

میزان انجام آزمایش ژنتیک در بیماران با داروهای فارماکوژنومیک تجویز شده حاوی برچسب تاییدیه FDA

چکیده: این مطالعه، میزان آزمایش ژنتیکی انجام شده روی دو گروه از افراد بیمه شده عمومی که به تازگی برایشان داروهایی با برچسب راهنمایی FDA فارماکوژنومیک تجویز شده را بررسی می کند. با وجود این مطلب که تمامی شرکت کنندگان منتخب داروهایی حاوی برچسب اطلاعات فارماکوژنومیک مصرف می کردند، آزمایش ژنتیک کم بود (۴.۴٪ و ۵.۱٪ به ترتیب در گروه های Medicaid و Medicare). هنگامی که آزمایش انجام می شد، معمولاً قبل از استفاده اولیه از داروی مورد نظر بود. عواملی که به عنوان پیش بینی کننده احتمال انجام آزمایش ژنتیکی ظاهر شدند شامل قومیت سفید (در مقابل سیاه)، جنسیت زن و سن بودند. تجزیه و تحلیل هزینه ها نشان می دهد که هزینه های بیشتری در گروه هایی که آزمایش ژنتیک دریافت می کنند در مقایسه با گروه مشابه ولی بدون آزمایش ژنتیکی وجود دارد، مشابه آن چه که بین گروه های آزمایش شده فعالانه و منفعلانه (هر چند در جهت مخالف در گروه ها) وجود دارد. نتایج از نظر دلایل احتمالی برای پایین بودن میزان پایه انجام آزمایش، مکانیسم های افزایش هزینه و موانع انتشار و اجرای این آزمون ها مورد بحث قرار می گیرد.

مقدمه: انجام آزمایش ژنتیک به طور فزاینده ای در محیط های کاربردی خدمات درمانی، با افزایش قابل توجه در استفاده از سال ۲۰۱۲ و بیش از ۷۵۰۰۰ آزمایش تجاری در دسترس تا سال ۲۰۱۸ متداول شده است. هدف از این آزمایش ها اغلب کاهش واکنش های ناسازگار دارویی (ADR) است که به مدت طولانی در محیط های خدمات درمانی مشکل ساز بوده اند (به ویژه به عنوان عامل عمده مرگ در بیماران بستری در بیمارستان). پیاده سازی آزمایش ژنتیک به عنوان ابزاری



نجمه شجاعی^۱

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشگاه کرمان، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

باشند، اطلاعاتی ندارد (به عنوان مثال، کسانی که دارای اطلاعات فارماکوژنومی در برچسب گذاری تأیید شده توسط FDA هستند).

این عدم اختصاصیت ممکن است حداقل تا حدی به دلیل مبهم بودن کدهای ترمینولوژی روندی فعلی (CPT) مربوط به آزمایش ژنتیک باشد که مطالعه استفاده از آزمایشات ژنتیکی را در پایگاه‌های بزرگ مراقبت‌های بهداشتی دشوار کرده است. قبل از سال ۲۰۱۲، CPT‌های مورد استفاده برای آزمایش ژنتیک معمولاً عمومی بودند و آزمایشگاه‌ها اغلب چندین کد تک آلی را برای پوشش پلی ژنیک یا آزمایش‌های اختصاصی دیگر ارائه می‌کردند. اختصاصیت بیشتر در تاکسونومی در سال‌های اخیر بوجود آمده است که به ویژه در آزمایشات معاصر پایگاه‌های خصوصی خدمات درمانی مشهود است اما ابهام در مورد فراوانی و اهداف آزمایشات ژنتیکی همچنان زیاد است.

یکی از راه‌های بالقوه برای رفع این شکاف در تحقیقات استفاده از داده‌های اجرایی ادعا شده بیمه سلامت برای شناسایی افرادی است که از داروهایی استفاده می‌کنند که دارای راهنمای برچسب گذاری ژنتیکی FDA هستند. در ترکیب با وسیع‌ترین مجموعه ممکن از CPT‌ها که اشاره ضمنی به آزمایش ژنتیک دارند، این امر به شما امکان دسترسی به فراوانی انجام آزمایش‌ها در شرایطی که بیشترین نفع را داشته و با مشاهده و تجربه حاصل شده است را دارید. بنابراین این مقاله در تلاش است تا این موضوع را در ادعاهای مراقبت‌های بهداشتی ارائه شده به Medicare و Medicaid در ایالت می‌سی‌سی‌پی بررسی کند. هدف اولیه این مطالعه تعیین میزان پایه انجام آزمایش ژنتیک در بیمارانی بود که این امر از نظر فارماکولوژیکی برایشان مناسب بود. هدف ثانویه این مطالعه تعیین متغیرهای جمعیتی‌ای هستند که به احتمال زیاد دریافت آزمایش ژنتیک وقتی فرد از داروهای واجد راهنمای برچسب گذاری ویژه مصرف می‌کند را تسهیل می‌کنند. هدف ثانویه دیگر مقایسه هزینه بین گروه‌ها به عنوان تابعی از دریافت و زمان بندی انجام آزمایش است.

در این مطالعه از پایگاه‌های اطلاعاتی ادعاهای اداری که شامل کلیه ادعاهای ارائه دهندگان Medicare و Medicaid در ایالت می‌سی‌سی‌پی در سال ۲۰۱۴ بود،

برای اجتناب از ADRها می‌تواند خروجی‌های بهداشت و سلامت را بهبود داده و موجب صرفه جویی اقتصادی برای سیستم‌های ارائه خدمات درمانی شود. این ابتکار همچنین به خوبی در حرکت اخیر به سمت داروهای فردی و یا دقیق گنجانده شده است که در آن سازگاری با مداخلات استاندارد می‌تواند با تجزیه و تحلیل ژنتیکی تسهیل شود.

پیشرفت‌های سریع در تحقیقات فارماکوژنومیک نیز باعث شده است که روند آزمایش امکان پذیر و سریعتر انجام شوند. برای برخی از مراحل بیماری، درک مزایای بالقوه آزمایش ژنتیک برای سیستم‌های خدمات درمانی و بیماران آن‌ها به رواج این تکنیک‌ها کمک کرده است، برخی از آن‌ها تا حد تأثیرگذاری بر سیاست‌ها پیشرفت کرده‌اند. به عنوان مثال، بیش از ۲۸۰ داروی تجویزی در دسته‌های متعدد (به عنوان مثال، روانگردان؛ مواد مخدر؛ عوامل درمان کننده سرطان؛ تقویت کننده‌های حافظه، داروهای دیابت؛ داروهای ضد فشار خون بالا؛ استاتین‌ها) در حال حاضر حاوی اطلاعات برچسب گذاری شده ژنتیکی از سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) هستند که اغلب در تلاش برای تقویت استراتژی‌های بالینی بوسیله شناسایی پاسخ دهندگان بالقوه در مقابل افراد غیر پاسخگو و یا افراد ممانعت کننده یا مختصر کننده ADRها گسترش می‌یابد. این مطلب به طور معمول به تحقیقات مولکولی مستقیم اشاره می‌کند به ویژه یافته‌هایی که پیش بینی پاسخ منفی دارو را بر اساس آزمایش‌های پلی ژنیک یا سنجش‌های چند آنالیزی با تجزیه و تحلیل الگوریتمی تسهیل می‌کنند.

تأثیر این استراتژی آماری مبتنی بر شواهد، برای تولید راهنمای برچسبی روی موارد واقعی هنوز به طور دقیق مورد مطالعه قرار نگرفته است. برخی از بررسی‌ها درباره میزان کلی استفاده از آزمایش‌های ژنتیکی وجود دارد که هزینه‌های قابل توجه مالی، افزایش استفاده در طول زمان و تفاوت زیاد در فراوانی در حوزه‌های بالینی را نشان می‌دهد. این مطالعات اطلاعات مفیدی در مورد نرخ پایه و روند کلی آزمایش ژنتیک در سیستم‌های بزرگ خدمات درمانی ارائه می‌دهد اما متأسفانه آن‌ها در مورد اینکه چگونه آزمایش‌هایی اغلب برای بیمارانی که از داروها استفاده می‌کنند در مواردی که عوامل ژنتیکی می‌توانند در تعیین نتیجه درمان برجسته

افرادی که دارای آزمایش ژنتیکی بودند با یک فرد بدون آزمایش ژنتیک که داروی مورد نظر را برایش تجویز شده بود و شرایط پزشکی یکسانی را در دوره بازبینی ۶ ماهه داشت هم گروه شدند (که شرایط پزشکی یکسان با شاخص Elixhauser اندازه گیری می شود). این مقایسه کننده ها (نفرا ت دوم هر گروه) برای مقایسه هزینه های درمان در طول مدت مطالعه و بررسی پتانسیل پیش بینی کننده های آزمایش ژنتیک مورد استفاده قرار گرفتند. هزینه های درون گروهی به صورت سالیانه، همه علت، به ازای هر عضو در ماه (PMPM) به دلار محاسبه شد تا مقایسه ها استاندارد شوند و خروجی در چارچوب یک سیستم بزرگ خدمات درمانی قابل تفسیر باشد. ویژگی های جمعیت شناختی همه شرکت کنندگان در مطالعه از جمله سن، نژاد و جنسیت نیز برای تجزیه و تحلیل های بعدی مورد بررسی قرار گرفت.

همه تجزیه و تحلیل ها به طور جداگانه روی Medicare و Medicaid انجام شد تا ماهیت منحصر به فرد ذینفعان در این برنامه های بیمه عمومی را منعکس کند. تمام تجزیه و تحلیل ها با استفاده از SAS نسخه ۹.۴ (Cary, NC, USA) انجام شد. تجزیه و تحلیل دو متغیره با استفاده از آزمون Cochran-Mantel-Haenszel، آزمون t زوجی، آزمون مجذور کای و نمونه های مستقل t برای متغیرهای مطلق و پیوسته در نمونه های همسان و ناهمسان به تناسب انجام شد. مدل های رگرسیون لجستیک شرطی که طرح همسان را در نظر می گیرند برای پیش بینی دریافت آزمایش ژنتیکی استفاده شد. مقایسه بار اقتصادی با استفاده از مدل های خطی تعمیم یافته با استفاده از پیوند ورود به سیستم و توزیع گاما پس از محاسبه سن، نژاد و جنسیت انجام شد.

نتایج:

شرکت کنندگان - دسته می سی سی پی Medicaid

تعداد کل ۳۴۴۲۰ ذی نفع می سی سی پی Medicaid از معیارهای ورودی برخوردار بودند که ۱۵۲۵ (۴.۴٪) نفرشان انواعی از آزمایش ژنتیک را تجربه کرده بودند. در بین این افراد در صد نسبتا کمی از مردان (۱۵.۸٪؛ n = ۲۴۱) مشاهده می شد. گروه تجزیه و تحلیل نهایی شامل ۱۴۵۳ نفر با آزمایش ژنتیک بود که

استفاده شد. این پایگاه های داده تحت توافقنامه استفاده از داده (DUA# RSCH-۲۰۱۷-۵۱۶۰۶) از مراکز خدمات (CMS) Medicare & Medicaid مجوز گرفتند و کلیه مراحل مطالعه توسط هیئت بازبینی نهادی تأیید و از رضایت آگاهانه چشم پوشی شد. افرادی که در مطالعه شرکت کردند (۱) به طور مداوم در طول دوره مطالعه در دسترس بودند (۲) به هیچ عنوان خدمات بیمارستانی در منزل دریافت نکرده بودند و (۳) به تازگی شروع به استفاده از نسخه جدیدی از یک و فقط یکی از داروهای مورد نظر (یعنی از لیست داروهای FDA با اطلاعات برچسب گذاری آزمایش های ژنتیک) بین ۱ جولای ۲۰۱۴ تا ۱ دسامبر ۲۰۱۴ کرده بودند، همانطور که با استفاده از کدهای ملی دارویی (NDCs) مشخص شده است. این امر امکان بررسی کافی در مورد سابقه قبلی مرتبط را فراهم کرد و حداقل دوره پیگیری ۳۰ روزه را تضمین کرد. در صورتی که فرد در ۶ ماه گذشته هیچ نسخه ای برای داروهای مشابه نداشته نمی داشت نسخه ای برای داروی مورد نظر به عنوان داروی جدید (تاریخ شاخص را نمایش می دهد) به کار گرفته می شد. تنها معیار خروج از مطالعه، داشتن شرایط حضور در هر دو گروه Medicare و Medicaid در هر مرحله از مطالعه بود. پس از مشخص شدن اینه آیا افراد برای حضور در مطالعه واجد شرایط هستند، ادعاهای ثبت شده برای هر فرد واجد شرایط مورد بررسی قرار گرفت تا مشخص شود آیا آزمایش ژنتیکی انجام شده است یا خیر. این امر با توجه به مسائل مربوط به کدگذاری CPT که قبلاً ذکر شد تا حدودی مبهم بود اما بالاترین میزان پایه آزمایش ژنتیکی را در ارتباط با داروهایی که دارای راهنمای برچسب گذاری بودند نشان می داد. افراد در ادامه در گروه هایی که قبل یا بعد از تاریخ شاخص خود آزمایش ژنتیک انجام داده اند، طبقه بندی شدند که به استنباطی درباره اینکه آیا آزمایش کنشی یا واکنشی است (یا به عبارت دیگر احتمالاً انجام شده اند به منظور اجتناب از وقوع در آینده یا مقابله با ADRهایی در گذشته) منجر شد. علاوه بر این، میزان انجام آزمایش در حوزه کاربرد دارویی (به عنوان مثال در زمینه درمانی) نیز با توجه به دسته بندی های تعریف شده توسط FDA (مربوط به تخصص پزشکی) محاسبه شد.

در هر گروه (به عنوان مثال Medicare و Medicaid)

جزئیات میزان آزمایش ژنتیک بر اساس منطقه درمانی را می‌توانید در جدول ۳ مشاهده کنید. اگرچه بیشتر دسته‌های استفاده شده، با نرخ انجام آزمایش ۵ ~ همراه بودند اما برخی انحرافات نیز قابل توجه بود. به عنوان مثال داروهای انکولوژی در ۳۶.۴ درصد از مواقع در ارتباط با آزمایش بودند (اگرچه که کم بودن نسخه‌ها برای این داروها قابل توجه بود؛ $n=44$). برخی از نسخه‌های با فرکانس قابل ملاحظه که با انحراف از این ۵٪ میزان بالاتر (به عنوان مثال بیماری عفونی، $n=2622$ ؛ ۷۰.۹٪؛ $n=14272$ یا پایین‌تر (به عنوان مثال دستگاه گوارش، $n=2.9$ ؛ $n=14272$) علامت گذاری می‌شوند نشان می‌دهند که برخی از تفاوت‌ها در تصمیم‌گیری‌های بالینی مربوط به دسته بندی در مورد آزمایش ژنتیک محتمل است.

شرکت کنندگان-دسته می‌سی سی پی Medicare:
کل گروه ذینفعان می‌سی سی پی Medicare که معیارهای ورود را داشتند ۳۷۷۸۸ نفر بود که ۳۹۶۰ نفر از آنها (۱۰.۵٪) آزمایش ژنتیک دریافت کردند. توزیع جنسیتی شامل درصد بالاتری از مردان نسبت به گروه Medicaid بود، اما هنوز مردان بسیار کمتری (۲۷.۴٪؛ $n=1085$) نسبت به زنان (۷۲.۶٪؛ $n=2875$) حضور داشتند. گروه تحلیلی همسان با استفاده از همان استراتژی توصیف شده در بالا انتخاب شد و ۳۸۵۱ نفر را در هر گروه مطالعه شامل شد. اطلاعات کامل جمعیتی این گروه در جدول ۴ نشان داده شده است.

الگوهای درون و بین گروه‌ها در گروه می‌سی سی پی Medicare

مشابه گروه Medicaid، اکثر افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت کردند قبل از شروع داروی مورد نظر این کار را انجام دادند (۷۳.۱٪؛ $n=2814$). همچنین با وجود اندازه کوچکتر، احتمال دریافت آزمایش ژنتیک برای سفیدپوست‌ها در مقایسه با ذی نفعان سیاه پوست ($OR=1.19$ ؛ $95\% CI: 1.06-1.34$ ؛ $p=0.0034$) و زنان در مقایسه با مردان ($OR=1.33$ ؛ $95\% CI: 1.19-1.48$ ؛ $p<0.0001$) افزایش یافت. برخلاف گروه Medicaid شانس دریافت آزمایش ژنتیک با افزایش سن در گروه Medicare کاهش می‌یابد ($OR=0.97$ ؛ $95\% CI: 0.97-0.98$ ؛ $p<0.0001$).

به نسبت ۱:۱ با گروه مقایسه بر اساس داروهای موردنظر و بار شرایط پزشکی یکسان هم گروه شده بودند گروه مقایسه‌ای متشکل از مجموعه افرادی بود که از داروهای هدف استفاده می‌کردند اما آزمایش ژنتیکی دریافت نکرده بودند. اطلاعات کامل جمعیتی هر دو گروه در جدول ۱ آمده است.

الگوها درون و بین گروه‌ها در دسته می‌سی سی پی Medicaid:

اکثریت افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کردند این کار را قبل از اولین تاریخ ثبت شده شروع دارو با راهنمای برچسب گذاری ژنتیکی انجام دادند (۷۷.۳٪؛ $n=1123$). رگرسیون لجستیک مشروط نشان داد که شانس دریافت آزمایش ژنتیک برای ذینفعان سفید در مقابل سیاه ($OR=1.27$ ؛ $95\% CI: 1.09-1.50$ ؛ $p=0.003$)، برای زنان در مقابل مردان ($OR=2.15$ ؛ $95\% CI: 1.75-2.64$ ؛ $p<0.0001$) و برای افراد مسن در مقایسه با افراد جوان ($OR=1.02$ ؛ $95\% CI: 1.02-1.03$ ؛ $p<0.0001$) بیشتر بود. میانگین کلیه هزینه‌ها ۹۲۷ دلار ($95\% CI: 867$) تا ۹۹۲ دلار) در بین افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت کرده‌اند در مقابل ۷۸۸ دلار ($95\% CI: 739$) تا ۸۴۰ دلار) در میان افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت نکرده‌اند بود. مقایسه همه هزینه‌ها در بین گروه‌ها تفاوت قابل توجهی را برای افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت می‌کردند در مقایسه با افرادی که آزمایش انجام نداده بودند نشان داد. هزینه‌های بیشتری برای گروه دارای آزمایش ژنتیک ($p<0.0001$) نمایش داده شد. این نتیجه هنگام تکرار تجزیه و تحلیل برای زیرگروه‌هایی با آزمایش کنشی یا واکنشی در مقایسه با مقایسه کننده‌های مشابه خود، تکرار شد. مقایسه جداگانه‌ای در میان افرادی با انجام آزمایش کنشی در مقابل واکنشی نشان می‌داد هزینه‌های قابل توجهی برای افرادی که قبل از شروع داروی مورد نظر آزمایش شده‌اند ($P<0.0001$) انجام شده است. اطلاعات دقیق‌تر در مورد هزینه PMPM در جدول ۲ نشان داده شده است. علاوه بر این، لیستی از تمام داروهای مورد نظر و تعداد تجویز آنها در این گروه در پیوست ۲ آمده است.

برابری بین گروه ۴.۴٪ (Medicaid) و ۱۰.۵٪ (Medicare). این امر به طور بالقوه از نظر برآورد میزان نفوذ علم فارماکوژنومیک معاصر در آزمایش های بالینی معنی دار است زیرا ۱۰٪ افراد انتخاب شده از دارویی استفاده می کردند که اطلاعات مربوط به آزمایش ژنتیک در برچسب گذاری مورد تأیید FDA دارو ظاهر شده است. ترکیبی از این معیار ورود به سیستم با مجموعه وسیعی از کدهای CPT که برای به تصویر کشیدن آزمایش ژنتیک از هر نوع مورد استفاده قرار می گیرد، وسیع ترین شبکه ممکن را معین می کند تا تعیین کند اساساً چه چیزی تأثیر سقف احتمال دریافت آزمایش ژنتیک را مشخص می کند. متأسفانه به نظر می رسد که این سقف بسیار کم است و موانعی در ترجمه اطلاعات برچسب گذاری FDA به تغییرات رفتاری برای ارائه دهندگان و یا مصرف کنندگان خدمات پزشکی در زمان ها و مکان های مورد نیاز وجود دارد (مطابق با نرخ کم انجام آزمایش مشاهده شده در آزمایشات قبلی).

علاوه بر این، این نتایج از کل جمعیت ثبت نام کنندگان در Medicare و Medicaid که مجموعاً بیش از ۳۹٪ از کل ساکنان می سی سی پی را در سال ۲۰۱۴ تشکیل می دادند بدست آمد. بر اساس این گروه از نمایندگان مشخص بود که تفاوت های جمعیت شناختی زیادی در آزمایش در هر دو گروه وجود دارد (با وجود ذی نفعان سفیدپوست و زن که از فراوانی بسیار بالاتری برخوردار بودند). در مورد تفاوت بین گروه های قومی هم، این مورد با فقدان تنوع قومی در تحقیقات فارماکوژنومیک و هم وسعت بیشتر ادبیات پزشکی به عنوان منعکس کننده نابرابری ها و موانع مشابه برای دسترسی به خدمات در گروه های اقلیتی مطابق است (اخیراً در همه گیری COVID-19 این مورد برجسته تر شده است). کمتر مشخص بود که چرا این امر در مورد جنسیت صدق می کند به ویژه با توجه به اینکه مطالعه داروهای مورد نظر در پیوست های ۲ و ۳ فراوانی متفاوتی از داروها را که برای درمان بیماری های درگیرکننده زنان (مانند سرطان پستان یا رحم) مصرف می شوند، نشان نمی دهند.

تفاوت در میانگین هزینه PMPM شامل هزینه های بسیار بیشتری برای گروه آزمایش در مقابل گروه مقایسه شونده های همسان در هر دو گروه و همچنین تفاوت های درون گروهی در مقایسه با کسانی است که آزمایش

مقایسه هزینه ها بین گروه های آزمایش شده ژنتیکی در مقابل گروه های آزمایش نشده نیز الگوی مشابهی از نتایج را با گروه Medicaid نشان داد. به عنوان مثال، متوسط همه هزینه ها PMPM برای افرادی که آزمایش ژنتیک دریافت می کردند (۱۶۳۷ دلار؛ ۹۵٪-۱۵۰۷ CI: ۱۷۷۸ دلار) به طور قابل توجهی بیشتر از افرادی بود که آزمایش را انجام ندادند (۱۳۳۱ دلار؛ $p < 0.0001$). به طور مشابه، تمام مقایسه های هزینه های دیگر در همان سطح، قابل توجه بود. مثلاً هزینه PMPM برای گروه آزمایش ژنتیک کنشی (۱۵۸۲ دلار؛ ۹۵٪-۱۴۳۲ CI: ۱۷۴۷ دلار) که از مقایسه های یکسان آنها با مقایسه شونده ها (۱۲۸۹ دلار؛ ۹۵٪-۱۴۲۵ CI: ۱۱۶۶ دلار) پیشی گرفت و همین امر در مورد گروه آزمایش واکنشی صادق است (۱۷۴۶ دلار [۹۵٪ CI: \$ ۱۵۰۹-۲۰۱۹]؛ در مقابل \$ ۱۴۰۵ [۹۵٪ CI: ۱۲۱۸-۱۶۲۰]). بر خلاف گروه Medicaid مقایسه بین گروه های کنشی و واکنشی نشان دهنده هزینه ماهانه قابل توجهی بیشتر برای افرادی است که آزمایش ژنتیک واکنشی دریافت می کنند ($p > 0.0001$). اطلاعات بیشتر در مورد هزینه PMPM ویژه گروه در جدول ۵ آمده است و لیستی از همه داروها/فرکانس های مورد نظر در ضمیمه ۳ آمده است. داده های مربوط به نرخ انجام آزمایش ژنتیک بر اساس منطقه درمانی در گروه Medicare را نیز می توان در جدول ۳ مشاهده کرد. مطابق با نتایج کلی، آزمایش ژنتیک مخصوص هر دسته تقریباً دو برابر بیشتر در گروه Medicare در مقایسه با گروه Medicaid برای اکثر مناطق درمانی انجام شده است. داروهای سرطان شناسی با نرخ ۴۰.۰٪ از بیماران که آزمایش ژنتیک دریافت می کردند، همانند داروهای روماتولوژی با آزمایش مکرر در گروه Medicaid (هر چند از تعداد کمی از نسخه ها، ۶۹ نفر) از این قاعده مستثنی بودند. سطح اختلاف در دو گروه برای داروهای گوارش بسیار وسیع تر بود به طوری که ۱۰.۶ درصد از گروه Medicare آزمایش ژنتیکی برای این داروهای مرسوم تجویز شده دریافت کردند (در مقایسه با ۲.۹٪ در گروه Medicaid).

بحث

اولین نتیجه گسترده این مطالعه این است که تعداد کمی از افراد آزمایش ژنتیک را انجام دادند با وجود تفاوت تقریباً ۲.۵

هر گروه را شامل می‌شدند اما نرخ انجام آزمایش برای این داروها به میزان قابل توجهی بیشتر از سایر داروها بود (36.4% در Medicaid و 40.0 % در Medicare). اگرچه استنباط نتایج قابل تعمیم از زیرمجموعه‌های محدود و ماهیت بسیار انتخابی شرکت کنندگان دشوار است اما این یافته از نظر تحقیقات فارماکوژنومیک موثر بر عملکرد کاربردی تأثیر می‌گذارد. آزمایش ممکن است در بسیاری از موارد اجباری بوده باشد (با توجه به ماهیت داروهای مدرن درمان سرطان و سیاست‌های مربوط به نسخه آنها) اما صرف نظر از این موضوع، افزایش فراوانی آزمایش برای این داروها تأثیر متفاوتی بر فرآیند تصمیم‌گیری پزشکان انکولوژی نشان می‌دهد.

محدودیت ها

این مطالعه بدون محدودیت نیست به ویژه از نظر فراوانی پایین انجام آزمایش ژنتیک. هر یافته‌ای از گروه‌های دریافت کننده این آزمایش‌ها به طور بالقوه برای برون یابی دشوار است با توجه به اینکه آنها بر اساس در صد کمی از مصرف کنندگان داروهای مدنظر تهیه شده‌اند. این امر با تنوع مسائل بهداشتی درمان شده با داروها با اطلاعات برچسب گذاری FDA در هم آمیخته است که به طور بالقوه منجر به نمونه‌ای غیر همگن از نظر علائم اولیه می‌شود. (اگرچه یافته‌های درون گروهی برای اکثر داروها غیر از سرطان‌شناسی تقریباً مشابه بود). با توجه به نرخ پایه مکفی از هر شرایط یا دارو، ممکن است بتوان این کار را به نمونه‌ای نسبتاً یکنواخت با نگرانی‌های مشابه ارائه داد اما مجموعه داده‌های فعلی این امکان را فراهم نمی‌کند. علاوه بر این، حتی زمانی که CPT برای آزمایش ژنتیک در پرونده یک ذی نفع وجود داشته باشد، نمی‌توان فهمید که آیا در رابطه با داروی مورد نظر انجام شده است یا برای اهداف دیگر. علاوه بر این، دوره پیگیری برای هر دو گروه نسبتاً کوتاه بود که امکان ارزیابی دقیق‌تر از مزایای اقتصادی بالقوه مرتبط با آزمایش را نمی‌دهد. اگر آزمایشات فارماکوژنومیک در این سیستم به نحوی کار می‌کند (یعنی اجتناب از ADR و فعال‌سازی مداخلات دقیق به صورت جداگانه)، پس صرفه جویی در هزینه‌ها تا زمانی که انگیزه کافی برای ایجاد نشود درک نمی‌شود.

کنشی در مقابل آزمایش واکنشی را دریافت می‌کنند. در گروه Medicaid این تفاوت، هزینه‌های بیشتری را برای گروه آزمایش کنشی نشان می‌دهد در حالی که عکس آن در گروه Medicare دیده می‌شود. دلایل این یافته‌های جمعی را نمی‌توان مستقیماً با مطالعه حاضر ارائه داد، اگرچه که ممکن است تفاوت در هزینه‌ها تصمیمات بالینی مربوط به شدت علائم (که در مطالعه فعلی مد نظر نیست) را منعکس کند. به دلیل درک خطر بیشتر طبیعی در رویکردهای درمانی خاص (و بنابراین نیاز به احتیاط و توجه بیشتر به برچسب زدن هشدارها برای تعیین ADRهای احتمالی از قبل)، ارائه جدی یک بیماری معین می‌تواند بیشتر برای آزمایش ژنتیک ارجاع داده شود. اگرچه به دلیل استفاده از ادعاها به عنوان داده، مطالعه فعلی به طور مستقیم اطلاع رسانی نکرده است اما این ایده که پزشکان آزمایش متفاوتی را بر اساس برخی ویژگی‌های بیمار (به عنوان مثال شدت شرایط ارائه شده) توصیه می‌کنند، نشان می‌دهد که ارائه دهندگان حداقل از مزایای بالینی احتمالی آزمایش آگاه بوده‌اند. این امر با توجه به فاصله زمانی قابل توجه بین توسعه و اجرای فناوری‌های فارماکوژنومیک و موانع متعدد شناسایی شده برای انتشار دلگرم کننده است. زمان و تحقیقات بیشتری برای روشن شدن مسیر این که چگونه این آگاهی به سرعت گسترش می‌یابد و به تغییر رفتار تبدیل می‌شود ضروری خواهد بود اما نوآوری اولین گام ضروری برای پذیرش نهایی استفاده عادی است. با توجه به اطلاعات متنوع، پیچیده و گاه متناقض موجود از خلاصه‌های علمی مربوطه، اطلاعات برچسب گذاری FDA و بیانیه سیاست‌های سازمانی حرفه‌ای در مورد آزمایش ژنتیکی، انجام مطالعاتی با این ماهیت را چالش برانگیز است. بنابراین ردیابی تأثیر یافته‌های تحقیقی بر تصمیمات بالینی فردی به احتمال زیاد یک فرآیند پیچیده و دشوار است که به جمع‌آوری داده با تمرکز بالا و آینده نگری نیاز دارد تا با هر درجه‌ای از اختصاصیت مورد بررسی قرار گیرد.

سرانجام مقایسه بین داروها از مناطق مختلف درمانی نشان دهنده سازگاری کلی نرخ پایه انجام آزمایش درون گروهی آزمایش ژنتیک به استثنای قابل توجه داروهای سرطان‌شناسی بود. اگرچه این داروها درصد نسبتاً کمی از داروهای کلی تجویز شده در

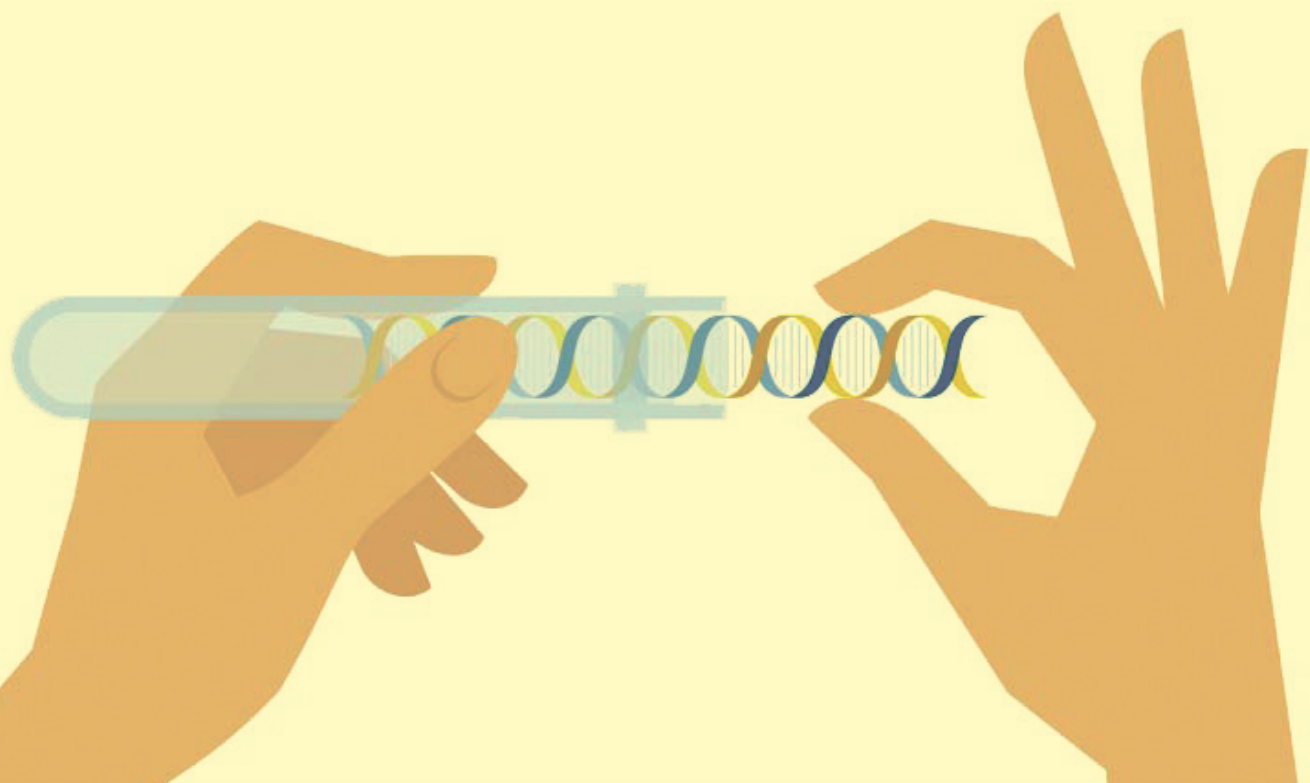
مسیرهای آینده

مطالعات آینده با محوریت تحقیق بیشتر درباره تصمیم‌گیری پزشکی و بیمار در مورد نیاز به آزمایش فارماکوژنومیک ممکن است اساس چنین فراوانی‌های پایینی را در بین گروه‌هایی با شاخص‌های مستقیم و برجسته روشن کند به این صورت که آزمایش می‌تواند به طور مثبتی در پیش بینی بالینی کمک کند. این مسئله ممکن است مستلزم بررسی پرونده‌های پزشکی، مصاحبه با پزشکان و بیماران، ارزیابی پیگیری توصیه‌های پزشکی و یا مطالعه برای درک بیشتر نحوه واکنش افراد به بازخورد فارماکوژنومی باشد. این نکته اخیر می‌تواند بسیار ثمربخش باشد اگر تولیدکنندگان آزمایش ابزارهای پشتیبانی برای تصمیم‌گیری طراحی کنند تا بتوانند نتایج را به گونه‌ای منتقل کنند که هم ارائه دهندگان و هم بیماران بتوانند به سرعت متوجه شوند زیرا عدم درک مطلب می‌تواند مانعی برای انتشار بیشتر باشد. علاوه بر این، مطالعات متمرکز بر هزینه‌ها (به ویژه هزینه‌های بلند مدت) و نتایج سلامت مرتبط با آزمایش ژنتیک ممکن است در متقاعد کردن سازمان‌های بزرگ سازمان‌های بهداشت و سلامت برای تدوین سیاست‌ها و دستورات خاص برای استفاده مفید باشد. با توجه به تمرکز سیستم روی این سوالات برای آینده، ممکن است بتوان ابزارهای بازخورد اداری ساده و خودکار را برای

تشویق اجرای آزمایش و استفاده کلی از نتایج توسعه داد. دانستن اینکه چه کسی باید آزمایش شود، چرا، چگونه می‌توان از نتایج بالینی استفاده کرد و هزینه‌های نسبی (یا صرفه جویی) برای در نظر گرفتن تمام نقاط از طرف سیستم تصمیم‌گیری ممکن است تفسیر دقیق‌تر و عمل گرایانه‌تری از ارزش آزمایشات فارماکوژنومیک در عمل را ممکن سازد. با انجام این کار ممکن است تفاوت هزینه‌ها روشن شود و ADR، بستری شدن مجدد، مرگ و یا سایر نتایج نامطلوب کاهش یابد.

نتیجه

این مطالعه نشان داد که آزمایش فارماکوژنومیک در سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی پرداخت کنندگان عمومی، حتی در مورد ذی نفعان استفاده کننده از داروها با اطلاعات برچسب دار با نشان دهنده مزایای احتمالی چنین آزمایشاتی، نسبتاً غیر معمول است. علی رغم ظهور برخی از متغیرهای پیش بینی کننده از نظر افزایش احتمال انجام آزمایش، نرخ پایه استفاده و الگوی نتایج به اندازه کافی برای انتساب تفاوتها به دلایل خاص کافی نبود. تحقیقات بیشتری متمرکز بر اندازه‌گیری مستقیم آزمایش، پیگیری بیمار و تفسیر و استفاده از نتایج ممکن است بینش بیشتری در مورد ماهیت موانع اجرای آزمایش ژنتیک در به شکل کاربردی ارائه دهد.



جدول اول: آمار جمعیتی دسته می‌سی سی پی Medicaid

دسته کلی			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n=۳۳۰۱۱	n=۱۵۲۵	
۰.۰۰۴۴			نژاد، n %
	(۵۳.۱) ۱۷۵۴۰	(۵۰.۳) ۷۶۷	سیاهپوست
	(۳۹.۸) ۱۳,۱۴۰	(۴۳.۸) ۶۶۸	سفیدپوست
	(۷.۱) ۲۳۳۱	(۵.۹) ۹۰	سایر
<۰.۰۰۰۱			جنسیت n %
	(۳۴.۲) ۱۱,۲۹۹	(۱۵.۸) ۲۴۱	مرد
	(۶۵.۸) ۲۱,۷۱۲	(۸۴.۲) ۱۲۸۴	زن
<۰.۰۰۰۱	(۱۷.۹) ۲۵.۸	(۱۴.۸) ۳۶.۳	سن، میانگین (SD)
<۰.۰۰۰۱	(۴.۱) ۱.۳۴	(۶.۳) ۲.۲۳	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser
دسته نهایی با مقایسه شونده‌های یکسان			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n=۱۴۵۳	n=۱۴۵۳	
۰.۰۰۹۸			نژاد، n %
	(۵۵.۱) ۸۰۰	(۵۰.۱) ۷۲۸	سیاهپوست
	(۳۸.۹) ۵۶۵	(۴۴.۲) ۶۴۲	سفیدپوست
	(۶.۱) ۸۸	(۵.۷) ۸۳	سایر
<۰.۰۰۰۱			جنسیت n %
	(۲۷.۳) ۳۹۷	(۱۵.۴) ۲۲۴	مرد
	(۷۲.۷) ۱۰۵۶	(۸۴.۶) ۱۲۲۹	زن
<۰.۰۰۰۱	(۱۷.۰) ۳۱.۸	(۱۴.۶) ۳۶.۱	سن، میانگین (SD)
-	(۵.۳) ۱.۷۲	(۵.۳) ۱.۷۲	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser

جدول ۲: میانگین هزینه می‌سی سی پی Medicaid به ازای هر نفر در هر ماه (PMPM)

p-value	بدون آزمایش ژنتیک		با آزمایش ژنتیک		دسته
	CI ۹۵%	هزینه PMPM	CI ۹۵%	هزینه PMPM	
<۰.۰۰۰۱	۸۴۰-۷۳۹	(n = ۱۴۵۳) ۷۸۸	۸۶۷-۹۹۲	(n = ۱۴۵۳) ۹۲۷	کل نمونه
<۰.۰۰۰۱	۷۳۷-۸۵۹	(n = ۱۱۲۳) ۷۹۶	۸۶۸-۱۰۲۰	(n = ۱۱۲۳) ۹۴۱	آزمایش کنشی
<۰.۰۰۰۱	۶۷۹-۸۴۳	(n = ۳۳۰) ۷۵۷	۷۸۶-۹۹۰	(n = ۳۳۰) ۸۸۳	آزمایش واکنشی
تفاوت بین زیرگروه‌های آزمایش کنشی و واکنشی قابل ملاحظه بود $p < ۰.۰۰۰۱$					

جدول ۳: نرخ آزمایش ژنتیک با کاربرد درمانی مشخص شده توسط FDA

درصد افراد دریافت کننده آزمایش ژنتیک	Medicare تعداد افراد دریافت کننده نسخه	درصد افراد دریافت کننده آزمایش ژنتیک	تعداد افراد دریافت کننده نسخه	Medicaid حوزه درمانی
۱۰.۱	۹۲۹۵	۵.۲	۶۳۸۷	بیپوشی
۹.۹	۴۸۷۱	۵.۴	۱۵۴۱	کاردیولوژی
۴۰.۰	۵	N/A	۰	دندان پزشکی
۱۶.۷	۱۸	۵.۰	۲۰	درماتولوژی
۹.۱	۱۶۶۲	۶.۴	۳۸۹	غدد درون ریز
۱۰.۶	۷۹۵۸	۲.۹	۱۴,۲۷۲	گوارش
N/A	۰	۹.۱	۱۱	زنان و زایمان
۱۳.۲	۵۹۳	۷.۱	۱۵۵	هماتولوژی
۱۱.۶	۳۴۴۳	۷.۹	۲۶۲۲	بیماری های عفونی
۹.۱	۳۷۹۹	۳.۶	۲۱۹۴	عصب شناسی
۴۰.۰	۳۱۰	۳۶.۴	۴۴	انکولوژی
۱۰.۲	۳۴۷۷	۵.۲	۶۴۷۹	روانپزشکی
۱۴.۳	۱۴	۰.۰	۱۳	بیماری های ریوی
۱۱.۸	۷۱۲	۱۴.۵	۶۹	روماتولوژی
۹.۱	۱۶۳۱	۵.۸	۲۲۴	اورولوژی

جدول ۴: آمار جمعیتی دسته Medicare

دسته کلی			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n=۳۳۸۲۸	n=۳۶۹۰	
۰.۱۳۹۶			نژاد، n %
	۷۹۰۶ (۲۳.۴)	۸۷۰ (۲۲.۰)	سیاهپوست
	۲۵,۴۹۷ (۷۵.۴)	۳۰۳۸ (۷۶.۷)	سفیدپوست
	۴۲۵ (۱.۳)	۵۲ (۱.۳)	سایر
<۰.۰۰۰۱			جنسیت n %
	۱۱,۲۹۳ (۳۳.۴)	۱۰۸۵ (۲۷.۴)	مرد
	۲۲,۵۳۵ (۶۶.۶)	۲۸۷۵ (۷۲.۶)	زن
			پارانه کم درآمد
	۱۲,۳۵۷ (۳۶.۵)	۱۴۵۱ (۳۶.۶)	بله
	۲۱,۴۷۱ (۶۳.۵)	۲۵۰۹ (۶۳.۴)	خیر
<۰.۰۰۰۱	۷۵.۹ (۷.۴)	۷۵.۰ (۶.۸)	سن، میانگین (SD)
<۰.۰۰۰۱	۳.۲۳ (۲.۶)	۴.۱۹ (۲.۸)	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser



دسته نهایی با مقایسه شونده‌های یکسان			
P-value	بدون آزمایش ژنتیک	با آزمایش ژنتیک	
	n = ۳۸۵۱	n = ۳۸۵۱	
			نژاد، n %
	۹۵۲ (۲۴.۷)	۸۴۰ (۲۱.۸)	سیاهپوست
	۲۸۵۲ (۷۴.۱)	۲۹۵۹ (۷۶.۸)	سفیدپوست
	۴۷ (۱.۲)	۵۲ (۱.۴)	سایر
			جنسیت n %
	۱۲۲۵ (۳۱.۸)	۱۰۵۵ (۲۷.۴)	مرد
	۲۶۲۶ (۶۸.۲)	۲۷۹۶ (۷۲.۶)	زن
			یارانه کم درآمد
	۱۴۹۲ (۳۸.۷۴)	۱۴۰۹ (۳۶.۵۹)	بله
	۲۳۵۹ (۶۱.۲۶)	۲۴۴۲ (۶۳.۴۱)	خیر
	۷۶.۳ (۷.۵)	۷۵.۰ (۶.۸)	سن، میانگین (SD)
	۴.۱۱ (۲.۷)	۴.۱۱ (۲.۷)	میانگین امتیاز (SD) Elixhauser

جدول ۵:

p-value	بدون آزمایش ژنتیک		با آزمایش ژنتیک		دسته
	CI ۹۵%	هزینه PMPM	CI ۹۵%	هزینه PMPM	
<۰.۰۰۰۱	۱۲۲۶-۱۴۴۵	(n = ۳۸۵۱) ۱۳۳۱	۱۵۰۷-۱۷۷۸	(n = ۳۸۵۱) ۱۶۳۷	کل نمونه
<۰.۰۰۰۱	۱۱۶۶-۱۴۲۵	(n = ۲۸۱۴) ۱۲۸۹	۱۴۳۲-۱۷۴۷	(n = ۲۸۱۴) ۱۵۸۲	آزمایش کنشی
<۰.۰۰۰۱	۱۲۱۸-۱۶۲۰	(n = ۱۰۳۷) ۱۴۰۵	۱۵۰۹-۲۰۱۹	(n = ۱۰۳۷) ۱۷۴۶	آزمایش واکنشی
تفاوت بین زیرگروه‌های آزمایش کنشی و واکنشی قابل ملاحظه بود $p < ۰.۰۰۰۱$					

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00211-1>