

# Phân tích tổng quan hệ thống về chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ

Hà Văn Thúy, Tăng Quốc Hùng, Nguyễn Ngọc Nghĩa, Bùi Thị Xuân\*

Trường Đại học Y - Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, phường Dịch Vọng Hậu, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 9/11/2023; ngày chuyển phân biện 13/11/2023; ngày nhận phân biện 30/11/2023; ngày chấp nhận đăng 4/12/2023

## **Tóm tắt:**

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm tổng hợp các nghiên cứu phân tích chi phí - hiệu quả của thuốc apixaban so với các phác đồ điều trị hiện tại trong phòng ngừa đột quỵ ở người mắc rung nhĩ. Nghiên cứu sử dụng phương pháp tổng quan tài liệu một cách có hệ thống để đánh giá chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Thư viện Cochrane, ScienceDirect, Google Scholar. Kết quả cho thấy, có 16/19 nghiên cứu (chiếm 84,21%) chứng minh apixaban đạt chi phí - hiệu quả (bao gồm 4 nghiên cứu apixaban với aspirin, 6 nghiên cứu apixaban với warfarin, 1 nghiên cứu apixaban với edoxaban, 1 nghiên cứu apixaban với dabigatran và 4 nghiên cứu thực hiện trên nhiều phác đồ). Trong đó, 11/16 nghiên cứu nhận được các tài trợ liên quan đến Công ty Pfizer. Chỉ có 3 nghiên cứu (chiếm 15,79%) không đạt chi phí - hiệu quả, bao gồm apixaban so sánh với warfarin tại Na Uy, apixaban so sánh với dẫn xuất coumarin tại châu Âu (Anh) và apixaban so sánh với warfarin tại Canada. Trong 19 nghiên cứu, có 4 nghiên cứu được thực hiện tại các quốc gia và vùng lãnh thổ thuộc châu Á như: Nhật Bản, Ả Rập Xê Út, Đài Loan và Trung Quốc. Các nghiên cứu đều sử dụng mô hình Markov hoặc Markov cải tiến, 17/19 nghiên cứu sử dụng khung thời gian đời người.

**Từ khóa:** apixaban, chi phí - hiệu quả, rung nhĩ, tổng quan hệ thống.

**Chỉ số phân loại:** 3.4, 3.5

## Systematic review analysis of the cost-effectiveness of apixaban in stroke prevention in people with atrial fibrillation

Van Thuy Ha, Quoc Hung Tang, Ngoc Nghia Nguyen, Thi Xuan Bui\*

University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University - Hanoi, 144 Xuan Thuy Street, Dich Vong Hau Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

Received 9 November 2023; revised 30 November 2023; accepted 4 December 2023

## **Abstract:**

This study aims to synthesise studies on the cost-effectiveness of apixaban compared to current treatment regimens for stroke prevention in people with atrial fibrillation. This study uses a systematic literature review to evaluate the cost-effectiveness of apixaban in stroke prevention in people with atrial fibrillation across PubMed, The Cochrane Library, ScienceDirect, and Google Scholar databases. Results indicated that and 16 out of 19 studies (84.21%) demonstrated cost-effectiveness (including 6 regimens of apixaban with aspirin, 7 regimens of apixaban with warfarin, 3 regimens of apixaban with edoxaban, and 1 regimen of apixaban with dabigatran, rivaroxaban). Among them, 11 out of 16 studies received funding from Pfizer. Only 3 studies (15.79%) found apixaban not to be cost-effective, including comparisons with warfarin in Norway, coumarin derivatives in Europe (UK), and warfarin in Canada. Among the 19 studies, 4 were conducted in Asian countries, including Japan, Saudi Arabia, Chinese Taipei, and China. All studies applied Markov or improved Markov models, and 17 out of 19 used a lifetime time frame.

**Keywords:** apixaban, atrial fibrillation, cost-effectiveness, systematic review.

**Classification numbers:** 3.4, 3.5

\*Tác giả liên hệ: Email: xuanbt.ump@vnu.edu.vn

## 1. Đặt vấn đề

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đột quỵ được xếp hạng là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau bệnh tim thiếu máu cục bộ, đứng thứ ba nếu như coi các bệnh ung thư là một nhóm. Khoảng 85% tổng số ca tử vong do đột quỵ được ghi nhận ở các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình, trong đó có Việt Nam. Rung nhĩ mãn tính không do bệnh van tim làm tăng nguy cơ đột quỵ lên nhiều lần [1]. Các dữ liệu từ Hiệp hội L'Aquila Stroke Registry (1994-1998) cho thấy, tỷ lệ rung nhĩ ở bệnh nhân đột quỵ thiếu máu cục bộ khoảng 24,6% và tăng đến 31,5% trong năm 2011-2012, chiếm khoảng 1/3 tất cả các biến cố thiếu máu cục bộ não và tỷ lệ này đang ngày càng tăng [2]. Hơn nữa, đột quỵ thiếu máu cục bộ do rung nhĩ đặc biệt nghiêm trọng, có tỷ lệ tử vong và thương tật vĩnh viễn cao nhất. Cụ thể, các bệnh nhân bị đột quỵ liên quan đến rung nhĩ có tỷ lệ tử vong là 50% trong vòng 1 năm (so với 27% đối với đột quỵ không liên quan đến rung nhĩ) [3].

Thuốc apixaban có tác dụng ức chế yếu tố đông máu phòng ngừa đột quỵ, và có hoạt tính dùng đường uống. Apixaban vượt trội hơn warfarin trong việc ngăn ngừa đột quỵ và đáp ứng tốt với bệnh nhân nội trú không dung nạp thuốc kháng vitamin K [4]. Apixaban làm giảm nguy cơ đột quỵ mà không làm gia tăng nguy cơ xuất huyết nặng so với aspirin [5]. Tuy nhiên, chi phí thuốc của apixaban lại cao hơn nhiều lần so với warfarin. Nghiên cứu "Phân tích tổng quan hệ thống về chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ" sẽ phân tích tổng hợp một số nghiên cứu trên thế giới, nhằm cung cấp bằng chứng khoa học chính xác để hỗ trợ các bác sỹ kê đơn apixaban trong điều trị đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ, cũng như hỗ trợ các nhà hoạch định chính sách trong quyết định hướng tới việc đưa apixaban vào danh mục thuốc bảo hiểm y tế.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là toàn bộ những nghiên cứu phân tích đánh giá chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ tại các quốc gia cụ thể trên thế giới.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nghiên cứu đánh giá đầy đủ chi phí - hiệu quả của apixaban ở một đất nước cụ thể; kết quả đầu ra là các chỉ số: số ICER, QALY; ngôn ngữ tiếng Anh; đối tượng: phòng ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không phải phân tích chi phí - hiệu quả, không phải thuốc apixaban, không đề cập đến yếu tố giảm nguy cơ đột quỵ ở bệnh rung nhĩ, không viết bằng tiếng Anh, việc lựa chọn các nghiên cứu không có giới hạn về thời gian công bố nghiên cứu.

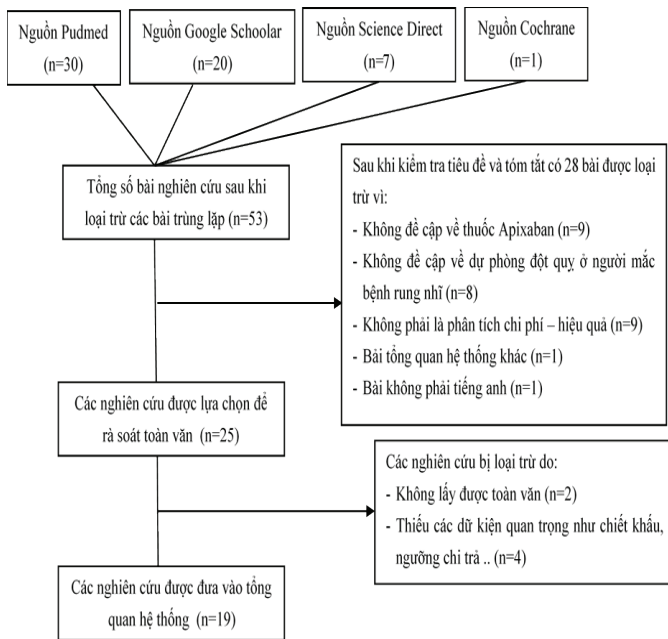
### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết lập câu hỏi nghiên cứu: Trên thế giới, chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ so với các phương pháp điều trị được ứng dụng hiện nay, được đánh giá như thế nào?

Việc tìm kiếm được thực hiện trên các cơ sở dữ liệu và các trang tra cứu bài báo: PubMed, The Cochrane Library, ScienceDirect, Google Scholar từ tháng 2 đến tháng 4/2023, nhằm thu thập các thông tin đánh giá chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ và các thông tin liên quan về bệnh học và thuốc. Câu lệnh tìm kiếm: áp dụng khung PICO để xác định các từ khoá theo mô tả như: Population: đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ; Intervention: apixaban; comparison: không giới hạn liệu pháp so sánh; Outcome: chi phí - hiệu quả, chi phí - thỏa dụng.

Tìm kiếm từ đồng nghĩa với từ khóa bằng công cụ Mesh, sử dụng cú pháp "Add to search builder" để lưu hết các từ đồng nghĩa của từ khóa ("Stroke in atrial fibrillation" AND ("Apixaban" OR "Eliquis" OR "BMS 562247" OR "BMS562247" OR "BMS-562247-01" OR "BMS-562247") AND ("Analysis, Cost-Effectiveness" OR "Cost Effectiveness Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Effectiveness, Cost" OR "Cost Effectiveness Ratio" OR "Cost Effectiveness Ratios" OR "Effectiveness Ratio, Cost" OR "Ratio, Cost Effectiveness" OR "Cost Utility Analysis" OR "Cost-Utility Analyses" OR "ICER" OR "QALY" OR "Life Year, Quality-Adjusted" OR "Life Years, Quality-Adjusted" OR "QALYs" OR "QALY" OR "Quality Adjusted Life Years" OR "Quality Adjusted Life Year" OR "Quality-Adjusted Life Year" OR "QALYs" OR "Healthy Years Equivalents" OR "Healthy Years Equivalent" OR "Equivalents, Healthy Years" OR "Adjusted Life Years" OR "Adjusted Life Year" OR "Life Year, Adjusted" OR "Life Years, Adjusted" OR "Years, Adjusted Life") vào khung tìm kiếm của Pubmed và The Cochrane Library, tiếp tục tìm từ khóa tiếp theo và lưu lại vào khung tìm kiếm bằng cách bấm cú pháp trên. Trên ScienceDirect ("Stroke in atrial fibrillation" AND ("Apixaban" OR "Eliquis" OR "BMS 562247" OR "BMS562247" OR "BMS-562247-01" OR "BMS-562247") AND (ICER OR QALY OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis)) + Chế độ tìm kiếm "Research article", ngôn ngữ nghiên cứu "English". Trên Google Scholar: Apixaban preventing stroke in atrial Apixaban cost effectiveness QALY ICER. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu: Sử dụng bảng kiểm CHEERS [6].

Tổng hợp và xử lý thông tin: Hai nghiên cứu viên độc lập tiến hành tìm kiếm, tổng hợp các thông tin: Tác giả, quốc gia, cost-effectiveness, QALY, ICER... Các kết quả thu được sẽ được đối chiếu nếu có bất thường sẽ thảo luận nhóm để đưa ra kết luận. Các loại chi phí sẽ được đổi sang USD trong năm quy đổi để thuận tiện cho việc so sánh (quy đổi về năm 2022 dựa vào chỉ số tỷ giá hối đoái và chỉ số giá tiêu dùng CPI của nước có nghiên cứu công bố và nước Mỹ. Các số liệu cập nhật trên website data.worldbank.org). Sơ đồ 1 thể hiện sơ đồ PRISMA (preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses) cho quá trình lựa chọn nghiên cứu.



Sơ đồ 1. Sơ đồ dòng chảy PRISMA cho quá trình lựa chọn nghiên cứu.

### 3. Kết quả

Đánh giá mức độ đầy đủ các tiêu chí nội dung của nghiên cứu: Tất cả các bài nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống sẽ được tiến hành đánh giá dựa theo bảng kiểm CHEERS. Trong 19 bài báo được đưa vào phân tích, có 18 bài báo đều đạt trên 20/28 tiêu chí, trong đó có 4 nghiên cứu đạt 26/28 tiêu chí. Có 1 nghiên cứu đạt 19 tiêu chí là bài nghiên cứu tại Mỹ vào năm 2018. Trong vòng 10 năm trở lại đây (từ 2013 đến 2023), có 18 bài đáp ứng tốt theo bảng điểm CHEERS cho thấy chủ đề trên nhận được sự quan tâm từ nhiều quốc gia và nền y tế trên thế giới.

Các nghiên cứu đánh giá chi phí - hiệu quả của apixaban trong ngăn ngừa đột quỵ ở người mắc bệnh rung nhĩ được phân tích lần lượt theo 11 nội dung, bao gồm: tác giả và quốc gia thực hiện, năm công bố và quy đổi giá trị, quan điểm nghiên cứu, khung thời gian chạy mô hình, mức chiết khấu, nguồn tài trợ, can thiệp so sánh, giá trị ICER, ngưỡng chi trả, kết quả nghiên cứu và phân tích độ nhạy (bảng 1). 19 nghiên cứu được thực hiện 4 châu lục, trong đó 13 nghiên cứu ở châu Âu, 4 nghiên cứu ở châu Á, 1 nghiên cứu ở châu Phi và 1 nghiên cứu ở châu Đại Dương. Các nghiên cứu được thực hiện ở nhiều châu lục và đều được công bố trong 10 năm trở lại đây cho thấy giá trị tham khảo cao.

Bảng 1. Đặc điểm và kết quả phân tích chi phí - hiệu quả các nghiên cứu được lựa chọn.

Tài liệu tham khảo - quốc gia	Năm công bố	Quan điểm nghiên cứu	Khung thời gian	Chiết khấu (%)	Nguồn tài trợ	Can thiệp so sánh	Giá trị ICER	Ngưỡng chi trả	Phân tích độ nhạy	Kết quả nghiên cứu
[7] Algeria	2017	Người chi trả	Đời người	3,5, 3,5	Pfizer	Apixaban với aspirin	2.061,863 DZD (\$2.440,007)	5.430,721 DZD (\$6.420,763)	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả là 5.430.721 DZD, ICER đạt 96%	Đạt
[8] Vương quốc Anh	2015	Dịch vụ y tế quốc gia Vương quốc Anh	Đời người	3,5, 3,5	BMS, Pfizer, Bayer và Boehringer Ingelheim	Apixaban với aspirin	\$26.852 (CHADS2=1) \$14.001 (CHA2DS2-VASc=1) \$37.441 (CHA2DS-VASc=2-4)	\$44.400	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả <\$44.400, ICER đạt được là 70% ở những bệnh nhân có CHADS2=1 88% ở những bệnh nhân điểm CHA2DS2-VASc=1 54% ở những bệnh nhân điểm CHA2DS2-VASc=2-4	Đạt
[9] Mỹ	2013	Quan điểm xã hội	30 năm	3, 3	Không	Apixaban với wafarin	\$15.026	\$50.000	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả là \$50.000, ICER đạt được là 45,1%	Đạt
[10] Na Uy	2014	Hệ thống chăm sóc sức khỏe công của Na Uy	Đời người	4, 4	Lương từ Trung tâm Dịch vụ Y tế Na Uy.	Apixaban với wafarin	€18.955 (\$23.511,4)	€79.000 (\$98.360)	Trong phân tích PSA, ICER đạt được là 40% ở bệnh nhân nguy cơ đột quỵ trung bình ICER=40% ở bệnh nhân nguy cơ đột quỵ cao (phân loại theo CHA2DS2-VASc)	Chưa đạt
[11] Trung Quốc	2016	Thẻ chế công ở Hồng Kông	Đời người	3,5, 3,5	BMS, Pfizer	Apixaban với aspirin	\$1.061- \$14.867	\$33.534	ICER thấp hơn ngưỡng 33.534 USD mỗi QALY trong 96% thử nghiệm	Đạt
[12] Đài Loan (Trung Quốc)	2016	Người chi trả	Đời người	3,5, 3,5	Pfizer	Apixaban với wafarin Apixaban với dabigatran Apixaban với rivaroxaban	\$39.351 \$27.039- \$41.298 \$58.991	\$50.000	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả, ICER đạt được là 90% 95-99% 92%	Đạt
[13] Ả Rập Xê Út	2019	Bộ Y tế Ả Rập Xê Út	Đời người	3,5, 3,5	BMS, Pfizer	Apixaban với rivaroxaban, wafarin Dabigatran Aspirin/aspirin & clopidogrel	Chiếm ưu thế \$5.166-\$11.143 \$5.784-\$14.805	\$20.000, \$30.000	Trong phân tích PSA, ICER đạt được lần lượt tương ứng với ngưỡng điều trị 94%, 96% (Với quần thể phù hợp với VKA) *VKA: đối kháng vitamin K	Đạt

Tài liệu tham khảo - quốc gia	Năm công bố	Quan điểm nghiên cứu	Khung thời gian	Chiết khấu (%)	Nguồn tài trợ	Cán thiệp so sánh	Giá trị ICER	Ngưỡng chi trả	Phân tích độ nhạy	Kết quả nghiên cứu
[14] Úc	2015	Chính phủ Úc	Đời người	5, 5	Pfizer	Apixaban với warfarin	AUS\$2.914- AUS\$13.679 (\$3.012,36-\$14.126,51)	SAUD 45.000 (\$46.217,55)	Trong phân tích PSA, ICER đạt được là 99% với ngưỡng sẵn sàng chi trả	Đạt
[15] Anh	2015	Dịch vụ y tế Anh	Đời người	3,5, 3,5	BMS-Pfizer	Apixaban với edoxaban	£6,703 (\$6.875,58)	£20,000 (\$20.514,16)	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả, ICER đạt được là 87%	Đạt
[16] Áo	2020	Người chi trả	Đời người	5, 5	BMS, Pfizer	Apixaban với edoxaban	Chiếm ưu thế	28,000 € (\$33.516,53)	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả, ICER đạt được là 85,6%	Đạt
						Apixaban với dabigatran	Chiếm ưu thế		79,0%	
						Apixaban với warfarin	Chiếm ưu thế		76,4%	
						Apixaban với rivaroxaban	Chiếm ưu thế		61,2%	
[17] Mỹ	2013	Bảo hiểm y tế	1 năm và dài hạn (10 năm đến khi tử vong)	3,5, 3,5	Cơ quan Nghiên cứu Y tế và Chất lượng	Apixaban với aspirin	Kéo dài khung thời gian ICER < \$50.000 (mức 3,5 năm = \$45.240) & chiếm ưu thế vào năm thứ 6	Với khung thời gian 1 năm, apixaban bị aspirin chiếm ưu thế	Trong phân tích PSA với mô hình 10 năm, ICER đạt được lần lượt tương ứng với ngưỡng điều trị 96,7 và 87,5%	Đạt
[18] Anh	2014	Người chi trả	Đời người	3,5, 3,5	Boehringer Ingelheim Pharma	Apixaban với dabigatran	£24,014 (\$27.467,11)	£25,000 (\$25.649,40)	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả £25.000, lựa chọn điều trị hiệu quả nhất về chi phí là dabigatran trong 92% và apixaban trong 8% số lần chạy mô hình	Chưa đạt
[19] Mỹ	2016	Người chi trả	Đời người	3, 3	Không	Apixaban với warfarin	\$13 662 (bệnh nhân >65 tuổi) \$34 191 (bệnh nhân <65 tuổi) \$31 580 (CHADS2=1) \$24 691 (CHADS2=2)	\$100.000	Phân tích độ nhạy xác suất cho thấy apixaban có ICER=61-98% chi phí trong ngưỡng sẵn sàng chi trả. Với bệnh nhân CHADS2 ≥3, dabigatran chiếm ưu thế hơn	Đạt
[20] Bỉ	2014	Người chi trả	Đời người	3, 1,5 (chi phí và hiệu quả)	Pfizer, Bristol Myers Squibb (BMS)	Apixaban với aspirin	€7,334 (\$7.670,63)	€30,000 (\$31.356,20)	Trong phân tích PSA với ngưỡng sẵn sàng chi trả, ICER đạt được 97%	Đạt
[21] Canada	2013	Bộ Y tế cấp tỉnh	Đời người	5, 5	Viện nghiên cứu sức khỏe Canada	Apixaban với warfarin	\$20,797	\$50.000	Trong phân tích PSA với ngưỡng sẵn sàng chi trả, Dabigatran là phương pháp điều trị tối ưu với ICER=50,8%, apixaban là 44,1%	Chưa đạt
[22] Mỹ	2017	Người chi trả	Đời người	3, 3	BMS, Pfizer	Apixaban với warfarin	\$53 925	\$100.000	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả, ICER đạt được là 98%	Đạt
[23] châu Âu	2016	Lĩnh vực chăm sóc sức khỏe	Đời người	4, 1,5 (Hà Lan)	Chương trình khung thứ 7 về khoa học và công nghệ của Liên minh châu Âu	Apixaban với dẫn xuất coumarin (ví dụ: warfarin)	€13,024 (\$14.875,27)	€20,000 (\$20.940,00)	ICER của apixaban cao nhất trong các thuốc chống đông đường uống khác là 37%	Đạt
				3,5, 3,5 (Anh)			€11,470 (\$12.600,10)		ICER của Apixaban là 35%, trong khi ICER của dabigatran là 41%	
[24] Nhật Bản	2015	Người chi trả	Đời người	2, 2	Pfizer, BMS	Apixaban với warfarin	¥2,135,743 (\$16.182,67)	¥2,250,000 (\$17.114,43)	khi ngưỡng sẵn sàng chi trả được đặt ở mức xấp xỉ ¥ 2.250.000/QALY, ICER của apixaban là ≥50%.	Đạt
[25] Anh	2014	Dịch vụ y tế Vương quốc Anh	Đời người	3,5, 3,5	Không	Apixaban với dabigatran	£11,307- £32,717 (\$14.768,68-42.729,39)	£20,000 (\$27.140,00)	Trong phân tích PSA, với ngưỡng sẵn sàng chi trả, ICER lần lượt là 98-83%	Đạt
						Apixaban với rivaroxaban	Chiếm ưu thế		85%	

PSA: Phép phân tích độ nhạy xác suất - probabilistic sensitivity analysis; ICER: Tỷ lệ chi phí - hiệu quả gia tăng; QALY: Năm sống điều chỉnh theo chất lượng.

Các bài nghiên cứu cũng đứng trên nhiều quan điểm khác nhau như quan điểm của người chi trả (9), quan điểm của chính phủ (7), quan điểm của bảo hiểm y tế và xã hội (2), quan điểm của hệ thống chăm sóc sức khỏe (2). Trong đó, 1 nghiên cứu trên quan điểm người chi trả, 2 nghiên cứu theo quan điểm hệ thống chăm sóc là không đạt chi phí - hiệu quả.

Chi phí trực tiếp trung bình hàng năm trong các nghiên cứu bao gồm nhiều loại chi phí, trong đó chủ yếu là chi phí dịch vụ y tế, chi phí thuốc men, chi phí khám bệnh liên quan. Khi có biến cố xảy ra thì có thêm chi phí để điều trị các biến cố. Trong các chi phí này thì giá thành của thuốc có ảnh hưởng đáng kể, do các thuốc này điều trị lâu dài và sự chênh lệch giá giữa các loại thuốc là rất lớn. Hiệu quả tăng thêm được tính toán trong mô hình là khác nhau giữa các thuốc trong các nghiên cứu. Tỷ số chi phí tăng thêm và hiệu quả tăng thêm được các nghiên cứu sử dụng để so sánh với ngưỡng chi trả để đưa ra được kết luận thuốc có đạt chi phí - hiệu quả hay không.

Tất cả các nghiên cứu đều sử dụng mô hình Markov trong phân tích chi phí - hiệu quả, có một số nghiên cứu chỉ đề cập tên mô hình, một số nghiên cứu khác thì chỉ rõ sử dụng mô hình Markov cải tiến để phù hợp với điều kiện nghiên cứu, chỉ có nghiên cứu của P.A. Cowper và cs (2017) [22] đã sử dụng thử nghiệm Aristotle và phương pháp đoàn hệ trong mô hình Markov. Các nguồn số liệu về chi phí chủ yếu được hồi cứu từ các nguồn số liệu lưu trữ quốc gia. Có một vài nghiên cứu sử dụng mô hình chi phí - lợi ích để mô phỏng chi phí trọn đời. Có 17/19 nghiên cứu chạy mô hình trên khung thời gian là đời người cho thấy giá trị dài hạn của nghiên cứu. 16/19 nghiên cứu được nhận tài trợ, trong đó có đến 12 nghiên cứu được tài trợ 1 phần hoặc toàn bộ từ Công ty Pfizer là công ty nghiên cứu ra sản phẩm. Các trạng thái sức khỏe được mô tả trong mô hình có sự khác nhau nhưng không nhiều. Bệnh nhân đưa vào nghiên cứu có trạng thái đầu vào là rung nhĩ không do bệnh van tim (NVAF), các thuốc được sử dụng khác nhau sẽ chuyển sang các trạng thái sức khỏe khác, nhưng các trạng thái này được quy định như nhau trong cùng 1 nghiên cứu. Đa số các nghiên cứu quy về trạng thái thuốc điều trị ổn định (không xuất hiện biến đổi trạng thái sức khỏe), trạng thái biến đổi nhẹ (xảy ra các biến cố nhưng sau điều trị sức khỏe phục hồi không để lại di chứng), trạng thái biến đổi nặng (sau điều trị để lại di chứng) và trạng thái tử vong. Một số nghiên cứu nêu luôn trạng thái biến đổi nhẹ là những biến cố nào, nặng là các biến cố nào, hoặc có nghiên cứu thì chia nhỏ thêm trạng thái sức khỏe.

Tất cả 19 nghiên cứu sử dụng phép phân tích độ nhạy PSA (phép phân tích độ nhạy xác suất) được sử dụng để đánh giá tác động của sự không chắc chắn trong các thông số đầu vào của mô hình, chẳng hạn như giá cả, hiệu quả và tỷ lệ mắc bệnh, đến kết quả của phân tích chi phí - hiệu quả. Một số bài nghiên cứu có sử dụng phép phân tích độ nhạy một chiều (one-way sensitivity analysis).

Trong 19 nghiên cứu được đưa vào phân tích, có 16 báo cáo (chiếm 84,21%) cho kết quả đạt chi phí - hiệu quả, bao gồm: bao gồm 4 nghiên cứu apixaban với aspirin, 6 nghiên cứu apixaban với warfarin, 1 nghiên cứu apixaban với edoxaban, 1 nghiên cứu

apixaban với dabigatran và 4 nghiên cứu thực hiện trên nhiều phác đồ. Có 3 báo cáo cho kết quả không đạt chi phí - hiệu quả (chiếm 15,79%) là nghiên cứu so sánh: apixaban với warfarin (Na Uy), apixaban với Dẫn xuất coumarin tại châu Âu (Anh), apixaban với warfarin (Canada). Trong các nghiên cứu trên, có nghiên cứu [11] cung cấp thêm các số liệu so sánh apixaban với dabigatran, rivaroxaban; nghiên cứu [12] so sánh apixaban với rivaroxaban, warfarin, dabigatran, aspirin/aspirin và clopidogrel; nghiên cứu Walter so sánh apixaban với edoxaban, dabigatran, warfarin, rivaroxaban đều cho kết quả đạt về chi phí - hiệu quả.

Đặc biệt trong một nghiên cứu thực hiện tại châu Âu, cụ thể là tại Hà Lan và Anh cho ra hai kết quả khác biệt. Can thiệp so sánh apixaban với dẫn xuất coumarin (ví dụ: warfarin) tại Hà Lan cho thấy, kết quả đạt về chi phí - hiệu quả, còn tại Anh thì không đạt được kết quả. Kết quả này có thể do sự khác biệt trong môi trường chăm sóc sức khỏe và chất lượng điều trị giữa 2 quốc gia [18].

#### 4. Bàn luận

Tại châu Á, có 4 nghiên cứu của các quốc gia và vùng lãnh thổ: Nhật Bản, Ả Rập Xê Út, Đài Loan, Trung Quốc tất cả đều có kết quả đạt chi phí - hiệu quả. Các nước tại châu Á, khá tương đồng về mặt chính sách và quy định, thu nhập và chi phí sử dụng thuốc, đặc điểm nhân khẩu học so với các nước phát triển khác, nên có thể xem xét kỹ hơn nghiên cứu này để làm gợi ý cho các khuyến nghị tại Việt Nam.

Có 10/19 báo cáo phân tích dựa trên quan điểm cơ sở thanh toán chi phí y tế hoặc tổ chức nhà nước (gồm bảo hiểm y tế, Bộ Y tế, thể chế công, dịch vụ y tế và Chính phủ). Quan điểm của tổ chức, cơ quan dịch vụ y tế mang tính quyết định xem liệu một phương pháp điều trị mới có nên được bao phủ hay không. Trong số báo cáo trên, có 2 nghiên cứu chưa đạt chi phí - hiệu quả được phân tích dựa trên quan điểm của hệ thống chăm sóc sức khỏe công của Na Uy và Bộ Y tế cấp tỉnh ở Canada. Trong 9 bài nghiên cứu dựa trên quan điểm của người chi trả, thì chỉ có duy nhất 1 báo cáo chưa đạt chi phí - hiệu quả là nghiên cứu của Y. Zheng và cs (2014) [18] tại Anh.

Tổng cộng, có 17/19 báo cáo có khung thời gian chạy mô hình thường kéo dài suốt cả đời người, từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi tử vong. Một trong những nghiên cứu được thực hiện tại Mỹ bởi S. Lee và cs (2012) [17] đã so sánh hiệu quả giữa apixaban và aspirin trong cả hai khung thời gian, bao gồm khung thời gian ngắn hạn (1 năm) và khung thời gian dài hạn (từ 10 năm đến khi tử vong). Kết quả cho thấy, trong khung thời gian ngắn hạn, aspirin chiếm ưu thế hơn apixaban, trong khi đó, trong khung thời gian dài hạn, apixaban cho chi phí thấp hơn và mang lại hiệu quả tốt hơn so với aspirin. Từ kết quả trên, để phục vụ điều trị các bệnh nhân rung nhĩ phòng ngừa đột quỵ dùng từ sớm và dài hạn thì apixaban là một lựa chọn tối ưu về mặt chi phí - hiệu quả. Hầu hết nghiên cứu sử dụng khung thời gian là đời người nên việc thực hiện nghiên cứu chi phí - hiệu quả của apixaban ở Việt Nam cũng nên lấy khung thời gian đời người.

Trong các phương pháp dự phòng và điều trị đột quỵ bằng apixaban, chi phí của thuốc có thể là yếu tố ảnh hưởng lớn tới chỉ số ICER do giá thành apixaban cao gấp nhiều lần giá các thuốc so sánh. Nếu giá trị ICER vượt ngưỡng sẵn sàng chi trả, phương pháp này có thể không đạt hiệu quả kinh tế. Tuy nhiên, việc đàm phán giá của thuốc apixaban để đưa vào danh mục thuốc bảo hiểm y tế, đặc biệt là khi xuất hiện các loại thuốc generic là một trong những biện pháp giúp giảm chi phí thuốc.

Ở Việt Nam, mục tiêu điều trị rung nhĩ là dự phòng các biến chứng do rung nhĩ gây ra: vì rung nhĩ dễ hình thành cục máu đông có thể di chuyển vào tuần hoàn và đi khắp cơ thể dẫn đến tắc mạch, trong đó thường gặp nhất là mạch não gây đột quỵ não. Các hướng dẫn điều trị dự phòng đều có thay đổi chế độ sinh hoạt và sử dụng thuốc chống đông. Các thuốc chống đông có cơ chế làm loãng máu, được chứng minh làm giảm khả năng tạo huyết khối ở bệnh nhân rung nhĩ và ưu tiên dùng NOAC (thuốc chống đông máu đường uống mới - novel oral anticoagulant) hơn VKA (đối kháng vitamin K) trừ trường hợp có van tim nhân tạo hoặc hẹp/khít van hai lá [26]. Tuy nhiên, giá của NOAC (trong đó có apixaban) thường cao hơn nhiều VKA và chưa được bảo hiểm y tế chi trả, điều này cũng làm cho nhiều bệnh nhân chưa tiếp cận được với các thuốc có hiệu quả điều trị cao hơn và ít tác dụng không mong muốn hơn.

## 5. Kết luận

Kết quả 16/19 nghiên cứu cho thấy, apixaban có chi phí - hiệu quả hơn các thuốc đang lưu hành trên thị trường, cho thấy hiệu quả chiếm ưu thế của apixaban, nhưng có đến 11 nghiên cứu đạt chi phí - hiệu quả có được sự tài trợ một phần hoặc toàn bộ từ công ty Pfizer. Kết quả này gợi ý nên thực hiện đánh giá chi phí - hiệu quả của apixaban thay vì dùng kết quả tổng quan hệ thống trong báo cáo kinh tế được trong hồ sơ xét duyệt thuốc vào danh mục thuốc bảo hiểm y tế của Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] W. Pawel, N. Przemyslaw, G. Monika (2019), "Risk factors for ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and therapeutic international normalised ratio range", *Arch. Med. Sci.*, **15(5)**, pp.1217-1222, DOI: 10.5114/aoms.2018.77546.

[2] F. Pistoia, S. Sacco, C. Tiseo, et al. (2016), "The epidemiology of atrial fibrillation and stroke", *Cardiol. Clin.*, **34(2)**, pp.255-268, DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.002.

[3] C. Marini, D.S. Federica, S. Sacco, et al. (2005), "Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: Results from a population-based study", *Stroke*, **36(6)**, pp.1115-1119, DOI: 10.1161/01.STR.0000166053.83476.4a.

[4] B.G. Christopher, H.A. John, J.J.V. McMurray, et al. (2011), "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation", *The New England Journal of Medicine*, **365(11)**, pp.981-992, DOI: 10.1056/NEJMoa1107039.

[5] J.C. Stuart, E. John, J. Campbell, et al. (2011), "Apixaban in patients with atrial fibrillation", *The New England Journal of Medicine*, **364(9)**, pp.806-817, DOI: 10.1056/NEJMoa1007432.

[6] D. Husereau, M. Drummond, F. Augustovski, et al. (2022), "Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: Updated reporting guidance for health economic evaluations", *BMC Med.*, **20**, DOI: 10.1186/s12916-021-02204-0.

[7] A. Yazid, K. Thitima, M. Evie, et al. (2017), "Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Algeria", *J. Health. Econ. Outcomes. Res.*, **5(1)**, pp.39-54, DOI: 10.36469/9797.

[8] Y.H.L. Grogory, L. Tereza, M. Jack, et al. (2015), "Clinical and economic implications of apixaban versus aspirin in the low-risk nonvalvular atrial fibrillation patients", *Stroke*, **46(10)**, pp.2830-2837, DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009995.

[9] R.H. Amanda, P.A. Edward, E.N.J. Paul, et al. (2013), "Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation", *Stroke*, **44(6)**, pp.1676-1681, DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000402.

[10] T. Wisloff, G. Hagen, M.J.P. Klemp (2014), "Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation", *Pharmacoeconomics*, **32**, pp.601-612, DOI: 10.1007/s40273-014-0152-z.

[11] L. Xue, C.T. Vicky, C.Y.L. Wallis, et al. (2016), "Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: A real-life and modelling analyses", *PLOS ONE*, **11(6)**, DOI: 10.1371/journal.pone.0157129.

[12] C.Y. Liu, H.C. Chen (2017), "Cost-effectiveness analysis of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in Taiwan", *Clin. Drug Investig.*, **37(3)**, pp.285-293, DOI: 10.1007/s40261-016-0487-7.

[13] A.S. Hersi, K.M. Osenenko, S.A. Kherraf, et al. (2019), "Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Saudi Arabia", *Ann. Saudi Med.*, **39(4)**, pp.265-278, DOI: 10.5144/0256-4947.2019.265.

[14] Z. Ademi, K. Pasupathi, D.J. Liew (2015), "Cost-effectiveness of apixaban compared to warfarin in the management of atrial fibrillation in Australia", *European Journal of Preventive Cardiology*, **22(3)**, pp.344-353, DOI: 10.1177/2047487313514019.

[15] G.Y.H. Lip, T. Lanitis, T. Kongnakorn, et al. (2015), "Cost-effectiveness of apixaban compared with edoxaban for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation", *Clin. Ther.*, **37(11)**, pp.2476-2488, DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.09.005.

[16] E. Walter, M. Voit, G. Eichhofer (2021), "Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to other direct oral anticoagulants for prevention of stroke in Austrian atrial fibrillation patients", *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.*, **21(2)**, pp.265-275, DOI: 10.1080/14737167.2020.1798233.

[17] S. Lee, M.W. Anglade, J. Meng, et al. (2012), "Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin", *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, **5(4)**, pp.472-479, DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.965251.

[18] Y. Zheng, S.V. Sorensen, A.K. Gonschior, et al. (2014), "Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting", *Clinical Therapeutics*, **36(12)**, pp.2015-2028, DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.09.015.

[19] A. Shah, A. Shewale, C.J. Hayes, et al. (2016), "Cost-effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients", *Stroke*, **47(6)**, pp.1555-1561, DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.012325.

[20] T. Kongnakorn, T. Lanitis, A. Lieven, et al. (2014), "Cost effectiveness of apixaban versus aspirin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in Belgium", *Clin. Drug Investig.*, **34**, pp.709-721, DOI: 10.1007/s40261-014-0224-z.

[21] D. Coyle, K. Coyle, C. Cameron, et al. (2013), "Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation", *Value Health*, **16(4)**, pp.498-506, DOI: 10.1016/j.jval.2013.01.009.

[22] P.A. Cowper, S. Sheng, R.D. Lopes, et al. (2017), "Economic analysis of apixaban therapy for patients with atrial fibrillation from a US perspective: Results from the ARISTOTLE randomised clinical trial", *JAMA Cardiol.*, **2(5)**, pp.525-534, DOI: 10.1001/jamacardio.2017.0065.

[23] T.I. Verhoef, W.K. Redekop, F. Hasrat, et al. (2014), "Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings", *Am. J. Cardiovasc. Drugs*, **14(6)**, pp.451-462, DOI: 10.1007/s40256-014-0092-1.

[24] I. Kamae, Y. Hashimoto, Y. Koretsune, et al. (2015), "Cost-effectiveness analysis of apixaban against warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan", *Clin. Ther.*, **37(12)**, pp.2837-2851, DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.10.007.

[25] G.Y.H. Lip, T. Kongnakorn, H. Phatak, et al. (2014), "Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation", *Clin. Ther.*, **36(2)**, pp.192-210, DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.12.011.

[26] The Vietnam Cardiovascular Association, Vietnam Heart Rhythm Society (2022), *Recommendations of The Vietnam Heart Rhythm Society, Vietnam Cardiovascular Association (VNHR/VNHA) on The Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation* (in Vietnamese).