظام سلامت را نیز افزایش می دهد که فراتر از آستانه در نظر گرفته شده است.

نمودار تحلیل حساسیت یک طرفه نشان می دهد در صورتی که احتمال انتقال بیماری که از استراتژی درمانی ۱ (رمدیسیویر + درمان حمایتی) استفاده نموده از وضعیت سلامت خفیف به متوسط از ۹/۴ درصد بیشتر شود، نتیجه هزینه اثربخشی تغییر می کند و استراتژی ۳ (درمان حمایتی) بهینه و هزینه اثربخش می شود (شکل ۳-الف). نمودار تحلیل حساسیت دو طرفه نیز نشان داد در صورتی که احتمال انتقال بیماری در استراتژی ۱ (رمدیسیویر + درمان حمایتی) استفاده نموده از وضعیت سلامت خفیف به متوسط از ۸/۲ درصد بیشتر و همچنین احتمال بهبودی و ترخیص بیمار در وضعیت سلامتی خفیف که استراتژی ۱ (رمدیسیویر + درمان حمایتی) استفاده نموده از ۱۱/۵ درصد بیشتر شود، نتیجه هزینه اثربخش به نفع استراتژی درمان حمایتی تغییر می کند (شکل ۳-ب).



شکل ۲: نمودار تورنادو

## منابع

1-Worldometers. Coronavirus cases and deaths 2020

[Available from:

<https://www.worldometers.info/coronavirus>

2-Siegel D, Hui HC, Doerffler E, Clarke MO, Chun K,

Zhang L, et al. Discovery and Synthesis of a

Phosphoramidate Prodrug of a

Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-Nucleoside

(GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging

Viruses. Journal of Medicinal Chemistry.

.2017;60(5):1648-61

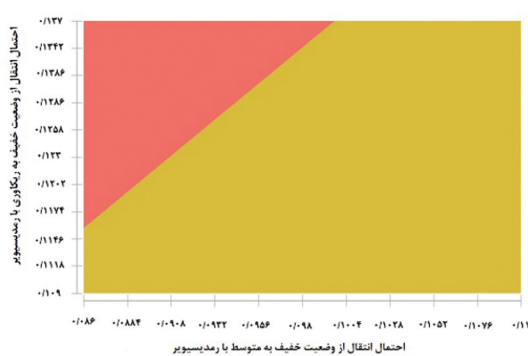
.3-U.S. Food and Drug Administration. Remdesivir. 2020

4-Gilead Sciences. Gilead Sciences Statement on The

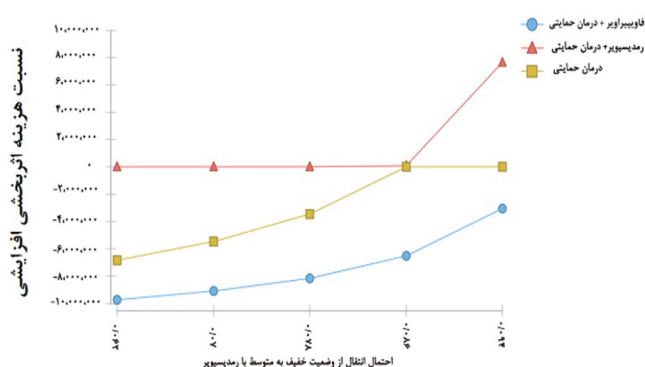
World Health Organization's Updated Veklury®

(Remdesivir) COVID-19 Treatment Guidelines

یافته های تحلیل حساسیت نیز تایید کننده مغلوب بودن استراتژی رمدسیویر + درمان حمایتی بوده است. از آنجا که مطلوبیت های در نظر گرفته شده، مربوط به بیماری آنفلوآنزا بوده است، ممکن است با مطلوبیت های مربوط به بیماری کووید ۱۹ تفاوت داشته باشد. همچنین احتمالات انتقال بین وضعیت های مختلف سلامتی صرفاً از یک مقاله استخراج شده است. برغم برخی تفاوت ها، انتظار جدی نمی رود که در نتیجه تاثیرات زیادی داشته باشد. لازم به ذکر است مطالعه حاضر نمی تواند پاسخگوی مناسبی برای درمان های جدید احتمالی بعدی برای این بیماری باشد که مستلزم انجام مطالعات جداگانه می باشد.



(ب): تحلیل حساسیت دوطرفه



(الف): تحلیل حساسیت یک طرفه

شکل ۳: نمودارهای تحلیل حساسیت برای شناسایی مهمترین مولفه های تأثیر گذار بر مدل

صاحب امتیاز: دانشگاه علوم پزشکی کرمان

شورای سردبیری: مرکز تحقیقات مدیریت ارائه خدمات سلامت،

پژوهشکده آینده پژوهی در سلامت

سردبیر: دکتر وحید یزدی فیض آبادی

ویراستار: نازنین جنتی

نویسندگان: محمد تصون غلامحسینی، دکتر رضا گودرزی،

دکتر محمدحسین مهرالحسنی، دکتر وحید یزدی فیض آبادی

، دکتر میثم یوسفی

rchsm90@gmail.com