

needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care,8(4), 204–212.

4. Hill DM, et al. Continuous Venovenous Hemofiltration is Associated with Improved Survival in Burn Patients with Shock: A Subset Analysis of a Multicenter Observational Study. Blood Purif. 2021;50(4-5):473-480. doi: 10.1159/000512101.

Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264769; PMCID: PMC8315671.

5. Schefold JC, von Haehling S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. Crit Care. 2014 Jan 10;18(1):R11. doi: 10.1186/cc13188. PMID: 24405734; PMCID: PMC4056033.

## TỔNG QUAN HỆ THỐNG VỀ CHI PHÍ – HIỆU QUẢ CỦA DAPAGLIFLOZIN TRONG ĐIỀU TRỊ SUY TIM PHÂN SUẤT TỔNG MÁU GIẢM

Kiều Thu Hương<sup>1</sup>, Lê Hồng Minh<sup>2</sup>,  
Phạm Hoài Thanh Vân<sup>3</sup>, Kiều Thị Tuyết Mai<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Suy tim là tình trạng bệnh lý phổ biến, làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và tăng nguy cơ nhập viện cũng như tử vong tim mạch. Nghiên cứu được tiến hành nhằm tổng hợp các bằng chứng về chi phí – hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị suy tim phân suất tống máu giảm (HFrEF). Các nghiên cứu được tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu Pubmed. Kết quả có 6 nghiên cứu đáp ứng tiêu chí lựa chọn và loại trừ được đề ra. Nhìn chung, dapagliflozin đạt chi phí – hiệu quả ở bệnh nhân HFrEF.

### SUMMARY

#### COST – EFFECTIVENESS ANALYSIS OF DAPAGLIFLOZIN IN TREATMENT OF HEART FAILURE WITH REDUCED EJECTION FRACTION: A SYSTEMATIC REVIEW

Heart failure is one of major health problems, which may lead to reduce quality of life and increase risk of hospitalizations and cardiovascular death. This study was conducted to review economic evaluations of dapagliflozin in treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). A systematic search in Pubmed was made up. Six studies were eligible for inclusive and exclusive criteria. In conclusion, dapagliflozin was suggested as a cost – effective treatment for HFrEF patients

**Từ khóa:** dapagliflozin, suy tim phân suất tống máu giảm, chi phí – hiệu quả

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến hơn 26 triệu bệnh nhân trên thế giới. Tỷ lệ mắc

mới của suy tim là ổn định nhưng tỷ lệ hiện mắc được dự báo sẽ tiếp tục gia tăng do sự già hóa dân số và những cải thiện về tỷ lệ sống sót [9]. Các thử nghiệm lâm sàng của các thuốc điều trị tử những năm 1980 đều tập trung vào đối tượng bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm (HFrEF). Cho đến năm 2020, có 3 nhóm thuốc điều trị HFrEF đã được chứng minh có hiệu quả cải thiện tiên lượng và tỷ lệ tử vong bao gồm nhóm ức chế men chuyển (ACEi)/ức chế thụ thể (ARB)/thuốc ức chế kép thụ thể angiotensin-nepriysin (ARNi), nhóm chẹn beta giao cảm (BB) và nhóm lợi tiểu kháng aldosteron (MRA) [8].

Năm 2020, thử nghiệm lâm sàng DAPA-HF cho thấy dapagliflozin, một thuốc điều trị đái tháo đường (ĐTĐ) thuộc nhóm ức chế kênh đồng vận chuyển natri-glucose 2 (SGLT-2) có hiệu quả trong làm giảm nguy cơ nhập viện do suy tim (HFrEF) và tử vong tim mạch trên bệnh nhân HFrEF [7]. Từ kết quả này, dapagliflozin đã được Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ và Cơ quan Dược phẩm châu Âu cấp phép cho chỉ định điều trị HFrEF ở người lớn. Đến tháng 8 năm 2021, dapagliflozin nói riêng và nhóm ức chế SGLT-2 cũng được đưa vào hướng dẫn điều trị suy tim của Hội tim mạch châu Âu (ESC) bên cạnh ba nhóm thuốc điều trị nền tảng khác [4]. Khi đưa một thuốc vào thực hành lâm sàng, ngoài vấn đề về hiệu quả và an toàn, khía cạnh về chi phí cũng được xem xét. Nghiên cứu được thực hiện nhằm tổng hợp các bằng chứng về chi phí – hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị HFrEF. Từ đó, kết quả nghiên cứu là cơ sở để các nhà hoạch định chính sách đưa ra các chính sách liên quan đến thuốc.

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Phương pháp nghiên cứu.** Các bài báo

<sup>1</sup>Đại học Dược Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Nghiên cứu và Đánh giá Kinh tế Y tế

<sup>3</sup>Công ty TNHH AstraZeneca Việt Nam

Chịu trách nhiệm chính: Kiều Thị Tuyết Mai

Email: kieumai210@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 27.12.2021

Ngày duyệt bài: 10.01.2022

được tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu Pubmed vào tháng 1 năm 2021 bằng cách sử dụng ba nhóm từ khóa bao gồm nhóm từ khóa liên quan đến thuốc, nhóm từ khóa liên quan đến bệnh và nhóm từ khóa liên quan đến loại nghiên cứu. Nhóm từ khóa liên quan đến thuốc bao gồm "heart failure", "HF", "heart failure with reduced ejection fraction", "HFREF", "systolic failure", "cardiac failure", "myocardial failure", nhóm từ khóa liên quan đến thuốc bao gồm "dapagliflozin", "SGLT-2 inhibitor", "SGLT-2 inhibitors", "gliflozin", "gliflozins", "sodium glucose cotransporter 2 inhibitor", "sodium glucose cotransporter 2 inhibitors", "sodium glucose transporter 2 inhibitor", "sodium glucose transporter 2 inhibitors", nhóm từ khóa liên quan đến loại nghiên cứu bao gồm "cost-effectiveness", "cost minimization", "cost benefit", "cost utility", "pharmacoeconomics", "economic evaluation", "health technology assessment", "economic burden", "costing", "cost". Các từ khóa trong cùng một nhóm được liên kết bằng toán tử OR, sau đó các từ khóa từ ba nhóm được liên kết bằng toán tử AND và được giới hạn tìm kiếm ở Tiêu đề/Tóm tắt (Title/Abstract)

Các nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống sau khi được lựa chọn dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Quá trình lựa chọn được thực hiện một cách độc lập bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu. Kết quả lựa chọn được rà soát chéo và thảo luận những bất đồng. Nếu những bất đồng không được giải quyết, ý kiến của nghiên cứu viên cấp cao hơn được tham khảo để đi đến thống nhất.

**Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm:** Nghiên cứu là nghiên cứu kinh tế được: chi phí – hiệu quả, chi phí – thỏa dụng, chi phí tối thiểu, tác động ngân sách và không là nghiên cứu thị trường, có tiêu chí đầu ra là một trong các chỉ số: gia tăng chi phí – hiệu quả (ICER), gia tăng chi phí – thỏa dụng (ICUR), tác động ngân sách, chi phí tiết kiệm, lợi ích ròng bằng tiền; Dân số được quan tâm là bệnh nhân người lớn được chẩn đoán mắc suy tim; Bệnh nhân được điều trị bằng dapagliflozin; Nhóm đối chứng là giả dược hoặc các thuốc điều trị HFREF bao gồm ACEi/ARB/ARNi, BB hoặc MRA.

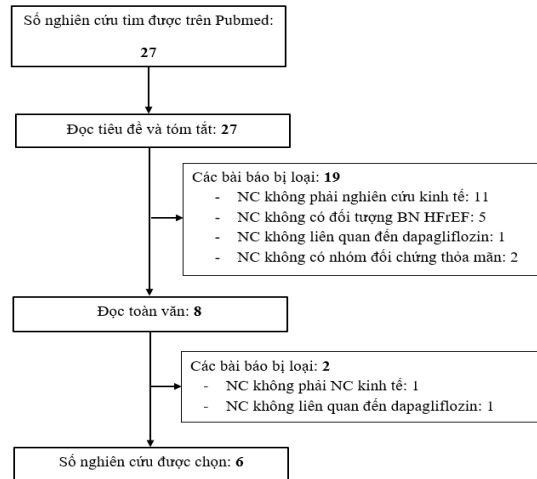
Các tiêu chí loại trừ bao gồm: (i) báo cáo ca, chuỗi ca, tổng quan y văn, xã luận, thư; (ii) nghiên cứu trên động vật, in vitro; (iii) nghiên cứu không được công bố bằng tiếng Anh, (iv) nghiên cứu thị trường.

Các nghiên cứu sau đó được đánh giá chất

lượng bằng bảng kiểm CHEERS [2]. Bảng kiểm gồm 24 tiêu chí, mỗi tiêu chí được cho 1 điểm nếu bao gồm đầy đủ thông tin yêu cầu của mục đó, 0,5 điểm nếu báo cáo một phần và 0 điểm nếu không có thông tin.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Kết quả tìm kiếm và lựa chọn các nghiên cứu vào tổng quan hệ thống:** Sau khi tìm kiếm và lựa chọn, có 6 nghiên cứu được đưa vào tổng quan chi phí – hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị HFREF.



**Hình 1** Kết quả tìm kiếm và lựa chọn nghiên cứu trong tổng quan hệ thống

**Chú thích:** BN: Bệnh nhân; HFREF: suy tim phân suất tổng máu giảm; NC: Nghiên cứu

**Tổng quan hệ thống về chi phí – hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị HFREF:** Đặc điểm các nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 1. Trong 6 nghiên cứu được lựa chọn, có 4 phân tích chi phí – hiệu quả trên bệnh nhân HFREF, một phân tích chi phí – hiệu quả trên bệnh nhân ĐTD mắc kèm suy tim và một nghiên cứu đánh giá chi phí cứu một mạng sống. Các nghiên cứu được thực hiện tại các quốc gia ở châu Âu, châu Á và châu Úc. Có 5/6 nghiên cứu thực hiện mô hình hóa. Không có nghiên cứu nào sử dụng quan điểm chi trả xã hội. Các nghiên cứu hầu hết có khung thời gian là đời người với tỷ lệ chiết khấu từ 3-5% tùy quốc gia. Nghiên cứu đánh giá chi phí cứu một mạng sống của các thuốc điều trị suy tim dựa trên dữ liệu chi phí thuốc trong 10 năm từ trang web GoodRX.com và số bệnh nhân cần điều trị để cứu một mạng sống hàng năm. Các nghiên cứu có điểm đánh giá chất lượng theo bảng kiểm CHEERS từ 13,5/24 điểm trở lên, có 2 nghiên cứu đạt trên 20 điểm là nghiên cứu của Younan Yao và nghiên cứu của Phil McEwan (2) [5].

**Bảng 1 Đặc điểm các nghiên cứu trong tổng quan hệ thống chi phí – hiệu quả**

Tên tác giả, năm xuất bản	Quốc gia	Năm quy đổi	Quan điểm	Loại mô hình	Khung thời gian	Tỷ lệ chiết khấu (chi phí - hiệu quả)	Đối tượng NC	Can thiệp	Đối chứng
Younan Yao, 2020 [11]	TQ	2017	Nhà chi trả CSSK TQ	Markov	15 năm	4,2% - 4,2%	HFrEF	DAPA +ST	ST
Feby Savira, 2020 [10]	Úc	2019 - 2020	Hệ thống y tế Úc	Markov	Đời người †	5% - 5%	HFrEF	DAPA +ST	ST
Phil McEwan (1), 2020 [6]	Anh	2019	Nhà chi trả CSSK Anh	Cardiff T2DM	Đời người	3,5% - 3,5%	HF*	DAPA	PL
Phil McEwan (2), 2020 [5]	Anh	2019	Nhà chi trả CSSK	Markov	Đời người	3,5%-3,5%	HFrEF	DAPA +ST	ST
	Đức					3% - 3%			
	Tây Ba Nha					3% - 3%			
Philip Houck, 2020 [1]	Hoa Kỳ	2020	-	-	Đời người		HF	DAPA +ST	Các biện pháp điều trị suy tim
Rungroj Kittayaphong, 2020 [3]	Thái Lan	2019	Hệ thống y tế Thái Lan	Markov	Đời người	3% - 3%	HFrEF	DAPA +ST	ST

**Chú thích:** CSSK: chăm sóc sức khỏe; DAPA: dapagliflozin; HF: suy tim; HFrEF: suy tim phân suất tống máu giảm; NC: nghiên cứu; PL: placebo; ST: điều trị chuẩn; TQ: Trung Quốc; \*: tất cả bệnh nhân đái tháo đường mắc kèm suy tim; †: đến khi tử vong hoặc đến năm 77 tuổi; -: không đề cập

Chi phí hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị HFrEF được thể hiện ở Bảng 2. Khi so sánh với liệu pháp so sánh (điều trị chuẩn hay giả dược), dapagliflozin đạt chi phí – hiệu quả trong điều trị HFrEF ở nghiên cứu của Younan Yao, nghiên cứu

của Feby Savira, nghiên cứu của Phil McEwan (2) [5], và nghiên cứu của Rungroj Kittayaphong [3]. Trên đối tượng bệnh nhân suy tim mắc kèm ĐTĐ, dapagliflozin được chứng minh là một lựa chọn điều trị có ưu thế khi tiết kiệm £4150 chi phí và cải thiện 0,11 QALY so với giả dược trong nghiên cứu của Phil McEwan (1) [6]. Về chi phí để cứu một mạng sống, dapagliflozin là thuốc có chi phí cao nhất trong số các thuốc điều trị suy tim với mức chi phí là \$4.853.200, nhưng vẫn thấp hơn liệu pháp điều trị máy khử rung tim đến 0,75 lần [1].

**Bảng 2 Chi phí – hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị HFrEF**

Tên tác giả, năm công bố	ΔE (QALY)	ΔC	ICER/CER	Ngưỡng chi trả	Kết luận
Younan Yao, 2020 [11]	0,38	\$1.452,3	\$3.827,6/QALY	\$8.573,4(1 GDP) hoặc \$25.720,2(3 GDP) †	Đạt
Feby Savira, 2020 [10]	288	A\$3.692,440	A\$12.842/QALY	A\$50.000	Đạt
Phil McEwan (1), 2020 [6]	Dapagliflozin: QALY: 6,8 Giả dược: QALY: 6,7	Dapagliflozin: £57.419 Giả dược: £61.568	-£37.718/QALY	£20.000	Tiết kiệm chi phí
	Anh: 0,48 Đức: 0,50 Tây Ba Nha: 0,50	£2.780 €2.681 €4.688	£5.822/QALY €5.379/QALY €9.406/QALY	£20.000 €20.000 €20.000	Đạt Đạt Đạt
Philip Houck, 2020 [1]	Hoa Kỳ	NA	Cost/Life saved: \$4.853.200	NA	NA
Rungroj Kittayaphong, 2020 [3]	0,60	\$1.185	\$1.991/QALY	\$5.131	Đạt

**Chú thích:** cost/life saved: chi phí cứu một mạng sống; GDP: thu nhập bình quân đầu người; ICER: tỷ số chi phí hiệu quả gia tăng; QALY: số năm sống điều chỉnh chất lượng; †: không có ngưỡng chi trả cố định

Một số nghiên cứu thực hiện phân tích độ nhạy tất định và độ nhạy xác suất. Trong phân tích độ nhạy tất định, các yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất lên ICER khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong các nghiên cứu, dao động của giá trị ICER bởi các thông số hầu hết đều cho giá trị giới hạn trên đạt ngưỡng chi phí – hiệu quả. Có 3 nghiên cứu thực hiện phân tầng bệnh nhân theo tình trạng mắc kèm đái tháo đường. Kết quả từ 2 nghiên cứu tại Úc và 3 nước châu Âu cho thấy dapagliflozin đạt chi phí – hiệu quả tốt hơn ở nhóm bệnh nhân không mắc kèm đái tháo đường so với ở bệnh nhân mắc kèm đái tháo đường [6]. Trong khi đó nghiên cứu tại Thái Lan cho kết quả ngược lại khi ICER ở nhóm bệnh nhân mắc kèm đái tháo đường là \$1527/QALY, ở nhóm bệnh nhân không mắc kèm đái tháo đường là \$2191/QALY [3]. Trong các phân tích độ nhạy xác suất, bổ sung dapagliflozin vào điều trị chuẩn phần lớn nằm trên góc phần tư thứ nhất trong biểu đồ phân tán, tức là sử dụng dapagliflozin tăng chi phí và tăng hiệu quả. Đặc biệt, nghiên cứu tại Úc cho tỷ lệ trường hợp đạt chi phí – hiệu quả lên đến 98,8% và có 0,2% trường hợp dapagliflozin tiết kiệm chi phí.

#### IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu chi phí – hiệu quả thực hiện tại các quốc gia khác nhau và có cấu trúc mô hình khác nhau, kết quả đều cho thấy dapagliflozin đạt chi phí – hiệu quả khi bổ sung vào điều trị chuẩn trong điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm và đạt tiết kiệm chi phí khi điều trị cho bệnh nhân ĐTD mắc kèm suy tim. Tuy nhiên vẫn cần thận trọng khi sử dụng dữ liệu do nguy cơ về sự khác biệt liên quan tới đặc điểm quần thể bệnh nhân tại từng quốc gia cũng như chi phí thuốc, chi phí khác cho quản lý suy tim và chi phí do các biến cố bất lợi có thể gặp khi dùng thuốc. Chính vì vậy, một phân tích tại Việt Nam sẽ cho bằng chứng tốt hơn trong đánh giá chi phí – hiệu quả của dapagliflozin trong điều trị suy tim phân suất tổng máu giảm. Trong khi đó, nghiên cứu của Phillip Houck cho thấy chi phí để cứu 1 mạng sống của dapagliflozin là khá cao trong số các thuốc điều trị suy tim phân suất

tổng máu giảm, nhưng vẫn thấp hơn so với việc điều trị bằng máy khử rung tim [1]. Tuy nhiên, giá trị này chỉ tính đến lợi ích giảm tỷ lệ tử vong mà không xem xét các lợi ích khác của thuốc liên quan đến chất lượng sống và giảm nguy cơ nhập viện. Ngoài ra, dữ liệu về chi phí của thuốc được lấy từ trang web GoodRX cũng bỏ qua sự khác biệt về chi phí giữa các quốc gia.

#### V. KẾT LUẬN

Tổng quan hệ thống lựa chọn 6 nghiên cứu sau khi lọc theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Về chi phí - hiệu quả, dapagliflozin được chứng minh giúp tiết kiệm chi phí ở bệnh nhân suy tim mắc kèm ĐTD (tăng 0,11 QALY, tiết kiệm £4150 chi phí trọn đời). Phần lớn các bằng chứng hiện tại đều cho thấy dapagliflozin đạt chi phí – hiệu quả trong điều trị HFrEF.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Houck P., Dandapanula H. et al. (2020)**, "Cost to Save a Life in Heart Failure: Health Disparity Costs Lives", *Cureus*. 12 (8), pp. e10081.
2. **Husereau D., Drummond M. et al. (2013)**, "Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement", *Value Health*. 16 (2), pp. e1-5.
3. **Krittayaphong R., Permsuwan U. (2021)**, "Cost-utility analysis of add-on dapagliflozin treatment in heart failure with reduced ejection fraction", *Int J Cardiol*. 322, pp. 183-190.
4. **McDonagh T. A., Metra M. et al. (2021)**, "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", *Eur Heart J*.
5. **McEwan P., Darlington O. et al. (2020)**, "Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF", *Eur J Heart Fail*. 22 (11), pp. 2147-2156.
6. **McEwan P., Morgan A. R. et al. (2020)**, "The cost-effectiveness of dapagliflozin in treating high-risk patients with type 2 diabetes mellitus: An economic evaluation using data from the DECLARE-TIMI 58 trial", *Diabetes Obes Metab*.
7. **McMurray J. J. V., Solomon S. D. et al. (2019)**, "Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction", *N Engl J Med*. 381 (21), pp. 1995-2008.
8. **Ponikowski P., Voors A. A. et al. (2016)**, "2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC", *Eur J Heart Fail*. 18 (8), pp. 891-975.
9. **Savarese G., Lund L. H. (2017)**, "Global Public Health Burden of Heart Failure", *Card Fail Rev*. 3 (1), pp. 7-11.