

9. Moradkhani A, Beckman LJ, Tabibian JH. 14. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease: Psychosocial, clinical, socioeconomic, and demographic predictors. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7:467-473.

10. Karwowski C, Keljo D, Szigethy E. Strategies to Improve quality of life in adolescent with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1755-1764.

PHÂN TÍCH CHI PHÍ – HIỆU QUẢ CỦA CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG THỂ HỆ MỚI TRONG PHÒNG NGỪA ĐỘT QUỴ VÀ THUYỀN TẮC HỆ THỐNG Ở NGƯỜI BỆNH RUNG NHỊ KHÔNG DO VAN TIM TẠI VIỆT NAM

Trần Cát Đông¹, Tô Huệ Nghi¹, Nguyễn Trần Như Ý²,
Võ Ngọc Yến Nhi^{1,2}, Nguyễn Thị Thu Thủy²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Rung nhĩ không do van tim (non-valvular atrial fibrillation-NVAF) là một trong những bệnh lý với tỉ lệ hiện mắc và tử vong hàng đầu trên thế giới. Ngoài gánh nặng bệnh tật, căn bệnh này tạo ra hệ lụy kinh tế đáng kể đến người bệnh (NB) và cả xã hội. Hiện nay thuốc chống đông đường uống thể hệ mới (novel oral anticoagulant – NOAC) ngày càng được sử dụng rộng rãi trong phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch trên NB NVAF mạch. Tuy nhiên tại Việt Nam, nghiên cứu về tính chi phí-hiệu quả (CP-HQ) của các thuốc NOAC còn hạn chế. **Phương pháp:** Phân tích chi phí-hiệu quả theo quan điểm của cơ quan chi trả bảo hiểm y tế (BHYT) dựa trên mô hình Markov với dữ liệu đầu vào được thu thập từ các nghiên cứu lâm sàng, tổng quan y văn, tham vấn ý kiến chuyên gia; trong đó dữ liệu chi phí thuốc được tham khảo từ các danh mục trong thông tư do Bộ Y tế ban hành. **Kết quả:** Kết quả nghiên cứu ghi nhận apixaban vượt trội so với các thuốc NOAC khác (rivaroxaban và dabigatran); dabigatran vượt trội so với rivaroxaban trong phòng ngừa (PN) đột quỵ (ĐQ) và thuyên tắc hệ thống (TTHT) ở NB NVAF. So với VKA, các thuốc NOAC có giá trị ICER/QALY dao động từ 396.604.064 đến 1.691.290.848 VND. Như vậy, so với ngưỡng 3 lần giá trị thu nhập bình quân đầu người của Việt Nam năm 2023 (tương ứng 305,7 triệu VND), các thuốc NOAC không đạt CP-HQ so với VKA trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF. **Kết luận:** Phân tích CP-HQ tại Việt Nam theo quan điểm cơ quan chi trả bảo hiểm y tế cho thấy apixaban tiết kiệm chi phí và giúp gia tăng hiệu quả vì vậy vượt trội so với các NOAC khác (rivaroxaban và dabigatran) trong phòng ngừa đột quỵ và thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch ở người bệnh NVAF.

Từ khóa: thuốc chống đông đường uống thể hệ

mới, rung nhĩ không do van tim, NOAC, NVAF, chi phí-hiệu quả.

SUMMARY

COST – EFFECTIVENESS ANALYSIS OF NOVEL ORAL ANTICOAGULANTS IN THE PREVENTION OF STROKE AND SYSTEMATIC EMBOLISM IN PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION IN VIETNAM

Background: Non-valvular atrial fibrillation (NVAF) is one of the diseases with leading prevalence and mortality rates worldwide. In addition to the disease burden, this condition imposes significant economic consequences for patients and society. Currently, novel oral anticoagulants (NOACs) are increasingly utilized for the prevention of thromboembolism. However, in Vietnam, research on the cost-effectiveness (CEA) of NOACs remains limited. **Method:** Cost-effectiveness analysis from the perspective of the health insurance payer, based on a Markov model, using input data collected from clinical trials, literature reviews, and expert opinions; drug cost data was referenced from the circular issued by the Ministry of Health. **Results:** The study results showed that apixaban was dominant over other NOACs (rivaroxaban and dabigatran), dabigatran was dominant over rivaroxaban in preventing stroke and systemic embolism in NVAF patients. Compared to VKAs, NOACs had an ICER/QALY ranging from 396,604,064 VND to 1,691,290,848 VND. Compared to the threshold of three times of gross domestic product per capita of Vietnam in 2023 (equivalent to 305.7 million VND), NOACs were not cost-effective compared to VKAs in preventing stroke and systemic embolism in NVAF patients. **Conclusion:** A cost-effectiveness analysis (CEA) in Vietnam from the perspective of the healthcare payer indicates that apixaban is cost-saving and more effective, thereby demonstrating superiority over other NOACs (rivaroxaban and dabigatran) in the prevention of stroke and systematic embolism in patients with NVAF.

Keywords: novel oral anticoagulant, non-valvular atrial fibrillation, NOAC, NVAF, cost-effectiveness.

¹Viện Nghiên cứu Ứng dụng và Đánh giá công nghệ y tế

²Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Thủy

Email: thuyntt1@hiu.vn

Ngày nhận bài: 21.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 21.2.2025

Ngày duyệt bài: 01.4.2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rung nhĩ không do van tim (non-valvular atrial fibrillation-NVAF) là một trong những bệnh lý có tỉ lệ hiện mắc và tử vong hàng đầu trên thế giới khi làm tăng nguy cơ đột quỵ (ĐQ), suy tim và các biến cố huyết khối tĩnh mạch khác [1]. Theo dữ liệu dịch tễ học tại Hoa Kỳ, khoảng 3,3 triệu người hiện được chẩn đoán NVAF và con số này có thể tăng lên đến 5,6 triệu người vào năm 2050 [2]. Ngoài gánh nặng bệnh tật, rung nhĩ còn tạo ra hệ lụy kinh tế đáng kể với ước tính tổng chi phí (CP) hàng năm có giá trị 6,65 tỉ USD tại Hoa Kỳ (năm 2005), 1,2 tỉ USD tại Brazil (năm 2018) [3]. Thuốc chống đông đường uống thế hệ mới (novel oral anticoagulant-NOAC) được giới thiệu tại các nước châu Âu vào năm 2008 và ngày càng được sử dụng rộng rãi để ngăn ngừa huyết khối tắc mạch trong một số tình trạng như rung nhĩ, nhồi máu cơ tim (NMCT), ĐQ do thiếu máu cục bộ và thuyên tắc phổi [4]. Liệu pháp mới này khắc phục hạn chế của các loại thuốc kháng vitamin K và dần được sử dụng nhờ những ưu điểm chính như chế độ liều đơn giản hóa, ít tương tác thuốc và thực phẩm, khởi phát và kết thúc nhanh, và có nguy cơ chảy máu thấp hơn [5]. Trên thế giới, các nghiên cứu (NC) về tính chi phí-hiệu quả (CP-HQ) của thuốc NOAC đã được tiến hành trên nhiều quốc gia [6-8], tuy nhiên các NC tương tự vẫn còn hạn chế tại Việt Nam. Phân tích CP-HQ của thuốc NOAC trong phòng ngừa (PN) ĐQ và thuyên tắc hệ

thống (TTHT) ở NB NVAF tại Việt Nam được thực hiện với các mục tiêu:

1. Xây dựng mô hình đánh giá CP-HQ của các NOAC trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF tại Việt Nam.
2. Phân tích CP-HQ của các NOAC trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF tại Việt Nam.
3. Phân tích độ nhạy của mô hình đánh giá CP-HQ của các NOAC trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tính CP-HQ các thuốc NOAC (apixaban, dabigatran, rivaroxaban) trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF tại Việt Nam.

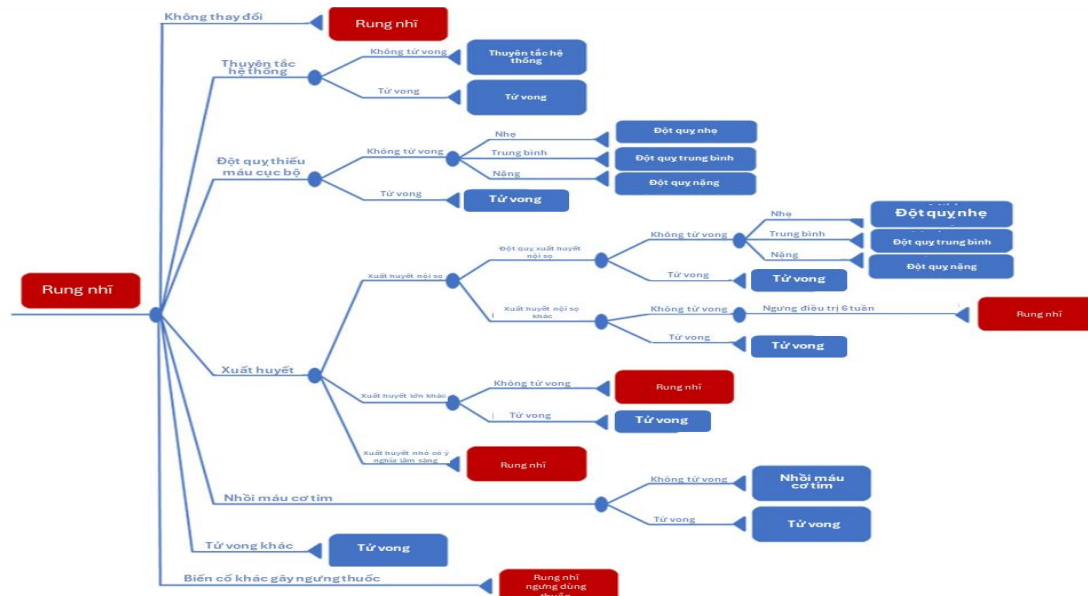
Phương pháp nghiên cứu

Quan điểm nghiên cứu: Cơ quan chi trả bảo hiểm y tế (BHYT)

Khung thời gian phân tích và chiết

khẩu: Thời gian đánh giá của mô hình được chọn là vòng đời của NB với chu kỳ 6 tuần. Mức chiết khấu được áp dụng cho cả CP lẫn hiệu quả (HQ) là 3%, tính từ năm thứ 2 trở đi.

Thiết kế nghiên cứu: Mô hình hóa bằng mô hình Markov với 17 trạng thái: rung nhĩ, ĐQ do thiếu máu cục bộ (bao gồm ĐQ không xác định), TTHT, xuất huyết (XH), NMCT, các trường hợp tử vong khác và ngưng kháng đông không liên quan đến biến cố. Mô hình phân tích được trình bày tại Hình 1.



Hình 1. Mô hình Markov

Ghi chú: AF - atrial fibrillation: rung nhĩ; SE - systemic embolism: thuyên tắc hệ thống; ICH - intracerebral hemorrhage: xuất huyết nội sọ; MB - major bleeding: xuất huyết nặng;

CRNMB - clinically relevant non-major bleeding: xuất huyết nhỏ có ý nghĩa lâm sàng; AC - anticoagulant: kháng đông

Giả định của mô hình:

- Các biến cố XH được chia thành XH nội sọ (bao hàm cả ĐQ XH và XH nội sọ khác), XH lớn khác (được định nghĩa là tất cả các trường hợp XH lớn ngoài XH nội sọ) và XH nhỏ có ý nghĩa lâm sàng.

- Tất cả NB đi vào mô hình ở trạng thái "rung nhĩ".

- "Rung nhĩ" và "rung nhĩ không dùng kháng đông" phản ánh các trạng thái chuyển tiếp, có nghĩa là NB có thể ở trong đó hoặc chuyển sang các trạng thái khác trong mô hình.

- Khi xảy ra "biến cố không liên quan đến việc ngừng kháng đông", NB được cho là sẽ ngừng điều trị kháng đông vĩnh viễn.

Dữ liệu đầu vào của mô hình

Hiệu quả: Dữ liệu HQ được thu thập chủ yếu từ các NC lâm sàng, tổng quan y văn và tham vấn ý kiến chuyên gia.

Chi phí: CP trực tiếp y tế, bao gồm: CP thuốc, CP xét nghiệm, CP thăm khám, CP điều trị các biến cố bất lợi. Dữ liệu CP tham khảo từ các danh mục thông tư do Bộ Y tế ban hành, tổng quan y văn và tham vấn ý kiến của chuyên gia. CP được quy đổi sang giá trị VND 2023.

Phương pháp đánh giá kinh tế được:

Tính CP-HQ của các thuốc NOAC trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF được đánh giá thông qua chỉ

số gia tăng CP-HQ (incremental cost-effectiveness ratio-ICER) và được so sánh với ngưỡng chi trả theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới – WHO) [9] (1-3 lần giá trị thu nhập bình quân đầu người (gross domestic product-GDP), với GDP của Việt Nam năm 2023 có giá trị 101,9 triệu VND (Tổng cục thống kê).

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

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 (4th Ed.), 2015.

Phân tích độ nhạy: Ảnh hưởng về tính bất định của các thông số đầu vào đến chỉ số ICER được đánh giá theo phương pháp phân tích độ nhạy xác định (DSA) và độ nhạy xác suất (PSA). DSA được thực hiện bằng cách thay đổi từng thông số theo khoảng tin cậy 95% và độ lệch chuẩn trong khi giữ tất cả các thông số khác không đổi. PSA dựa trên mô phỏng Monte Carlo, tất cả các biến đều được thay đổi đồng thời với phân bố được xác định trước tương tự nghiên cứu của Kuan Peng và cộng sự (2023) [10] và được mô phỏng trong 2000 lần lặp.

Đạo đức nghiên cứu. NC hoàn toàn không gây hại, không gây nguy hiểm cho NB vì vậy khía cạnh đạo đức không được xem xét cho NC này.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Xây dựng mô hình

Dữ liệu hiệu quả. Dữ liệu HQ của các thuốc kháng đông so với VKA được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu hiệu quả của các thuốc kháng đông so với VKA

Nguy cơ xảy ra biến cố (HR so với apixaban)						
Thông số	Apixaban (Tỉ lệ)		VKA	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg	Rivaroxaban
Nguy cơ đột quỵ do thiếu máu cục bộ	1,10%	HR	1,04	1,17	0,79	1,03
		KTC 95%	0,83–1,32	0,85–1,61	0,56–1,10	0,77–1,38
Nguy cơ XHNS ^a	0,33%	HR	2,44	0,73	1,02	1,73
		KTC 95%	1,75–3,33	0,43–1,26	0,62–1,68	1,08–2,77
Nguy cơ NMCT ^a	1,79%	HR	1,45	1,47	1,46	1,06
		KTC 95%	0,86–1,54	0,96–2,27	0,95–2,24	0,73–1,52
Nguy cơ XH lớn ^a	0,53%	HR	1,45	1,16	1,35	1,52
		KTC 95%	1,25–1,67	0,95–1,43	1,11–1,64	1,24–1,85
Nguy cơ nhập viện do bệnh mạch vành*	10,46%	HR	1,00	1,00	1,00	1,00
		KTC 95%	0,90–1,10	0,90–1,10	0,90–1,10	0,90–1,10
Nguy cơ ngưng điều trị khác ^a	13,177%	HR	1,10	1,45	1,51	1,18
		KTC 95%	0,83–1,16	1,31–1,61	1,36–1,67	1,08–1,29
Nguy cơ XH nhỏ có ý nghĩa lâm sàng ^{a, b}	2,08%	HR	1,47 ^a	1,16 ^c	1,30 ^c	1,52 ^a
		KTC 95%	1,27–1,70	0,99–1,35	1,11–1,53	1,28–1,80
Phân bố loại xh (%) ^{c, d, e}						

		Apixaban	VKA	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg	Rivaroxaban
XHNS	Đột quy do XH não	77%	64%	64%	41%	57%
	XHNS khác	23%	36%	36%	59%	43%
XHTH	XHTH	38%	35%	41%	49%	45%
	Không phải XHNS và XHTH	62%	65%	59%	51%	55%
Mức độ thỏa dụng ^g						
			Mức độ			
			Nhẹ	Trung bình	Nặng	
Hệ số nền			0,7270			
Đột quy do thiếu máu/XH não			0,6151	0,5646	0,5142	
Thuyên tắc hệ thống			0,6265			
NMCT			0,6098			
Thay đổi hệ số thỏa dụng						
			Giảm thỏa dụng		Thời gian	
XHNS khác (trừ đột quy do XH)			0,1511 ^f		6 tuần ^{*,h}	
XH lớn khác (bao gồm XHNS)			0,1511 ^f		14 ngày ^g	
XH nhỏ có ý nghĩa lâm sàng			0,0582 ^f		2 ngày ^g	
Nhập viện do bệnh mạch vành			0,1276 ^f		6 ngày ^{*,h}	
Apixaban			0,0020 [*]		Trong khi sử dụng thuốc	
Warfarin			0,0130 ⁱ			
Dabigatran			0,0020 [*]			
Rivaroxaban			0,0020 [*]			

Ghi chú: VKA - vitamin K antagonist: Thuốc kháng đông không phải Vitamin K; HR — hazard ratio: Tỷ số hazard; KTC: Khoảng tin cậy; XHNS: Xuất huyết nội sọ; XHTH: Xuất huyết tiêu hóa NB: Nguy cơ biến, “gói định”

a. Lip GY, Mitchell SA, Liu X, Liu LZ, Phatak H, Kachroo S, Batson S. Relative efficacy and safety of non-Vitamin K oral anticoagulants for non-valvular atrial fibrillation: Network meta-analysis comparing apixaban, dabigatran, rivaroxaban and edoxaban in three patient subgroups. *Int J Cardiol.* 2016; 204: 88–94.

b. Lip GY, Kongnakorn T, Phatak H, Kicirik A, Larinitis T, Liu LZ, et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther.* 2014; 36(2), 192–210.e20.

c. Secondary Analysis of ARISTOTLE (CV185-030) to Support Apixaban Cost Effectiveness Modelling for the Indication of Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Data on File, DCN #Apix 016 2012 (đối với apixaban và VKA)

d. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine.* 2009; 361(12), 1139–51. (đối với dabigatran 110mg và dabigatran 150mg)

e. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New*

England Journal of Medicine. 2011;365(10):883–91. (đối với rivaroxaban)

f. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan VH. NMDM Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. 2011;31(6):800–4.

g. Freeman JV, Zhu RP, Owens DK, Garber AM, Hutton DW, Go AS, et al. Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. 2011;154(1):1–11.

h. Tham vấn ý kiến chuyên gia

i. Gage BF, Cardinali AB, Owens DKJAOIM. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. 1996;156(16):1829–36.

Phân bố mức độ đột quy và tái phát đột quy: Căn cứ trên thang điểm Rankin hiệu chỉnh, ĐQ được chia thành 4 mức độ: nhẹ (mRS=0-2); trung bình (mRS=3-4); nặng (mRS=5); và tử vong (mRS=6). Dữ liệu về mức độ ĐQ do thiếu máu cục bộ (không bao gồm ĐQ XH) và ĐQ do XH có được từ phân tích thứ cấp dữ liệu thử nghiệm ARISTOTLE đối với apixaban và VKA, từ tổng quan y văn đối với dabigatran [11] và rivaroxaban [12]. Dữ liệu về mức độ tái phát ĐQ do thiếu máu cục bộ (không bao gồm ĐQ XH) và tái phát ĐQ do XH lần lượt có được từ tham vấn ý kiến chuyên gia và giả định.

Tử vong: Xác suất tử vong liên quan đến biến cố có được từ phân tích thứ cấp dữ liệu các thử nghiệm AVERROES và ARISTOTLE và giả định. Tỷ lệ tử vong ở các nhóm đối tượng có

được từ tổng quan y văn, tham vấn ý kiến chuyên gia hoặc giả định và ngoại suy.

Dữ liệu chi phí. CP thuốc trung bình và CP quản lý bệnh dựa trên kết quả (KQ) trúng thầu được công bố từ ngày 01/01/2023 đến 26/12/2023 và Thông tư 22/2023/TT-BYT. Theo đó, CP thuốc theo ngày của apixaban, rivaroxaban, dabigatran (110mg và 150mg), warfarin, acenocoumarol lần lượt là 48.300 VND,

58.000 VND, 60.776 VND, 1.454 VND và 332 VND. Bên cạnh đó, CP khám bệnh mỗi tháng là 37.000 VND với tần suất 1 lần mỗi tháng áp dụng cho tất cả các thuốc và NB khi sử dụng VKA (warfarin và acenocoumarol) thì có thêm CP theo dõi INR với giá 54.567 VND theo thông tư 22/2023/TT-BYT.

CP điều trị các biến cố trong giai đoạn cấp và duy trì được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Chi phí điều trị biến cố (VND)

Biên cố		Nhẹ	Trung bình	Nặng
ĐQ do TMCB	Giai đoạn cấp ^c	5.818.808	23.627.172	81.993.474
	Điều trị duy trì ^d	621.611	1.243.223	2.486.446
	ĐQ TMCB gây tử vong ^c		133.577.300	
ĐQ do XH	Giai đoạn cấp ^{b,c}	5.818.808	23.627.172	81.993.475
	Điều trị duy trì ^{b,d}	621.611	1.243.223	2.486.446
	ĐQ do XH gây tử vong ^{b,c}		133.577.300	
TTHT	Giai đoạn cấp ^e		75.371.840	
	Điều trị duy trì ^f		1.662.027	
XH nội sọ khác ^a			34.000.000	
XH lớn khác	XH tiêu hoá ^a		17.500.000	
	XH lớn khác ngoài XH tiêu hóa và XH nội sọ ^a		4.543.886	
XH nhỏ có ý nghĩa lâm sàng ^a			1.226.981	
NMCT	Giai đoạn cấp ^g		88.655.969	
	Điều trị duy trì ^h		2.238.042	
Nhập viện do bệnh mạch vành ⁱ			100.750.190	

Ghi chú: ĐQ-Đột quy, TMCB-Thiếu máu cục bộ, XH-Xuất huyết, TTFHT-Thuyên tắc hệ thống, NMCT-Nhồi máu cơ tim

a. Tham vấn chuyên gia

b. Giá định; Giá trị chi phí được điều chỉnh
giá trị VND 2023

c. Anh NQ, Tân VV. Chi phí trực tiếp cho đợt điều trị nội trú nhóm bệnh đột quỵ cấp tại khoa nội thần kinh, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định năm 2020 và một số yếu tố ảnh hưởng. Tạp chí Khoa học Nghiên cứu Sức khỏe và Phát triển (Tập 05, Số 03-2021), tr. 2021:19-27.

d. Đinh D, Nguyễn T, Phạm H, Sỹ H. Phân tích chi phí - hiệu quả lựa chọn của Ticagrelor so với Clopidogrel trong điều trị hội chứng mạch vành cấp: Kết quả sơ bộ từ nghiên cứu Plato và dự liệu tại Việt Nam 2017-458 211-5.

e. Hạnh BM. Chi phí điều trị trực tiếp biến chứng huyết khối tĩnh mạch sau phẫu thuật 30 ngày. 2019

f. Trần CD, Phạm MH, Bùi MT, Nguyễn CDH, Lê TM, Nguyễn CT, Nguyễn TTT. Phân tích chi phí trực tiếp y tế trong điều trị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch tại một số bệnh viện chuyên khoa ở Việt Nam giai đoạn 2019-2022. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023;527(1B)

g. Nguyễn TA T, Thành L. Phân tích chi phí điều trị nhồi máu cơ tim tại Viên Tim Thành phố

Hồ Chí Minh. Tạp chí Y học Việt Nam.
2017;21(5):301

h. Nguyen T, Le T, Phan T. Treatment Cost of Post Myocardial Infarction: An Analysis in Heart Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Value in Health*. 2016;19(7):A650.

i. Nguyễn T-P-L WE, Nguyễn T-T, Schuiling-Veninga CCM, Bijlsma MJ, Nguyễn T-B-Y, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Screening for and Managing Identified Hypertension for Cardiovascular Disease Prevention in Vietnam. PLoS one. 2016;11(5).

Phân tích chi phí – hiệu quả

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



Hình 2. Kết quả số ca biến cố

4. Theo đó, NC ghi nhận apixaban vượt trội so với dabigatran 110mg & 150mg và rivaroxaban; dabigatran 110mg vượt trội so với rivaroxaban và bị vượt trội so với dabigatran 150mg;

dabigatran 150mg vượt trội so với rivaroxaban trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF. So với VKA, các thuốc NOAC có giá trị ICER/QALY dao động từ 396.604.064 đến 1.691.290.848 VND. Như

vậy, với ngưỡng 3 GDP của Việt Nam năm 2023 (tương ứng với 305,7 triệu VND), các thuốc NOAC không đạt CP-HQ so với VKA trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF.

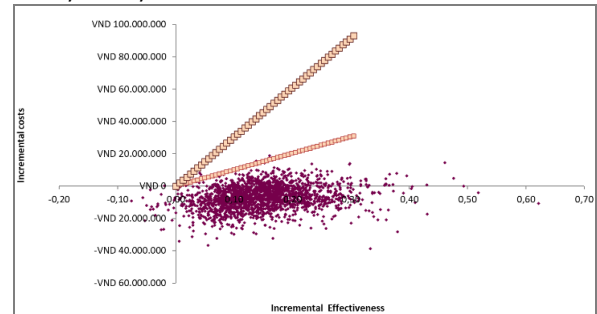
Bảng 4. Kết quả phân tích chi phí – hiệu quả của các thuốc NOAC

	Apixaban	Dabigatran 110mg	Dabigatran 150mg	Rivaroxaban	VKA
Tổng CP (VND)	237.618.931	241.094.141	238.787.458	241.604.798	158.535.307
QALY (năm)	7,45	7,34	7,39	7,30	7,25
ICER/QALY (VND/năm)					
vs dabigatran 110mg	Vượt trội	-	-	-	-
vs dabigatran 150mg	Vượt trội	Bị vượt trội	-	-	-
vs rivaroxaban	Vượt trội	Vượt trội	Vượt trội	-	-
vs VKA	396.604.064	924.161.895	572.086.688	1.691.290.848	-

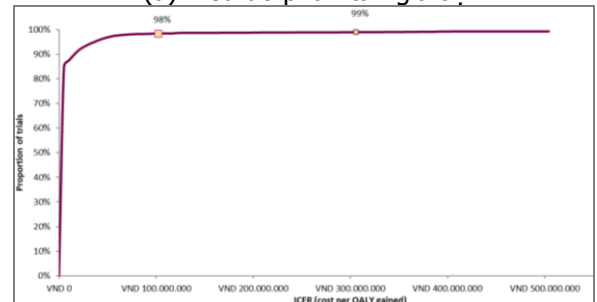
Ghi chú: VKA - vitamin K antagonist: Thuốc kháng đông kháng vitamin K; VND: Việt Nam đồng; LYG - life years gained: Số năm sống đạt được; QALY - quality-adjusted life-years: Số năm sống được điều chỉnh bởi chất lượng sống; ICER - incremental cost-effectiveness ratio: Chỉ số gia tăng chi phí-hiệu quả

Phân tích độ nhạy. KQ DSA ghi nhận khi thay đổi giá trị các thông số đầu vào, apixaban đều vượt trội/ đạt CP-HQ so với rivaroxaban, dabigatran 110mg, dabigatran 150mg với ICER đạt cao nhất ở 92 triệu, 124 triệu, 270 triệu theo thứ tự và dao động từ 159-558 triệu VND so với VKA. Các thông số ảnh hưởng nhiều nhất đến KQ bao gồm CP thuốc của các thuốc NOAC và hệ số thỏa dụng của VKA (khi so sánh apixaban với VKA).

Đường cong chấp nhận chi phí-hiệu quả cho thấy xác suất apixaban đạt CP-HQ so với rivaroxaban, dabigatran 110mg & 150mg và VKA ở ngưỡng chi trả 305,7 triệu VND lần lượt là 99%, 98%, 93% và 1%.



(a) Biểu đồ phân tán giá trị



(b) Đường cong chấp nhận chi phí – hiệu quả

Hình 4. Kết quả phân tích độ nhạy xác suất của apixaban so với rivaroxaban

Daily cost of Rivaroxaban	89900.00	145.841.927	92.798.190	46400.00
Daily cost of Apixaban	18320.00	140.363.879	87.320.102	28860.00
% switch treatment post GI for Rivaroxaban	0.01	-35.201.625	-11.904.929	0.89
% switch treatment post GI for Apixaban	0.69	-35.926.952	-21.470.316	0.01
Case fatality rate of stroke (excluding hemorrhagic strokes) for Apixaban	0.26	-31.419.679	23.078.794	0.11
Case fatality rate of stroke (excluding hemorrhagic strokes) for Rivaroxaban	0.21	-30.640.357	22.738.135	0.34
Proportion of hemorrhagic strokes among ICHs for Rivaroxaban	0.44	-30.767.404	22.969.896	0.70
Case fatality rate of other major bleeds for Rivaroxaban	0.01	-29.715.224	22.899.824	0.03
HR mortality AF	1.53	-29.547.818	24.232.905	1.20
Case fatality rate of major bleeds for Apixaban	0.03	-29.584.964	24.323.657	0.01
Case fatality rate of SE for Rivaroxaban	0.02	-28.792.930	23.777.566	0.21
Proportion of hemorrhagic strokes among ICHs for Apixaban	0.87	-28.682.080	24.167.053	0.65
Risk adjustment factor for stroke per decade	2.16	-28.445.059	24.747.860	0.60
Case fatality rate of SE for Apixaban	0.02	-27.929.214	24.291.635	0.21
Case fatality rate of SE for Rivaroxaban	0.21	-28.647.153	25.269.918	0.02

Hình 3. Kết quả phân tích độ nhạy một chiều giữa apixaban và rivaroxaban

KQ PSA cho thấy khi so sánh apixaban với rivaroxaban hoặc dagigatran, các điểm phân tán đều nằm dưới ngưỡng chi trả 3GDP (>83% các điểm nằm dưới ngưỡng 1 GDP và >93% dưới ngưỡng 3GDP) và phần lớn điểm nằm ở góc phần tư vượt trội cho apixaban (chi phí thấp hơn, hiệu quả cao hơn) (Hình 4). So với VKA, đề tài ghi nhận có 1% điểm phân tán nằm dưới ngưỡng chi trả 3GDP.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả NC ghi nhận apixaban vượt trội so với các thuốc NOAC khác, dabigatran 110mg vượt trội so với rivaroxaban và bị vượt trội so với dabigatran 150mg, dabigatran 150mg vượt trội so với rivaroxaban trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF. So với VKA, các thuốc NOAC có giá trị ICER/QALY dao động từ 396.604.064 VND đến 1.691.290.848. Như vậy, với ngưỡng 3 GDP của Việt Nam năm 2023 (tương ứng với 305,7 triệu

VND), các thuốc NOAC không đạt CP-HQ so với VKA trong PN ĐQ và TTHT ở NB NVAF. KQ này tương đồng với NC tại Hoa Kỳ [13] khi đều nhận định apixaban đạt CP-HQ so với các NOAC khác. Trong khi đó, apixaban không đạt CP-HQ so với VKA tương đồng với NC thực hiện tại Thái Lan [7] nhưng có sự khác biệt với các NC ở quốc gia phát triển như Canada [6] và Hoa Kỳ [13]. Sự khác biệt này có thể giải thích do ngưỡng chi trả khác nhau giữa các quốc gia, vốn phần lớn phụ thuộc vào thu nhập bình quân đầu người do thực hiện theo khuyến cáo của WHO. Mô hình Markov với 17 trạng thái, các đặc điểm của mô hình phù hợp với tính chất của bệnh và thực tế lâm sàng tại Việt Nam. Tuy nhiên giá thành thấp của các thuốc VKA, sự thiếu hụt các thuốc biệt dược gốc trên thị trường Việt Nam và giả định về HQ tương đương của các thuốc VKA generic so với biệt dược gốc có thể là nguyên nhân làm giảm tính CP-HQ của các NOAC so với VKA.

Với phương pháp NC phù hợp khi sử dụng mô hình Markov - mô hình kinh tế phù hợp nhất để mô phỏng các bệnh mạn tính như NVAF trên lâm sàng, dữ liệu khoa học đáng tin cậy, NC đã cung cấp cơ sở khoa học cho việc ra quyết định thực hiện các chính sách y tế phù hợp đối với các thuốc NOAC trong PN ĐQ và TTHT tại Việt Nam. Tuy nhiên, NC còn một số hạn chế như mô hình cần sử dụng một số giả định, một trong các giả định chính của NC là acenocoumarol và warfarin có HQ lâm sàng và nguy cơ biến cố là tương đương nhau. Vì vậy, dữ liệu lâm sàng của warfarin là đại diện cho nhóm VKA. Trong một số NC trước đây được thực hiện tại Đức cho thấy acenocoumarol và warfarin được coi là sự thay thế toàn diện cho nhau cả về HQ và độ an toàn [8].

V. KẾT LUẬN

Phân tích CP-HQ tại Việt Nam theo quan điểm cơ quan chi trả bảo hiểm y tế cho thấy apixaban tiết kiệm chi phí và giúp gia tăng hiệu quả vì vậy vượt trội so với rivaroxaban và dabigatran trong phòng ngừa đột quỵ ở người bệnh NVAF. KQ này được sử dụng cho cơ quan hoạch định chính sách làm cơ sở để xem xét bồi hoàn cho thuốc nhằm nâng cao HQ điều trị mà vẫn đảm bảo khả năng chi trả của cơ quan chi trả BHYT.

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

1. **A. J. Camm et al.**, "2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association," *Eur Heart J*, vol. 33, no. 21, pp. 2719-47, Nov 2012.
2. **B. J. Gersh, T. S. Tsang, J. B. J. T. o. T. A. c. Seward, and c. association**, "The changing epidemiology and natural history of nonvalvular atrial fibrillation: clinical implications," vol. 115, p. 149, 2004.
3. **A. Vergnenègre and C. Chouaïd**, "Review of economic analyses of treatment for non-small-cell lung cancer (NSCLC)," *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, vol. 18, no. 5, pp. 519-528, 2018.
4. **A. Birkinshaw, C. H. Fry, D. Fluck, P. Sharma, and T. S. Han**, "Changing trends in the use of novel oral anticoagulants and warfarin for treating non-valvular atrial fibrillation," *JRSM Cardiovascular Disease*, vol. 9, p. 2048004020915406, 2020.
5. **P. B. Roy et al.**, "Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: A Systematic Review," *Cureus*, vol. 15, no. 10, 2023.
6. **D. Coyle et al.**, "Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation," vol. 16, no. 4, pp. 498-506, 2013.
7. **P. Dilokthornsakul, S. Nathisuwan, R. Krittayaphong, A. Chutinet, U. J. H. Permsuwan, Lung, and Circulation**, "Cost-effectiveness analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in Thai patients with non-valvular atrial fibrillation," vol. 29, no. 3, pp. 390-400, 2020.
8. **M. Krejczyk, J. Harenberg, M. Wehling, K. Obermann, and G. Y. J. B. r. i. Lip**, "Cost-Effectiveness of Anticoagulation in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation with Edoxaban Compared to Warfarin in Germany," vol. 2015, no. 1, p. 876923, 2015.
9. **T. T.-T. Edejer and T. T.-T. Edejer**, *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. World Health Organization, 2003.
10. **K. Peng, Y. Li, E. W. Chan, I. C. K. Wong, and X. Li**, "Cost-Effectiveness of Direct Oral Anticoagulants in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Hong Kong," *Value in Health Regional Issues*, vol. 36, pp. 51-57, 2023/07/01/2023.