



ارزیابی اقتصادی در فارماکوژنومیک روانپزشکی: یک مرور سیستماتیک

معرفی

اختلالات روانی به عنوان یک چالش مهم بهداشت عمومی شناخته می شود و حدود ۱۰.۷ درصد از جمعیت جهان را تحت تأثیر قرار می دهد، به طوری که در سال ۲۰۱۷، ۷۹۲ میلیون نفر دارای حداقل یک بیماری روانی بودند. سازمان بهداشت جهانی اختلالات روانی را به عنوان علت اصلی بیماری نام برده است. و ناتوانی در سطح جهانی اختلالات روانی شامل شرایط مختلفی است که ممکن است از نظر شدت متفاوت باشد و از خفیف تا متوسط تا شدید متغیر است. این شرایط شامل افسردگی، اختلالات اضطرابی، اختلال دوقطبی، اسکیزوفرنی و اختلال مصرف مواد است. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیک مرگ و میر مرتبط با اختلالات روانی را بررسی کرده اند. علیرغم تفاوت میزان مرگ و میر بین چندین مطالعه، اکثر مقالات تحقیقاتی نشان داده اند که افراد دارای شرایط روانی شدید به طور متوسط امید به زندگی کمتری نسبت به مردم عادی دارند.

با توجه به شیوع مسائل مربوط به سلامت روان، تعجب آور نیست که بار مالی زیادی برای جوامع وجود دارد. به طور دقیق تر، اختلالات روانی میلیاردها دلار آمریکا را از نظر هزینه های بهداشتی و همچنین از دست دادن بهره وری و تعداد زیادی از هزینه های مستقیم و غیر مستقیم جهانی به کشورهای توسعه یافته با سیستم های بهداشتی مستقر تحمیل می کند. با آمدن به کشورهای اتحادیه اروپا با سیستم های بهداشتی پیشرفته، هزینه های اقتصادی مربوط به بیماری های روانی در سال ۲۰۱۰، ۷۹۸ میلیارد یورو بود، پیش بینی می شود که این هزینه ها تا سال ۲۰۳۰ دو برابر شود.



فاطمه محمدی پور^۱

۱- کارشناسی بیوتکنولوژی، دانشگاه الزهراء، تهران، ایران
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن



قبلاً منتشر شده اهمیت PGx روانپزشکی را ارزیابی کرده‌اند، اما تنها پنج ژن (CYP2C9، CYP2C19، CYP2D6، HLAB*۱۵: ۰۲ و HLA-A*۳۱: ۰۱) از نظر بالینی قابل استفاده هستند، که به ترتیب توسط CPIC، گروه کاری داروسازی هلندی و توسط یک گروه متخصص مشتق از انجمن بین المللی ژنتیک روانپزشکی گزارش شده است.

بدون تردید، اغلب مسائل در اغلب مطالعات ارزیابی اقتصادی، در مورد جمع آوری هزینه در برخی از مطالعات PGx در زمینه ارزیابی اقتصادی در پزشکی شخصی وجود دارد. اول، هیچ گونه تعرفه ملی برای آزمایش‌های ژنتیکی مورد استفاده برای ژنوتیپ برای انواع موثر بر متابولیسم و انتقال دارو وجود ندارد، که به طور مستقیم بر خطر ایجاد واکنش‌های جانبی دارویی برای روانپزشکی و سایر داروها تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، اغلب فقدان هزینه و یا داده‌های مفید برای ایجاد نتایج ارزیابی اقتصادی وجود دارد. در اکثر مطالعات ارزیابی اقتصادی در PGx، فقط برخی از هزینه‌های مستقیم در نظر گرفته می‌شود و هیچ هزینه غیر مستقیم دیگری که نمایانگر دیدگاه جامعه باشد، در نظر گرفته نمی‌شود. برای این منظور، مهم است که روشن شود که مطالعات موثر بر هزینه، سال (های) اضافی زندگی (های) به دست آمده را ارزیابی می‌کند یا عوامل واسطه‌ای، مانند بقای بدون پیشرفت را ارزیابی می‌کند. هرچند که از نظر هزینه و سودمندی، کیفیت زندگی بیمار را از سال (های) به دست آمده (یعنی QALY) ارزیابی می‌کنید.

یکی از جنبه‌های اجرای موفق PGx در روانپزشکی در ارزیابی مقرون به صرفه بودن و مقرون به صرفه بودن تست‌های PGx برای برخی از داروهای ضد افسردگی یا ضد روان پریشی، و همچنین آنالیز هزینه‌های چنین مواردی رویکردها تا زمان ارائه این مطالعه، اطلاعات کافی و ناسازگار در مورد مقرون به صرفه بودن اثربخشی ژنوتیپ‌های معمول برای روش‌های درمانی ضد افسردگی یا ضد روان پریشی وجود نداشت. در اینجا، یک مرور سیستماتیک - با پیروی از یک روش استاندارد- انجام شد تا نشان داده شود که آیا آزمایش فارماکوژنتیک، به عنوان یک استراتژی درمانی جایگزین در روانپزشکی، می‌تواند یک روش مقرون به صرفه در مقایسه با دستورالعمل‌های استاندارد درمانی باشد.

علاوه بر این، چندین مطالعه نشان داده است که بیماران مبتلا به اختلالات روانی به اولین آزمایش دارویی خود پاسخ موثر نمی‌دهند. به طور خاص، نسبت بیمارانی که به داروهای خود پاسخ نمی‌دهند بین ۳۰ تا ۵۰ درصد است. مدت زمان طولانی علائم روانپزشکی اغلب با عوارض جانبی شایع و بالقوه بسیار شدید همراه است، و در نتیجه، هزینه‌های پزشکی افزایش می‌یابد و پایداری به درمان کاهش می‌یابد و بنابراین احتمال بهبودی وجود دارد. به خوبی مستند شده است که تنوع ژنتیکی می‌تواند عامل بسیاری از ناسازگاری در پاسخ به دارو باشد. فارماکوژنومیکس (PGx) یک رشته در حال ظهور است که به طور قابل توجهی پیآمدهای سلامتی را بهبود می‌بخشد. این امر می‌تواند با کاهش هزینه‌های سلامتی با استفاده از دارودرمانی به ترکیب ژنتیکی افراد یا ارائه یک رویکرد شخصی با پیش بینی واکنش دارو و همچنین کاهش خطر عوارض جانبی دارو، محقق شود. اگرچه کاربرد تست‌های PGx در زمینه‌های مختلف بالینی مانند سرطان‌شناسی، قلب و بیماری‌های عفونی ثابت شده است، اما اخیراً محققان به استفاده از PGx در روانپزشکی علاقه‌مند شده‌اند. چندین مطالعه همچنین بر خلاصه توصیه‌ها و دستورالعمل‌ها برای داروهای ضد افسردگی و داروهای ضد روان پریشی تمرکز کرده‌اند. سازمان‌ها (اداره غذا و دارو (FDA) و آژانس پزشکی اروپا (EMA)) یا توسط کنسرسیوم‌های تحقیقاتی (یعنی کنسرسیوم پیاده‌سازی فارماکوژنتیک بالینی (CPIC) یا گروه کاری داروسازی هلندی (DPWG))، که البته به آرامی، در حال اجرا و بازپرداخت است. تمرین بالینی آزمایش ژنتیکی برای چنین تغییراتی می‌تواند به شناسایی بیمارانی که بیشتر به روان گردان پاسخ می‌دهند و هر کدام با عوارض جانبی روبرو هستند، کمک کند. استفاده از چنین اطلاعاتی در روانپزشکی می‌تواند اولین قدم در جهت انتخاب درمان مناسب و موثر باشد. اکثر ترکیبات ضد افسردگی و ضد روان پریشی توسط آنزیم‌های CYP2C19، CYP2D6 و CYP3A4 متابولیزه می‌شوند که بیشتر در کبد بیان می‌شوند. از آنجا که ارتباط قوی بین انواع ژنومی و فعالیت آنزیمی CYP2D6 و CYP2C19 گزارش شده است، آنالیز تغییرات ژنومی برای این دو آنزیم تمرکز اولیه برای پیاده‌سازی بالینی PGx روانپزشکی بوده است. اگرچه بسیاری از مطالعات

مواد و روش ها سوالات و استراتژی

بررسی سیستماتیک حاضر با هدف بررسی موارد زیر انجام شد: (۱) آیا گزارشات مقرون به صرفه بودن هزینه ها را نشان می دهد و آیا داده های موجود از چنان کیفیتی برخوردار است که از استفاده از PGx پشتیبانی کند. (۲) آیا کاربرد PGx در روانپزشکی مقرون به صرفه است. PGx در روانپزشکی مقرون به صرفه است. یک نمودار کلی از رویکرد مرور سیستماتیک در شکل ۱ نشان داده شده است. یک جستجوی گسترده در ادبیات PubMed، Scopus و Google Scholar در آگوست ۲۰۲۰ انجام شد. جستجوهای با استفاده از عبارت های pharmacogenomics، cost-effectiveness، cost-utility و psychiatry انجام شد. این عبارات مورد جستجو با اصطلاحات مورد استفاده در بررسی های سیستماتیک قبلی مطابقت داشت. استنادهای اضافی از جستجوی دستی، فهرست های مرجع و مشورت با متخصصان در زمینه ارزیابی اقتصادی بازیابی شد. برای بازیابی مقالات منتشر نشده یا مداوم در مورد PGx برای اختلالات روانپزشکی، ما چندین منبع پایگاه داده از جمله سازمان های حرفه ای روانپزشکی، گزارش های دولتی، مقالات کنفرانس، ردیابی مرجع و Google را جستجو کردیم. در مجموع، ۱۱۵۹ مقاله از پرسش و پاسخ ادبیات ما به دست آمد.

انتخاب مطالعه

معیارهای اصلی برای انتخاب مقالات عبارت بودند از (الف) بزرگسالان (۱۸ تا ۶۵ سال) مبتلا به بیماری های روانی، (ب) مقاله های نگارش شده، داوری شده به زبان انگلیسی، (ج) شامل آزمایش PGx در مطالعه، (د) ژن های مرتبط با متابولیسم داروهای روانپزشکی، (ه) ارزیابی کاربرد بالینی PGx روانپزشکی مانند بهبودی، پاسخ، کیفیت زندگی، ظرفیت عملکردی، عوارض جانبی دارویی، تحمل عمومی، (و) شامل داده های هزینه و ارزیابی نتایج اقتصادی. اگر ۵ مورد از ۶ معیار برآورده شده باشد، مقالات برای ارزیابی بیشتر نگهداری می شوند. ما بررسی سیستماتیک خود را با استفاده از معیارهای استاندارد مطابق PRISMA انجام دادیم. ما ابتدا مقالات را بر اساس عنوان آن ها غربال کردیم و اگر عنوان به

اندازه کافی اطلاعات به همراه نداشت، چکیده ها با دقت آنالیز شدند. از طریق این فرایند، محققان ارزیابی کردند که کدام مطالعه با معیارهای از پیش تعیین شده مطابقت دارد و باید در آنالیز گنجانده شود و کدام مقاله باید حذف شود. متعاقباً، محققان در مطالعاتی که معیارهای از پیش تعیین شده را دارا بودند، آنالیز کامل متن کامل را انجام دادند و ارزیابی کردند که کدام مقاله باید برای آنالیز بیشتر گنجانده شود. همه اختلافات به طور کامل مورد بحث قرار گرفت و با اجماع حل شد.

معیارهای رایج حذف شامل: نوع آزمایش ژنتیکی با PGx ارتباط نداشت. وضعیت مورد بررسی مربوط به روانپزشکی یا استفاده از داروهای دیگر به جز داروهای ضد افسردگی و داروهای ضد روان پریشی نبود. هیچ ارزیابی اقتصادی وجود نداشت؛ و گزارش ها مورد بررسی همتا قرار نگرفتند.

استخراج داده ها

در ادامه مرحله قبل، داده های زیر از مقالات استخراج شد: نوع مقاله، سال انتشار، طرح مطالعه، ویژگی های نمونه، ژن (های) مورد آزمایش PGx، هزینه های مربوط به آزمون PGx، ترکیب دارویی تحت تأثیر و ریسک ژنتیکی، نوع ارزیابی اقتصادی، نوع آنالیز حساسیت (جاده ای، چند راهه، احتمالی)، افق زمانی و ضریب تنزیل، اندازه گیری پیامدهای اصلی، اعتبار تحلیلی آزمون PGx، آستانه مقرون به صرفه بودن، کشوری که مطالعه انجام شد؛ برای تفسیر مفاهیم یافته های اصلی هر مقاله، ما بخش های نتیجه گیری، بحث و محدودیت ها را آنالیز کردیم، بنابراین هدف این بود که یافته های کلیدی هر مطالعه ارزیابی شده را به دقت ترسیم کنیم.

کیفیت ارزیابی گزارش

برای ارزیابی کیفیت همه مطالعات گنجانده شده، از ابزار کیفیت مطالعات اقتصادی سلامت (QHEs) استفاده کردیم که نشان دهنده یک سیستم درجه بندی وزنی است که کیفیت هر مطالعه را بر اساس اینکه آیا محتوای مطالعه نیازهای خاصی را برآورده می کند، ارزیابی می کند. QHEs برای امکان مقایسه نتایج حاضر و ارتباط آنها با سایر بررسی های سیستماتیک انجام شده در همان حوزه علمی استفاده شد. طبق چک لیست QHEs،



تجویز شده در اکثر مطالعات ($N = 10$) به وضوح بیان نشده است. تعداد باقی مانده از مطالعات مورد ارزیابی، اثر PGx را با طرح‌های درمانی زیر ارزیابی می‌کند: کلوزاپین ($N=2$)، ریسپردون ($N=1$)، سیتالوپرام با بوپروپیون ($N=2$)، نورتریپتیلین با ترانیل سایپرومین ($N=1$) و یک «کوکتل» از ترکیبات مختلف ضد افسردگی ($N=2$). اکثر مطالعات ($N=12$) یا آزمایش ژنتیکی موجود در بازار و یا مجموعه‌ای از ژن‌های متعدد را مورد بررسی قرار داده‌اند و نتایج PGx برای انتخاب دارو در بیماران مبتلا به اختلالات روانی (جدول ۲) استفاده می‌شود را گزارش دادند. باید توجه کرد که پانل GeneSight و پانل NeuroIDgenetix اطلاعاتی در مورد ژن‌های مورد آزمایش ارائه کردند، اگرچه این اطلاعات برای آزمایش IDgenetix قابل ارزیابی نیستند. بقیه مطالعات، تغییرات ژنتیکی را در یک فارماکوژن با قابلیت درمان بالینی (در اکثر موارد CYP2D6 یا CYP2C19) ارزیابی کردند. ۶۶.۶۶ درصد از مطالعات ($N = 12$) بر اجرای پیشگیرانه PGx متمرکز بودند، در حالی که تنها ۱۱.۱ درصد از مطالعات بر اجرای PGx پس از درمان برنامه ریزی شده تمرکز داشتند. تعداد باقی مانده از مطالعات هیچ بیانی واضح از رویکرد زمان بندی آزمون در طول دوره تحصیل مورد استفاده قرار نگرفت. منبع تامین مالی برای ۹ مطالعه گزارش شده است که بین سازمان‌های دولتی، خصوصی و غیر انتفاعی متفاوت است. دو مطالعه گزارش دادند که نویسندگان هیچ گونه مالی دریافت نکرده‌اند، در حالی که هفت مطالعه هیچ گونه جزئیاتی در مورد منابع مالی آنها ارائه نکرده‌اند.

مطالعات بر اساس شانزده عنصر از جمله ویژگی‌های مطالعه (اطلاعات مربوط به بودجه، زیر گروه‌های بیمار، افق زمانی)، طراحی مطالعه (برآورد متغیر، چشم انداز)، یافته‌ها، نتیجه‌گیری و بحث (تحلیل حساسیت، قابلیت اطمینان هزینه‌ها و نتایج، مدل اقتصادی، ارزیابی سوگیری، محدودیت‌ها و توصیه‌های آینده) مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. چک لیست QHES می‌تواند نمره‌ای بین ۰ تا ۱۰۰ ایجاد کند، در حالی که نمره ۷۵ و بیشتر دارای بالاترین کیفیت است (جدول تکمیلی ۱). سه داور کیفیت همه مطالعات موجود را به طور مستقل ارزیابی کردند، هنگامی که نتایج متفاوت بود ($N = 3$)، اجماع از طریق بحث توسط همه نویسندگان حاصل شد.

نتایج

خلاصه‌ای از ویژگی‌های کلی مطالعه اکثر مطالعات ما در دهه گذشته منتشر شد، در حالی که فقط دو مطالعه قبل از این دوره منتشر شد. بیماران آمریکایی بیشترین جمعیت را هدف قرار داده بودند، همچنین نماینده‌هایی از اروپا در بین نمونه‌های ما حضور داشتند که شامل مطالعات هلند، ایتالیا، انگلستان و دانمارک بود (جدول ۱). شایع‌ترین شرایط روانپزشکی مورد مطالعه اختلال افسردگی اساسی و اسکیزوفرنی بود که به ترتیب ۸۹.۸۸٪ و ۲۲.۲٪ (۴ نفر) از مطالعات را شامل می‌شد. مطالعات باقی مانده انواع اختلالات روانی و افسردگی را اغلب به عنوان بیماری همراه با اضطراب مورد بررسی قرار داد (جدول ۱ و ۲). اطلاعات مربوط به درمان ضد روانپریشی یا ضد افسردگی





جدول ۱. جزئیات اساسی جمعیت شناختی که هر مطالعه گنجانده شده در مرور حاضر را توصیف می کند، مانند بیماری، نوع گروه، محدوده سنی، کشور مبدأ، زمان آزمایش و طرح مطالعه.

مطالعه	طراحی مطالعه	بیماری	محدوده سنی بیمار	کشور	نوع دارو	زمان آزمایش (پس از طرح درمان، پس از شروع درمان، پیشگیرانه، بدون اظهار نظر)
Perlis et al.	CEA	SCZ	<۶۰	آمریکا	کلوزاپین	بیانیه ای وجود ندارد
Rejon-Parrilla et al.	CEA	SCZ	<۶۰	انگلیس	ریسپریدون	قبل از درمان
Hornberger et al.	CEA	MDD	<۶۰	ذکر نشده	n/a	بیانیه ای وجود ندارد
Olgiati et al.	CUA	MDD	۱۸-۶۵	کشورهای اروپایی	بوپروپیون، سیتالوپرام	قبل از درمان
Sluiter et al.	CUA	MDD	۱۸≤	ذکر نشده	فلوکستین، سیتالوپرام، ونلافاکسین، میرتازاپین، آمی تریپتیلین، نورتریپتیلین	قبل از درمان
Groessler et al.	CEA	MDD	<۶۰	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Girardin et al.	CEA	SCZ	مشخص نشده است	آمریکا	کلوزاپین	قبل از درمان
Perlis et al.	CEA	MDD	<۶۰	آمریکا	بوپروپیون، نورتریپتیلین، ونلافاکسین، سیتالوپرام، میرتازاپین	قبل از درمان
Berm et al.	CEA	MDD	>۶۰	هلند	نورتریپتیلین، ترانیل سیکرومین	قبل از درمان
Serretti et al.	CUA	MDD	<۶۰	ایتالیا	بوپروپیون، سیتالوپرام	قبل از درمان
Najafzadeh et al.	CEA	Dep and Anx.	<۶۰	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Herbild et al.	CA	SCZ	>۱۸	دانمارک	n/a	قبل از درمان
Winner et al.	CA	Psy diseases	<۶۰	آمریکا	n/a	پس از انجام برنامه درمانی
Brown et al.	CA	Psy diseases	<۶۰	آمریکا	n/a	پس از انجام برنامه درمانی
Maciel et al.	CA	Dep and Anx	<۶۰	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Fagerness et al.	CA	Psy diseases	مشخص نشده است	آمریکا	n/a	قبل از درمان
Benitez et al.	CA	Psy diseases	>۱۸	آمریکا	n/a	بیانیه ای وجود ندارد
Winner et al.	CA	Dep and Anx	ذکر نشده است	آمریکا	n/a	بیانیه ای وجود ندارد



جدول ۲. خلاصه یافته‌های اصلی هر مطالعه ارزیابی اقتصادی در زمینه فارماکوژنومیک روانپزشکی

مطالعه	بیماری	آزمایش PGx	نتیجه بالینی	نتیجه
Perlis et al.	SCZ	آزمایش ژنتیکی احتمالی برای پاسخ بهینه کلوزاپین	عود و/یا احتمال پاسخ پس از درمان با کلوزاپین	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Rejon-Parrilla et al.	SCZ	CYP2D6	احتمال ADE به دلیل درمان با ریسپریدون	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Hornberger et al.	MDD	CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, HTR2A و SLC6A4	پاسخ درمانی و میزان مرگ و میر	PGx به طور معمول بر درمان تسلط دارد و باعث صرفه جویی در هزینه می‌شود
Olgiati et al.	MDD	5-HTTLPR	احتمال بهبودی، عدم بهبودی و ترک تحصیل	مقرون به صرفه در کشورهای با درآمد بالا
Sluiter et al.	MDD	CYP2D6	وقوع ADE	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Groessl et al.	MDD	IDgenetix	میزان واکنش و میزان مرگ و میر	صرفه جویی در هزینه، مقرون به صرفه و غالب
Girardin et al.	SCZ	HLA-DBQ\HLA-B	پاسخ کلوزاپین	مقرون به صرفه
Perlis et al.	MDD	(SNP) در ژن گیرنده سروتونین 2A (HTR2A)	مرگ و میر، عود و میزان بهبودی	به احتمال زیاد بر اساس WTP مقرون به صرفه خواهد بود
Berm et al.	MDD	CYP2D6	وقوع ADR و اثربخشی درمان با نورتریپتیلین یا ترانسیل پرومین	مقرون به صرفه نیست
Serretti et al.	MDD	5-HTTLPR	میزان بهبودی و تأخیر در پاسخ به داروهای ضد افسردگی	مقرون به صرفه
Najafzadeh et al.	Dep and Anx.	IDgenetix	میزان بهبود و پاسخ	مقرون به صرفه و صرفه جویی در هزینه
Herbild et al.	SCZ	CYP2D6, CYP2C19	-	صرفه جویی در هزینه
Winner et al.	Psy diseases	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 و CYP1A2, HTR2A و SLC6A4	پایبندی به استاندارد مراقبت	صرفه جویی در هزینه
Brown et al.	Psy diseases	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 و CYP1A2, HTR2A و SLC6A4	-	صرفه جویی در هزینه
Maciel et al.	Dep and Anx	آزمایش ژنتیکی، COMT، NeuroIDgenetix: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, HTR2A, MTHFR, SLC6A4	نرخ پاسخ یا بهبودی	صرفه جویی در هزینه
Fagerness et al.	Psy diseases	CYP2D6, CYP2C19, SLC6A4, CACNA1C, DRD2, COMT, MTHFR	پایبندی به دارو	
Benitez et al.	Psy diseases	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 و CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 HTR2A و SLC6A4	-	صرفه جویی در هزینه
Winner et al.	Dep and Anx	پانل GeneSight: CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 و CYP2C9, CYP2B6, CYP3A4 HTR2A و SLC6A4	ویزیت‌های مراقبت‌های بهداشتی	افزایش استفاده از مراقبت‌های بهداشتی و صرفه جویی بالقوه در هزینه‌ها

خلاصه راهبردهای مطالعه

در مورد استراتژی مطالعه، شش مورد از ۱۸ مطالعه به عنوان مطالعات ارزیابی اقتصادی طبقه بندی شده بودند که داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده ($N = 1$) یا مطالعات مشاهده‌ای ($N = 5$) را جمع آوری می‌کردند. بقیه مطالعات ($N = 12$) از گروه‌های فرضی استفاده کردند که مدل آن از پیش تخمین زده شده از ادبیات، پایگاه داده‌ها و ثبت نام‌ها یا مطالعات بالینی قبلاً منتشر شده استفاده شده است. شایان ذکر است که حتی برای کارآزمایی‌های تصادفی کنترل شده یا مطالعات مشاهده‌ای، می‌توان نوع مشخصی از داده‌ها را از ادبیات یا ثبت نام‌ها یا پایگاه‌های داده تهیه کرد. علاوه بر این، هشت مطالعه از منظر جامعه، چهار مطالعه از منظر سیستم مراقبت‌های بهداشتی و پنج مطالعه از منظر پرداخت کنندگان شخص ثالث انجام شده است. افق‌های زمانی مورد استفاده در مطالعات ارزیابی اقتصادی گوناگون بسیار متنوع بودند: حدود ۱۱.۱٪ از مدل‌های مادام‌العمر، ۲۷.۷٪ از افق ۱ ساله، ۳۳.۳٪ از افق ۲ تا ۱۰ سال استفاده کردند، در حالی که افق <۱ سال هریک ۲۷.۷٪ از کل را شامل می‌شد. افق‌های زمانی ۴۴.۴ درصد از مطالعات به عنوان مطالعات مقرون به صرفه، ۱۶.۶ درصد به عنوان سودمند در نظر گرفته شد، در حالی که هفت مطالعه به عنوان مطالعات تحلیل هزینه گزارش شد (جدول ۱).

اکثر مطالعات شامل هزینه‌هایی هستند که به عنوان هزینه‌های پزشکی مستقیم مشخص می‌شوند در حالی که مطالعات پنجگانه هزینه‌های پزشکی مستقیم و غیر مستقیم را اندازه‌گیری می‌کردند. در مورد اندازه‌گیری پیامدهای اثربخشی، یازده مطالعه گزارش کردند که کیفیت زندگی سال‌ها تعدیل شده است، هفته‌های زندگی با کیفیت تنظیم شده است، یک مطالعه میزان پابندی بیماران را گزارش کرده است، در حالی که پنج مطالعه هیچ اندازه‌گیری نتیجه اثر را گزارش نکرده‌اند. بدین منظور، ۱۱ مطالعه با برآورد نسبت موثر بر هزینه بیشتر و در یک نمونه امید به زندگی، نتیجه کمی از آنالیز اثربخشی هزینه خود را ارائه کردند، در حالی که پنج مطالعه برآورد دقیقی از صرفه جویی پس از اجرای PGx در بیماری‌های روانپزشکی ارائه کردند. علاوه بر این، ۲ مطالعه همزمان، پذیرش، پاسخ، میزان پابندی و

هر گونه صرفه جویی احتمالی را مورد ارزیابی قرار دادند (جدول ۲).

یکی از مشاهدات مرور سیستماتیک حاضر در این واقعیت نهفته است که هشت مطالعه آستانه مقرون به صرفه بودن را در آنالیز خود پیاده‌سازی کردند، در حالی که ده مطالعه هیچ آستانه‌ای از آستانه تمایل به پرداخت ارائه ندادند. این را می‌توان با این واقعیت توضیح داد که این مطالعات به عنوان مطالعات آنالیز هزینه توصیف می‌شوند و بنابراین صرفه جویی در هزینه را به عنوان نتیجه اجرای بالینی PGx گزارش می‌دهند. با توجه به ارزیابی عدم قطعیت در پارامترهای مدل‌های ارزیابی اقتصادی آینده، سه مطالعه از حساسیت احتمالی استفاده کردند آنالیز برای کشف آستانه‌های مختلف تمایل به پرداخت، در حالی که چهار مطالعه آنالیز حساسیت قطعی یک طرفه را برای محاسبه عدم قطعیت در برآورد پارامترهای مدل انجام دادند.

به عنوان یک جنبه اضافی، تعداد مطالعاتی که از نظر مقرون به صرفه بودن و یا صرفه جویی در هزینه، تمایل به انجام آزمایش PGx نداشتند، نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. پنجاه درصد از مطالعات به این نتیجه رسیدند که تست PGx مقرون به صرفه است یا می‌تواند مقرون به صرفه باشد. ۳۸.۹ درصد از مطالعات گزارش داده‌اند که آزمایش PGx موجب صرفه جویی در هزینه می‌شود، در حالی که تنها یک مطالعه گزارش داده است که PGx مقرون به صرفه نیست.

کیفیت گزارش دهی

نمرات کیفیت با استفاده از ابزار QHES و در محدوده ۷۳ تا ۹۸ ارزیابی شد و میانگین نمره برای همه مطالعات ۸۷.۲ بود. چهار مطالعه نمره کامل بیش از ۹۰ را به دست آوردند، ۵ مطالعه اضافی که نمرات آنها بین ۸۰ تا ۸۹ بود. دو مطالعه نمره ۸۰ داشتند. همه ۱۱ مطالعه که تحت ارزیابی کیفیت قرار گرفتند هدف، دیدگاه آنالیز خود را به وضوح بیان کردند و همچنین عدم اطمینان را با استفاده از تحلیل حساسیت نشان دادند. علاوه بر این، برآورد ۱۰ مورد از ۱۱ مطالعه از آنالیز زیر گروهی بدست نیامده است، بنابراین معیار چهار را غیر قابل کاربرد و مرتبط می‌سازد. سایر معیارهای QHES که بسیار گزارش شده بود، معیارهای پیامد، نتایج بهداشتی



کاهش سوئیچ‌های دارویی و تعدیل مکرر دوز دارو، تا رسیدن به اثر بالینی مطلوب استفاده شود و در نتیجه هزینه دارو را کاهش دهد. علاوه بر این، PGx همچنین می‌تواند زمان بهبود بیماری را کاهش دهد، بنابراین طول مدت بستری شدن را کاهش می‌دهد، که بر هزینه‌های درمان بیمارستان تأثیر مثبت می‌گذارد. در نهایت، PGx بار بیماری و هزینه‌های مربوطه را کاهش می‌دهد، که شامل از دست دادن بهره وری، هم از نظر غیبت (غیبت از کار) و هم از نظر حضور (در محل کار اما کم بازده) است.

در روانپزشکی آزمایش PGx را می‌توان برای جفت CYP2C9- فنی توئین، برای برخی داروهای ضدافسردگی و یا داروهای ضد روان پریشی متابولیزه شده توسط CYP2C19 و یا CYP2D6 و همچنین برای HLA-A/B، کاربامازپین، اکسکاربازپین و تا حدی لاموترژین انجام داد. علاوه بر این، مهم است که توجه داشته باشید که مزایا به عنوان یک پیش بینی منفی مطرح می‌شوند، مانند افزایش خطر عدم پاسخگویی به وضعیت متابولیسم نامناسب همه CYPها، که شیوع آن تا ۱۰٪ برای CYP2D6 در اروپایی‌ها است و وضعیت متابولیسم نادرست HLA-A/B نیز برای اقلیتی عمدتاً آسیایی است. با توجه به فراوانی نسبتاً پایین وضعیت متابولیسم نامناسب CYP2D6، سوال اصلی در مقرون به صرفه بودن بالقوه ژنوتیپ قبل از مصرف هرگونه دارویی است، یا اینکه آیا ژنوتیپ باید بعد از شکست اولین دارو انجام شود.

علاوه بر این، در چندین مطالعه اقتصادی در PGx، هنگام مقایسه نتایج انواع مختلف ارزیابی‌های اقتصادی، اشکالاتی در روش شناختی وجود دارد. چندین مطالعه تنها شامل مقایسه هزینه‌ها بدون در نظر گرفتن داده‌های مفید برای اندازه‌گیری اثربخشی هستند. به این ترتیب، این مطالعات برای آنالیز اقتصادی کیفیت بیشتری دارند تا مطالعات مقرون به صرفه یا سودمند. به عنوان مثال، براون و همکاران از نظر صحت هزینه داروهای بیماران مبتلا به بیماری‌های روانی را ارزیابی کردند، در حالی که اولگیتی و همکاران، از نظر مقرون به صرفه بودن هزینه را نشان می‌دهند، احتمال داشتن مقدار ICER زیر آستانه تمایل به پرداخت توصیه شده را دارند و از این رو نتایج مفید را نیز اضافه می‌کنند.

معتبر و قابل اعتماد، نمایش مدل‌های اقتصادی به وضوح و شفافیت و گنجاندن توصیه‌های آینده بود. تعدیل ناچیز در سطح گزارش در مورد سه عنصر QUES مشاهده شد. به طور خاص، افق تحلیلی پنج مطالعه زمان کافی را برای اندازه‌گیری همه نتایج مرتبط و مهم نمی‌گذارد. علاوه بر این، ۴ مطالعه به طور واضح و صریح میزان سوگیری‌های احتمالی را مورد بحث قرار ندادند، در حالی که ۴ مطالعه گزارش ندادند که آیا از منابع مالی برای حمایت از پروژه‌های آنها استفاده شده است یا خیر. علاوه بر این، پژوهش‌های انجام شده جزئیات مربوط به ژن‌های موجود در آزمون GPG را ارائه نمی‌دهد، چهار مطالعه به صراحت بیان نکرده‌اند که داده‌های به دست آمده از ادبیات مربوط به محدوده سنی گزارش شده مطالعه، در حالی که نمره سه مطالعه به طور قابل توجهی با تولید ICER کاهش یافته است. بیش از یک میلیون بدون بحث کافی در مورد پیامدهای این یافته، در حالی که نتیجه‌گیری آنها (یعنی ممکن است مقرون به صرفه باشد) واقعیت را با توجه به سطح WTP در سراسر کشورها نشان نمی‌دهد. توصیف چارچوب QHES و تعداد مقالاتی که هر معیار را پذیرفته‌اند، در پایان بررسی سیستماتیک ما در یک جدول تکمیلی ارائه شده است.

بحث

PGx با توجه به شواهد، توصیه‌های موجود و هزینه‌های نسبتاً کم برای آزمایش ژنتیک، به طور مداوم به عنوان یک درمان استراتژیک حمایتی در زمینه‌های مختلف پزشکی در حال افزایش است. برای بیش از یک دهه، PGx روانپزشکی توجه خاصی را از نظر واکنش به دارو و اجتناب از عوارض جانبی دارویی جلب کرده است. با این حال، صرف نظر از مزایای بالینی، تنها چند مطالعه ارزیابی اقتصادی بر اثبات اینکه آیا PGx روانپزشکی تا به امروز مقرون به صرفه بوده است تمرکز داشته‌اند. این مقالات به پرداخت کنندگان در فرایند تصمیم‌گیری آن‌ها کمک می‌کند.

PGx می‌تواند به روش‌های مختلف در کاهش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی کمک کند. اول از همه، PGx عوارض جانبی دارویی را کاهش می‌دهد و متقابلاً هزینه‌های مربوط به درمان یا مدیریت این عوارض جانبی دارویی را کاهش می‌دهد. ثانیاً، PGx می‌تواند در

به کاهش بار بیماری، عود و روزهای بستری کمک کند. در یک مطالعه مشاهده‌ای گذشته نگر مشاهده شده توسط Fagerness و همکاران، نویسندگان پایبندی به درمان را با احتمال صرفه جویی در هزینه مقایسه کردند، بنابراین نشان می‌دهد که بیمارانی که تحت درمان با هدایت ژنوم قرار گرفته‌اند، می‌توانند میزان پایبندی به درمان را به میزان قابل توجهی افزایش دهند. تا آنجا که ما می‌دانیم، این اولین مطالعه‌ای است که با هدف مرور ادبیات موجود برای مطالعات مربوط به ارزیابی اقتصادی GPG در روانپزشکی انجام شده است. نه تنها مرور ادبیات ما دانش موجود در این زمینه را خلاصه می‌کند، بلکه مهمتر از همه، چندین اختلاف در مطالعات موجود را آشکار می‌کند، که می‌تواند در آینده اصلاح شود. توجه به این نکته نیز حائز اهمیت است که طی فرآیند غربالگری کامل مقاله، اطمینان حاصل کردیم که مقالاتی که این معیارهای با کیفیت بالا را داشته باشند برای تجزیه و تحلیل بیشتر باقی می‌مانند. به طور کلی، ما به این نتیجه رسیدیم که ارزیابی بیشتر مقرون به صرفه بودن آزمایش ژنتیکی و آزمایش پیشگیرانه PGx، به منظور اطلاع از سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی که قصد پیاده‌سازی PGx برای بهبود مراقبت‌های بیماری‌های روانی را دارند، ضروری است. این را می‌توان با استفاده از انواع مشابه ارزیابی اقتصادی، مانند تجزیه و تحلیل هزینه و مطلوبیت و کاهش عدم قطعیت در مورد اثربخشی روش‌های درمان دارویی روانپزشکی، به دست آورد. در نهایت، این رویکرد می‌تواند به بازپرداخت مداخلات درمانی تحت هدایت PGx در روانپزشکی کمک کند.

منبع:

<https://www.nature.com/articles/s41397-021-00249-1>

به عنوان مثال، در بررسی سیستماتیک ما، چند مطالعه با عنوان "می‌تواند مقرون به صرفه باشد یا ممکن است مقرون به صرفه باشد" را می‌توان به عنوان یک نتیجه بحث برانگیز مقرون به صرفه مورد بحث در مورد آستانه مقرون به صرفه انتخاب شده مشخص کرد. این امر می‌تواند به دلیل گنجاندن هزینه‌های مستقیم پزشکی یا به دلیل عدم قطعیت در داده‌ها، همانطور که در Sluiter و همکارانش توضیح داده شده است، توضیح داده شود. بنابراین، ارزیابی دقیق و در نظر گرفتن عوامل و پارامترها، که می‌تواند بر خصوصیات درمان تحت هدایت PGx به عنوان مقرون به صرفه تأثیر بگذارد، در اکثر مطالعات ارزیابی اقتصادی ضروری است.

مسئله دیگر این مطالعات دربرگیرنده افق‌های مختلف زمانی است. به عبارت دیگر، افق زمانی انتخاب شده ممکن است بر نتایج بالینی مشاهده شده منعکس شود ولی بر جنبه‌های اقتصادی درمان بیماری بی‌تأثیر باشد، بنابراین ارزیابی اقتصادی نمی‌تواند انجام شود. یک محدودیت اضافی در این واقعیت نهفته است که توصیه‌ها برای جفت‌های خاص ژن-دارویی برای مطالعات مختلف رعایت نشده است، اما روش‌های مختلف دارویی در برخی از مطالعات مورد ارزیابی به هم اضافه شده‌اند، بنابراین اهمیت PGx و ارتباط بالینی آن اغلب دشوار است. علاوه بر این، تعداد مشخصی از داروها از مطالعه حاضر به دست آمده است، که ارتباط PGx برای آن‌ها مشکوک است. به عنوان مثال، اطلاعات کمی از PGx برای کلوزاپین در دسترس است در حالی که بوپروپیون عمدتاً توسط آنزیم CYP2B6 متابولیزه می‌شود و اطلاعات کمی در مورد مفید بودن آزمایش ژنتیک در دسترس است. علاوه بر این، ترانیل سایپرومین و میرتازاپین از جمله ترکیبات دارویی هستند که اطلاعات کمی از PGx برای استفاده بیشتر در دسترس است.

PGx می‌تواند به افزایش پایبندی به درمان کمک کند، زیرا بیماران اغلب تمایلی به پایبندی به درمان ندارند در صورتی که این روش موثر نباشد و یا بدتر از آن با عوارض جانبی همراه باشد، که *nocebo* (تأثیر مضر بر سلامت ناشی از عوامل روانی یا روانی مانند انتظارات منفی از درمان یا پیش‌آگهی) نامیده می‌شود. از مطالعات حاضر می‌توان نتیجه گرفت که آزمایش PGx می‌تواند هزینه‌ها را با افزایش پایبندی به درمان کاهش دهد، که می‌تواند