

- espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2007;99(9):511-519.
3. **Dubinsky M, Rice A, Yarlas A, et al.** Systematic Literature Review: Ability of the IBDQ-32 to Detect Meaningful Change in Ulcerative Colitis Health Indicators. Inflamm Bowel Dis. 2024;30(11):2115-2126. doi:10.1093/ibd/izad282.
 4. **Zavala-Solares MR, Salazar-Salas L, Yamamoto-Furusho JK.** Validity and reliability of the health-related questionnaire IBDQ-32 in Mexican patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol. 2021;44(10):711-718. doi:10.1016/j.gastrohep.2021.03.002.
 5. **van der Eijk I, Stockbrügger R, Russel M.** Influence of quality of care on quality of life in inflammatory bowel disease (IBD): literature review and studies planned. European journal of internal medicine. 2000;11(4):228-234.
 6. **Ngô Gia Mạnh.** Nghiên cứu ứng dụng thang điểm mayo trong viêm loét đại trực tràng chảy máu. Hà Nội, Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.
 7. **Kornbluth A, Sachar DB, Gastroenterology PPACo.** Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG. 2010;105(3):501-523.
 8. **Panés J, Su C, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P.** Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. BMC gastroenterology. 2015;15:1-10.
 9. **Sainsbury A, Heatley R.** Psychosocial factors in the quality of life of patients with inflammatory bowel disease. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2005;21(5):499-508.

PHÂN TÍCH CHI PHÍ-HIỆU QUẢ CỦA CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG THẾ HỆ MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ THUYÊN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH VÀ PHÒNG NGỪA BIỂN CỐ TÁI PHÁT TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Thị Thu Thuỷ¹, Tô Huệ Nghi², Nguyễn Trần Như Ý¹, Võ Ngọc Yên Nhi^{1,2}, Trần Cát Đông²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (Venous thromboembolism-VTE) là nguyên nhân chính gây tử vong trong bệnh lý tim mạch, chỉ sau nhồi máu cơ tim cấp và đột quỵ. Hiện nay, nhóm thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (Novel oral anticoagulant-NOAC) đã được đưa vào sử dụng trong điều trị VTE và phòng ngừa biến cố tái phát. Tuy nhiên, giá thành của thuốc cao gây ra khó khăn cho người bệnh trong việc tiếp cận điều trị. **Phương pháp nghiên cứu:** Phân tích chi phí-hiệu quả sử dụng phương pháp mô hình hóa bằng mô hình Markov với dữ liệu thu thập từ các nghiên cứu (NC) lâm sàng, tổng quan y văn và tham vấn ý kiến chuyên gia dựa trên quan điểm của cơ quan chi trả bảo hiểm y tế (BHYT). **Kết quả:** NC so sánh hiệu quả (QALY, LYG) và chi phí điều trị (CPĐT) của apixaban, rivaroxaban, dabigatran, LMWH/VKA và heparin/VKA trong điều trị VTE. Kết quả cho thấy apixaban vượt trội hơn so với rivaroxaban và dabigatran khi mang lại hiệu quả cao hơn, đồng thời tiết kiệm CPĐT lần lượt 1,93 và 2,32 triệu VND; rivaroxaban vượt trội hơn so với dabigatran. Bên cạnh đó, với ngưỡng chi trả tại Việt Nam (305,7 triệu VND/QALY), apixaban đạt chi phí-hiệu quả (CP-HQ) so với LMWH/VKA và heparin/VKA;

rivaroxaban không đạt CP-HQ và dabigatran bị vượt trội so với LMWH/VKA và heparin/VKA. **Kết luận:** Trên quan điểm của cơ quan chi trả BHYT, so với ngưỡng chi trả (305,7 triệu VND/QALY), apixaban đạt CP-HQ so với VKA và nổi trội hơn so với rivaroxaban và dabigatran trong điều trị thuyên tắc hệ thống tại Việt Nam. **Từ khóa:** thuốc chống đông đường uống thế hệ mới, thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, NOAC, VTE, chi phí-hiệu quả.

SUMMARY

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM AND PREVENTION OF RECURRENT EVENTS IN VIETNAM

Introduction: Venous thromboembolism (VTE) is one of the leading causes of death in cardiovascular diseases, ranking only behind acute myocardial infarction and stroke. Currently, novel oral anticoagulants (NOACs) have been introduced for the treatment of VTE and the prevention of recurrent events. However, the high cost of these drugs poses significant challenges for patients in accessing treatment. **Research Methods:** A Markov model was used, with data collected from clinical studies, literature reviews, and expert consultations, based on the perspective of the health insurance payer. **Results:** The study compared the effectiveness (QALY, LYG) and treatment costs of apixaban, rivaroxaban, dabigatran, LMWH/VKA, and heparin/VKA in the treatment of VTE. The results showed that apixaban outperformed rivaroxaban and dabigatran,

¹Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

²Viện Nghiên cứu Ứng dụng và Đánh giá Công nghệ Y tế Chia trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Thuỷ

Email: thuynnt1@hiu.vn

Ngày nhận bài: 22.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2025

Ngày duyệt bài: 31.3.2025

providing higher effectiveness while saving treatment costs by 1.93 million VND and 2.32 million VND, respectively. Rivaroxaban was found to be superior to dabigatran. Furthermore, within Vietnam's willingness-to-pay (WTP) threshold (305.7 million VND/QALY), apixaban was cost-effective compared to LMWH/VKA and heparin/VKA. In contrast, rivaroxaban was not cost-effective, and dabigatran was dominated by LMWH/VKA and heparin/VKA (i.e., it was less effective and more expensive). **Conclusion:** From the perspective of the health insurance payer, compared to the WTP threshold (305.7 million VND/QALY), apixaban is cost-effective compared to VKA and demonstrates superiority over rivaroxaban and dabigatran in the treatment of systemic embolism in Vietnam. **Keywords:** novel oral anticoagulant, venous thromboembolism, NOAC, VTE, cost-effectiveness

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch (venous thromboembolism-VTE) là tình trạng huyết khối hình thành trong tĩnh mạch của cơ thể, xảy ra hơn 10% trên tổng số người bệnh (NB) nhập viện, bao gồm hai loại chính: huyết khối tĩnh mạch sâu (deep vein thrombosis-DVT) và thuyên tắc phổi (pulmonary embolism-PE) [4]. Với tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong ngày càng tăng, VTE là một vấn đề sức khỏe (SK) đáng quan tâm tại Việt Nam (VN). Theo các NC, mức chi phí (CP) trung bình cho mỗi lần nhập viện của NB DVT và PE dao động từ 3.018 đến 6.928 USD, cho thấy sự cần thiết của việc áp dụng các biện pháp điều trị tiên tiến để cải thiện tình hình SK và giảm thiểu các biến cố (BC) trong điều trị [9].

Các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (Novel oral anticoagulant-NOAC) như apixaban, rivaroxaban và dabigatran đã được chứng minh hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị VTE [8]. Với cơ chế tác động ưu việt và ít tác dụng phụ hơn các thuốc chống đông truyền thống (như warfarin), NOACs ngày càng được khuyến nghị trong thực hành lâm sàng toàn cầu. Cùng với việc nghiên cứu (NC) hiệu quả của các loại thuốc NOACs, việc phân tích chi phí-hiệu quả (CP-HQ) cũng cần được thực hiện nhằm tối ưu hóa quản lý NB VTE tại VN.

Hiện nay, các phân tích CP-HQ của các thuốc NOACs đã được tiến hành tại nhiều quốc gia trên thế giới [5, 6] tuy nhiên chưa có NC tương tự nào được thực hiện tại VN. Do đó, NC này được tiến hành nhằm phân tích CP-HQ của các thuốc NOACs trong việc điều trị và phòng ngừa các biến cố do thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tại VN, với các mục tiêu cụ thể như sau:

- Xây dựng mô hình (MH) đánh giá CP-HQ so sánh các thuốc NOACs trong điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát tại VN.

- Phân tích CP-HQ so sánh các thuốc NOACs và phòng ngừa các BC trong điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát tại VN.

- Phân tích độ nhạy của MH đánh giá CP-HQ so sánh các thuốc NOACs trong điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và phòng ngừa tái phát tại VN.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

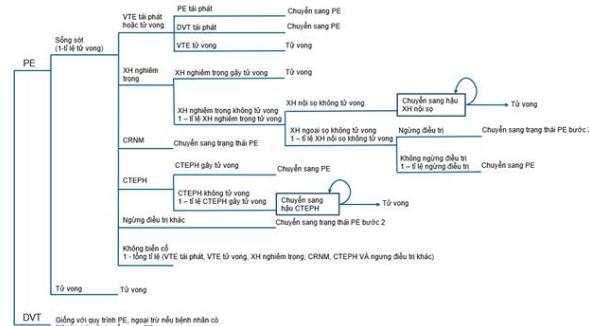
Đối tượng nghiên cứu: Tính CP-HQ so sánh các thuốc NOACs (bao gồm apixaban, rivaroxaban, dabigatran) trong điều trị VTE và phòng ngừa các BC tái phát tại VN.

Phương pháp nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Dân số mục tiêu là NB VTE và được chỉ định dùng thuốc kháng đông đường uống.

Khung thời gian nghiên cứu và chiết khấu: Thời gian NC được lựa chọn là vòng đời của NB với chu kỳ 3 tháng. Theo khuyến cáo của Bộ Y tế VN, mức chiết khấu áp dụng cho cả CP lẫn HQ là 3%, tính từ năm thứ 2 trở đi.

Thiết kế nghiên cứu: MH hóa bằng MH Markov với 12 trạng thái: Huyết khối tĩnh mạch sâu, PE, tái phát huyết khối tĩnh mạch (bao gồm cả tái phát huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tái phát PE), tử vong do huyết khối tĩnh mạch, xuất huyết nghiêm trọng (major bleeding-MB), xuất huyết không nghiêm trọng trên lâm sàng, tăng áp phổi do huyết khối thuyên tắc mạn tính (chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH), hội chứng hậu huyết khối (Post-thrombotic syndrome-PTS), ngừng điều trị, tử vong do nguyên nhân khác và không BC nào. MH Markov trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Mô hình Markov

Ghi chú: VTE-venous thromboembolism: Huyết khối tĩnh mạch; PE-pulmonary embolism: Thuyên tắc phổi; DVT-deep vein thrombosis: Huyết khối tĩnh mạch sâu; CRNMB-clinically relevant non-major bleeding: Xuất huyết không nghiêm trọng trên lâm sàng; CTEPH-chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Tăng

áp phổi do huyết khối thuyên tắc mạn tính.

Giả định của mô hình

- Tái phát VTE chia thành tử vong do VTE, tái phát PE không tử vong và tái phát DVT không tử vong vì các HQ khác nhau trên kết quả SK, CP và tỉ lệ tử vong.

- Hậu quả liên quan đến PE về kết quả SK và CP nghiêm trọng hơn so với DVT. Do đó, nếu NB đã từng trải qua PE trong quá khứ quay trở lại trạng thái PE sau tái phát VTE.

- MB có thể gây tử vong hoặc không tử vong, trong trường hợp MB không tử vong, NB thể bị xuất huyết nội sọ (intracranial-IC) hoặc ngoại sọ (extracranial-EC).

- Sau khi NB trải qua IC không tử vong hoặc xuất huyết không nghiêm trọng trên lâm sàng, NB sẽ trở lại trạng thái ban đầu.

- Khi đó NB chuyển sang trạng thái Index VTE hàng 2 như aspirin nhưng chưa được cụ thể hóa trên các hướng dẫn lâm sàng, do đó trạng thái này không được đưa vào MH.

Dữ liệu đầu vào của mô hình. Dữ liệu lâm sàng thu thập chủ yếu từ các NC lâm sàng (AMPLIFY, AMPLIFY-EXT, NC so sánh gián tiếp HQ apixaban và các can thiệp khác), tổng quan y văn và tham vấn ý kiến chuyên gia lâm sàng tại Viện Tim mạch Quốc gia, Viện Tim mạch Hà Nội, Bệnh viện Đà Nẵng, Bệnh viện Nhân dân 115, Bệnh viện Đa khoa Trung Ương-Cần Thơ. Dữ liệu CP tham khảo từ các danh mục trong thông tư do Bộ Y tế ban hành, tổng quan y văn và tham vấn ý kiến của chuyên gia lâm sàng.

Hiệu quả: Các thông số lâm sàng sử dụng trong phân tích HQ bao gồm nguy cơ xảy ra BC VTE, phân phối BC xuất huyết, tỉ số nguy cơ và hệ số thỏa dụng của NB VTE.

Chi phí: NC thực hiện trên quan điểm của cơ quan chi trả bảo hiểm y tế (BHYT) nên bao gồm CP thuốc, CP xét nghiệm, CP điều trị BC. Giá thuốc căn cứ vào kết quả trúng thầu công bố từ ngày 01/01/2023 đến 26/12/2023, thời gian sử dụng thuốc từ NC lâm sàng và liều dùng từ

hướng dẫn điều trị. CP xét nghiệm tính toán dựa trên tần suất sử dụng (tham vấn chuyên gia lâm sàng) nhân với đơn giá (thông tư 22/2023/TT-BYT). Các CP điều trị BC dựa trên tổng quan tài liệu và tham vấn ý kiến chuyên gia. CP được quy đổi sang VND 2023 thông qua công cụ CCEMG - EPPI-Centre.

Phân tích chi phí - hiệu quả: NC tiến hành phân tích CP-HQ đối với các PĐ tại VN trong điều trị VTE và phòng ngừa các BC tái phát ở NB VTE hoặc được chỉ định dùng thuốc kháng đông đường uống. Vì vậy, chỉ số HQ sử dụng trong NC bao gồm số năm sống điều chỉnh bởi chất lượng sống (quality adjusted life years-QALY) và số năm sống đạt được (life years gained-LYG). Chỉ số gia tăng CP-HQ (incremental cost-effectiveness ratio-ICER) thấp hơn ngưỡng chấp nhận chi trả (WTP) thì can thiệp đó đạt CP-HQ. Hiện nay tại VN chưa có 1 NC nào về WTP cho NB VTE được thực hiện. Vì vậy, đề tài so sánh ICER với WTP theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (1-3 GDP bình quân đầu người), với GDP bình quân đầu người của VN năm 2023 là 101,9 triệu VND (Theo Tổng cục Thống kê). ICER tính theo công thức:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Chi phí can thiệp đánh giá} - \text{Chi phí can thiệp so sánh}}{\text{Hiệu quả can thiệp đánh giá} - \text{Hiệu quả can thiệp so sánh}}$$

Nguồn: M. F. Drummond, M. J. Sculpher, K. Claxton, G. L. Stoddart, and G. W. Torrance, Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford university press, 2015.

Phân tích độ nhạy: Ảnh hưởng về tính bất định của thông số đầu vào đến chỉ số ICER thực hiện thông qua phân tích độ nhạy một chiều và độ nhạy xác suất. Theo đó phân tích độ nhạy xác suất ghi nhận dao động trên phân phối của thông số đầu vào.

Đạo đức nghiên cứu: NC không can thiệp trực tiếp trên thân thể NB và không gây tổn hại SK cho dân số tham gia NC vì vậy không đánh giá đạo đức trong NC y sinh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Xây dựng mô hình

Các thông số của MH Markov được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Thông số đầu vào

Thông số	Đặc điểm	Giá trị
Đặc điểm NB VTE	%PE trong VTE	34,20% ¹
	Nam:nữ	1 : 0,70 ¹
	Tuổi	56,90 ³
	Cân nặng (kg)	55,40±9,00 ³
Nguy cơ xảy ra BC của apixaban	Tháng	0-3
	VTE tái phát và tử vong liên quan VTE (trong quá trình)	0,0171
	3-6	>6
		0,0048
		6-9: 0,0048
		9-12: 0,0059

	điều trị) ^{1,2}			12-15: 0,0012 15-18: 0,0036
	XH lớn ^{1,2}	0,0041	0,0015	0,0024
	XH nhỏ ý nghĩa lâm sàng ^{1,2}	0,0265	0,0120	0,0300
	Ngưng điều trị (không gồm kết thúc điều trị) ¹	0,0487		0,0667
		DVT	PE	
	CTEPH ⁴	0,0000		0,0125
	Hội chứng hậu thuỷLEN tắc ⁵	0,0810		0,0000
Tỉ số rủi ro/nguy cơ của các can thiệp khác so với apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	VKA	Giá dược
VTE tái phát hoặc VTE gây tử vong	0,97 ¹³	1,51 ¹³	1,28 ¹³	5,30 ²
Xuất huyết lớn	1,29 ¹³	1,11 ¹³	1,15 ¹³	2,23 ²
Xuất huyết nhỏ liên quan lâm sàng	1,84 ¹³	1,26 ¹³	1,32 ¹³	0,77 ²
Ngưng điều trị (không bao gồm kết thúc điều trị)	0,91 ¹³	1,18 ²	1,10 ²	-
Phân phối BC XH (%)⁶	XH lớn tử vong			13,46
	XH lớn không tử vong			85,54
Tỉ số hazard tỉ lệ tử vong	PE mới mắc ^a			4,41 ⁷
	DVT mới mắc ^a			4,41 ⁷
	CTEPH ^b			1,30 ⁸
	XH nội sọ ^b			2,60 ⁹
Hệ số thỏa dụng của NB VTE	Hệ số thỏa dụng nền			0,823 ¹⁰
Thay đổi hệ số độ thỏa dụng ở NB VTE	PE			0,320 ¹¹
	DVT			0,110 ¹¹
	Hội chứng hậu thuỷLEN tắc			0,070 ¹²
Giá thuốc và hàm lượng các thuốc chống đông^c	Apixaban	2,5mg; 5mg		24.150 VND
	Rivaroxaban	15mg; 20mg		58.000 VND
	Dabigatran	150mg		30.388 VND
	Warfarin	1mg		1.163 VND
	Acenocoumarol	1mg		286 VND
		20mg		60.000 VND
	LMWH	40mg		85.586 VND
		60mg		113.229 VND
	Heparin	25.000IU		484.474 VND
CP quản lý đối với LMWH và theo dõi INR^d	Tần suất theo dõi (lần)	3 tháng đầu		6,00
		Chu kì sau		3,00
	CP theo dõi INR(VND)	Lần khám đầu*		90.417
		Lần khám tiếp theo*		90.417
	Chu kì đầu			542.500
	Chu kì tiếp theo			271.250
	CP tiêm (VND)	LMWH*		12.800
		Heparin(/lần)*#		234.750
CP điều trị BC DVT và PE (VND)^d		DVT	PE	
	VTE mắc mới	50.576.355,27	80.298.996,73	
	Nội trú	66.899.007,02 ^b	80.298.996,73 ^b	
	Ngoại trú	1.511.750,00	2.342.421,00	
	VTE tái phát	17.931.051,76	80.298.996,73	
	Nội trú	66.899.007,02	80.298.996,73	
	Ngoại trú	1.511.750,00	2.342.421,00	
CP điều trị BC VTE (VND)^d	XH nội sọ không tử vong			4.543.886
	XH nhỏ ý nghĩa lâm sàng			1.226.981
	Hội chứng hậu thuỷLEN tắc			2.250.000

Ghi chú:

- VTE-venous thromboembolism: huyết khối tĩnh mạch sâu
 - PE-pulmonary embolism: thuyên tắc phổi
 - CTEPH-chronic thromboembolic pulmonary hypertension: tăng áp phổi do thuyên tắc tĩnh mạch mạn tính
 - DVTE-deep vein thrombosis: huyết khối tĩnh mạch sâu
 - MWH-molecular weight heparin: heparin trọng lượng phân tử thấp
 - INR-international normalized ratio: tỉ lệ chuẩn hóa quốc tế, a - sử dụng tỉ lệ vùng trị liệu làm tham chiếu; b - sử dụng tỉ lệ vùng do PE/DVT làm tham chiếu
 - c - kết quả trung thực được công bố tính ngày 1/1/2023 đến 26/12/2023
 - d - tham vấn chuyên gia; *thông tư 22/2023/TT-BYT; hết phí ngày giảm do triệu chứng trên 4 giờ;
 - CP-chu phi, XH, mức huyết; BC-biên cỡ.
- 1.G. Agnelli et al., "Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 9, pp. 799-808, 2013.
- 2.G. Agnelli et al., "Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism," *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 8, pp. 699-708, 2013.
- 3.Bùi Mỹ Hạnh, Nguyễn Trường Sơn, Phạm Thanh Việt, Nguyễn Hoàng Hiệp, and Tối Chu Đình, "Oral rivaroxaban versus standard therapy in acute venous thromboembolism treatment for Vietnamese patients," *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, vol. 7, no. 24, p. 4255, 2019.
- 4.C. Miniati et al., "Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism," *Medicine*, vol. 85, no. 5, pp. 251-262, 2006.
- 5.P. Prandoni et al., "The clinical course of deep-vein thrombosis. Prospective long-term follow-up of 528 symptomatic patients," *Haematologica*, vol. 82, no. 4, pp. 423-428, 1997.
- 6.L. Linkins, M. O'donnell, J. A. Julian, and C. Kearon, "Intracranial and fatal bleeding according to indication for long-term oral anticoagulant therapy," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, no. 10, pp. 2201-2207, 2010.
- 7.L. E. Flinterman, A. van Hylckama Vlieg, S. C. Cannegieter, and F. R. Rosendaal, "Long-term survival in a large cohort of patients with venous thrombosis: incidence and predictors," *PLoS medicine*, vol. 9, no. 1, p. e1001155, 2012.

8.A. C. C. Ng et al., "Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism," *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, vol. 4, no. 1, pp. 122-128, 2011.

9.P. Prandoni et al., "Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry," *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, vol. 8, no. 11, pp. 2575-2577, 2010.

10. P. Kind, P. Dolan, C. Gudex, and A. Williams, "Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey," *BMJ*, vol. 316, no. 7133, pp. 736-741, 1998.

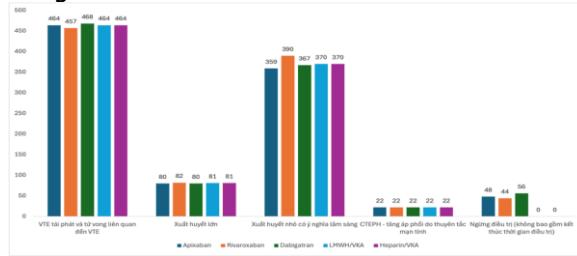
11. M. Locadia et al., "Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 92, no. 12, pp. 1336-1341, 2004.

12. L. A. Lenert and R. M. Soetikno, "Automated computer interviews to elicit utilities: potential applications in the treatment of deep venous thrombosis," *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 4, no. 1, pp. 49-56, 1997.

13. Li G., Zeng J., Zhang J., Thabane L. Comparative Effects Between Direct Oral Anticoagulants for Acute Venous Thromboembolism: Indirect Comparison From Randomized Controlled Trials. *Frontiers in medicine*, 2020;7:280.

Kết quả phân tích chi phí - hiệu quả

Kết quả nén. Kết quả số BC trong khoảng thời gian NC ở mỗi PD điều trị được trình bày trong Hình 2.



Hình 2. Số lượng biến cố lâm sàng

Ghi chú: VTE: venous thromboembolism - Huyết khối tĩnh mạch; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Tăng áp phổi do huyết khối mạn tính; PE: pulmonary embolism - Thuyên tắc phổi; Thuyên tắc mạn tính: Thuyết phục bệnh nhân tuân thủ kháng đông; LMWH: low molecular weight heparin - Heparin trọng lượng phân tử thấp; VKA: vitamin K antagonists - Thuốc chống đông kháng Vitamin K

Kết quả phân tích CP-HQ của các thuốc chống đông đường uống thế hệ mới được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả phân tích chi phí-hiệu quả

	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran	LMWH/VKA	Heparin/VKA
Tổng QALY	6,547	6,522	6,508	6,509	
Tổng LYG	8,043	8,013	7,995	8,003	
Tổng chi phí (VND)	92.681.856	94.613.288	95.004.493	85.777.225	86.873.046
ICER/QALY (VND/năm)					
Rivaroxaban	Vượt trội	-	-	-	-
Dabigatran		Vượt trội	-	-	-
LMWH/VKA	182.690.805	663.815.626	Bị vượt trội	-	-
Heparin/VKA	153.696.278	581.491.246	Bị vượt trội	-	-

Ghi chú: VTE: venous thromboembolism - Huyết khối tĩnh mạch; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Tăng áp phổi do huyết khối mạn tính; PE: pulmonary embolism - Thuyên tắc phổi; Thuyên tắc mạn tính: Thuyết phục bệnh nhân tuân thủ kháng đông; LMWH: low molecular weight heparin - Heparin trọng lượng phân tử thấp; VKA: vitamin K antagonists - Thuốc chống đông kháng Vitamin K; QALY: Quality-Adjusted Life-Year - Số năm sống được điều chỉnh chất lượng (thước đo chất lượng cuộc sống); LYG: Life-Year Gained - Số năm sống được kéo dài; ICER: Incremental Cost-Effectiveness Ratio - Chỉ số gia tăng chi phí-hiệu quả; VND: Đồng Việt Nam

Theo Bảng 2, apixaban vượt trội so với rivaroxaban và dabigatran, với hiệu quả gia tăng (0,025 QALY so với rivaroxaban và 0,039 QALY so với dabigatran) và tiết kiệm CP lần lượt có giá trị 1,93 triệu VND và 2,32 triệu VND. NC cũng ghi nhận rivaroxaban vượt trội hơn so với dabigatran (giúp tăng 0,014 QALY và tiết kiệm 0,39 triệu VND). So với LMWH/VKA và heparin/VKA, apixaban giúp gia tăng 0,038 QALY cùng với sự gia tăng chi phí (6,90 và 5,81 triệu VND, tương ứng), do đó chỉ số ICER đạt giá trị lần lượt là 182,69 và 153,70 triệu VND/QALY. So với ngưỡng chi trả (3 lần GDP của VN năm 2023 tương ứng với 305,7 triệu VND), apixaban đạt CP-HQ so với VKA trong điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch. Bên cạnh đó, rivaroxaban không đạt CP-HQ (với ICER/QALY có giá trị 663,82 và 581,49 triệu VND/QALY) và dabigatran bị vượt trội so với các phối hợp VKA (LMWH/VKA và heparin/VKA).

Phân tích độ nhạy

Phân tích độ nhạy xác định. Kết quả ghi nhận khi thay đổi các giá trị thông số đầu vào, apixaban đều vượt trội so với rivaroxaban và dabigatran. Kết quả giữa apixaban với LMWH/VKA ghi nhận khi thay lần lượt các giá trị thông số đầu vào, giá trị ICER dao động từ

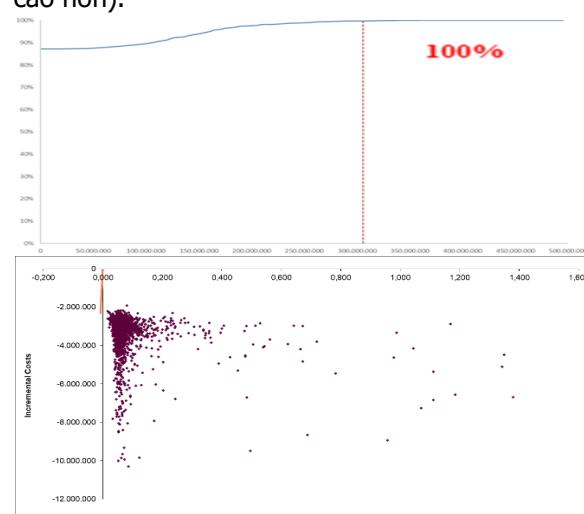
67,03-377,14 triệu VND/QALY. Kết quả phân tích giữa apixaban với heparin/VKA ghi nhận giá trị ICER dao động từ 56,19-315,21 triệu VND/QALY. Các thông số ảnh hưởng nhiều nhất đến kết quả bao gồm: tuổi, tỉ số nguy cơ tái phát VTE giữa apixaban với không điều trị, tỉ số nguy cơ xuất huyết lớn giữa apixaban với heparin/VKA.



Hình 3. Kết quả phân tích độ nhạy một chiều tính chi phí-hiệu quả của apixaban so với rivaroxaban

Phân tích độ nhạy xác xuất

Biểu đồ phân tán cho thấy 100% các điểm ICER của apixaban so với rivaroxaban và dabigatran đều nằm dưới ngưỡng WTP và nằm trong góc phần tư vượt trội (CP thấp hơn, HQ cao hơn).



Hình 4. Biểu đồ phân tích độ nhạy xác suất

So với LMWH/VKA và heparin/VKA, KQ PSA cho thấy 99,1% và 99,7% các điểm phân tán nằm dưới ngưỡng 3GDP (305.700.000 VND) (Ngoài ra, đường cong chấp nhận CP-HQ ghi nhận xác suất đạt CP-HQ của apixaban so với thuốc khác phụ thuộc vào WTP, ngưỡng càng cao xác suất đạt càng tăng, từ 90% ở ngưỡng 0 đến hơn 99% tại ngưỡng 3GDP (riêng trường hợp so với dabigatran, xác suất đạt 100% tại mọi ngưỡng)

IV. BÀN LUẬN

NC trên 1.000 NB VTE sử dụng MH hiệu chỉnh dựa trên thực tế điều trị tại VN với dữ liệu CP được điều chỉnh theo tình hình địa phương (tham vấn chuyên gia). Kết quả NC cho thấy apixaban mang lại HQ cao nhất với QALY và LYG vượt trội so với các lựa chọn khác, đồng thời tiết kiệm CP so với rivaroxaban và dabigatran. Nghiên cứu cho thấy, chỉ có apixaban cho thấy ưu thế về CP-HQ so với phổi hợp VKA, trong khi đó, rivaroxaban không đạt CP-HQ và dabigatran bị vượt trội so với LMWH/VKA và heparin/VKA. NC đã đưa ra kết luận tương tự với nhiều NC khác trên thế giới, bao gồm NC tại Anh [5, 6], Tây Ban Nha [3] và Hà Lan [2]. Phương pháp NC đã sử dụng MH hóa dựa trên MH Markov, một phương pháp được nhiều NC trước đây đã sử dụng để đánh giá CP-HQ của apixaban. Mặc dù có sự không chắc chắn trong các ước tính tham số, NC đã tiến hành phân tích độ nhạy để đảm bảo tính đáng tin cậy của kết quả. Phân tích độ nhạy đã chỉ ra rằng, ngay cả trong tình huống có sự không chắc chắn, apixaban vẫn có khả năng là lựa chọn thay thế ưu việt so với thuốc kháng đông đường uống thế hệ mới khác. Điều này cho thấy tiềm năng lớn của apixaban trong việc cải thiện điều trị và quản lý VTE ở VN. Một số hạn chế của NC bao gồm dữ liệu dịch tễ và dữ liệu về CP chưa đầy đủ, tuy nhiên NC đã dùng tổng quan hệ thống và tham vấn ý kiến chuyên gia để tìm các dữ liệu tốt nhất cho MH.

V. KẾT LUẬN

NC cho thấy apixaban mang lại HQ cao nhất và tiết kiệm CP hơn so với rivaroxaban, dabigatran, và các PD truyền thống như LMWH/VKA và heparin/VKA. Kết quả này được sử dụng làm cơ sở để xem xét chi trả BHYT cho thuốc nhằm nâng cao khả năng tiếp cận của NB và tối ưu hóa ngân sách y tế.

VI. NGUỒN TÀI TRỢ

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Công ty TNHH Pfizer (Việt Nam).

VII. MÂU THUẦN LỢI ÍCH

Nhóm tác giả chịu trách nhiệm đảm bảo các quy trình khoa học được thực thi từ khi lên kế hoạch, thực thi, viết báo cáo, kiểm tra, biên tập và xuất bản công trình khoa học tuân theo tiêu chuẩn hướng dẫn ICMJE cho tác giả bài báo. Nhóm tác giả không có mâu thuẫn lợi ích trong quá trình thực hiện nghiên cứu. Nhà tài trợ không can thiệp vào quá trình nghiên cứu từ thiết kế nghiên cứu đến công bố kết quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Jan Bělohlávek, Vladimír Dytrych và Aleš Linhart** (2013), "Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism", *Experimental & Clinical Cardiology*. 18(2), tr. 129.
- Lisa A. de Jong, Evgeni Dvortsin, Kristel J. Janssen và Maarten J. Postma** (2017), "Cost-effectiveness analysis for apixaban in the acute treatment and prevention of venous thromboembolism in the Netherlands", *Clinical therapeutics*. 39(2), tr. 288-302.
- Isabel Elías và các cộng sự.** (2016), "Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to low-molecular-weight heparins and vitamin K antagonists for treatment and secondary prevention of venous thromboembolism", *Farmacia Hospitalaria*. 40(3), tr. 187-208.
- John A. Heit, Frederick A. Spencer và Richard H. White** (2016), "The epidemiology of venous thromboembolism", *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 41, tr. 3-14.
- Tereza Lanitis và các cộng sự.** (2016), "Cost-effectiveness of apixaban versus other oral anticoagulants for the initial treatment of venous thromboembolism and prevention of recurrence", *Clinical therapeutics*. 38(3), tr. 478-493.
- Tereza Lanitis và các cộng sự.** (2017), "Cost-effectiveness of apixaban versus low molecular weight heparin/vitamin K antagonist for the treatment of venous thromboembolism and the prevention of recurrences", *BMC Health Services Research*. 17(1), tr. 1-14.
- Charles E. Mahan và các cộng sự.** (2011), "Deep-vein thrombosis: a United States cost model for a preventable and costly adverse event", *Thrombosis and haemostasis*. 106(09), tr. 405-415.
- My Hanh Bui và các cộng sự.** (2020), "Economic burden of venous thromboembolism in surgical patients: A propensity score analysis from the national claims database in Vietnam". 15(4), tr. e0231411.
- Maria M Fernandez và các cộng sự.** (2015), "Review of the cost of venous thromboembolism", tr. 451-462.