

XÂY DỰNG MÔ HÌNH PHÂN TÍCH CHI PHÍ – HIỆU QUẢ EMICIZUMAB TRONG DỰ PHÒNG SO VỚI CHẤT BẮC CẦU TRONG ĐIỀU TRỊ THEO NHU CẦU TRÊN NGƯỜI BỆNH HEMOPHILIA A

Nguyễn Thị Thu Huyền*, Trần Thị Yến Nhi*, Nguyễn Ngọc Mai Trúc*,
Bùi Thị Phương Thảo*, Nguyễn Thị Thu Thủy*

TÓM TẮT

Dự phòng xuất huyết trên người bệnh hemophilia A (HA) giúp người bệnh hạn chế tình trạng xuất huyết, phòng ngừa và giảm thiểu hậu quả các biến chứng do bệnh gây ra. Emicizumab là thuốc dự phòng xuất huyết trong điều trị bệnh HA, được sử dụng ở liên minh Châu Âu, Mỹ, Nhật Bản và nhiều nước trên thế giới [10] với hiệu quả và độ an toàn được chứng minh trong nhiều nghiên cứu lâm sàng [5]. Tuy nhiên, chi phí cao trong dự phòng xuất huyết đối với người bệnh HA là rào cản khi chỉ định thuốc cho người bệnh. Do đó cần xem xét tính khả thi của việc lựa chọn thuốc trên lâm sàng dựa trên phân tích chi phí – hiệu quả, trong đó bước đầu tiên quan trọng là xây dựng mô hình phân tích chi phí – hiệu quả phù hợp với quần thể bệnh nhân Việt Nam. Sử dụng phương pháp mô hình hóa kết hợp với tổng quan tài liệu và tham vấn ý kiến các chuyên gia lâm sàng, nghiên cứu đã xây dựng mô hình phân tích chi phí – hiệu quả dựa trên phần mềm Microsoft Excel 2016 với cấu trúc mô hình phù hợp với bối cảnh lâm sàng tại Việt Nam.

Từ khóa: Chi phí-hiệu quả, mô hình, emicizumab, hemophilia A.

SUMMARY

A MODEL FOR COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF EMICIZUMAB PROPHYLAXIS COMPARED TO ON-DEMAND BYPASS AGENT THERAPY IN THE TREATMENT OF HEMOPHILIA A BLEEDING IN VIETNAM

Prophylaxis treatment of bleeding in patients with hemophilia A (HA) helps limit bleeding, prevent and minimize complications. Emicizumab is a prophylactic drug for HA, used in the European Union, the US, Japan and many countries around the world [10] with proven effectiveness and safety by many clinical studies [5]. However, the high cost of the drug is a huge barrier against wider application. Thus, it is necessary to evaluate the feasibility of drug using in clinical practice based on a cost-effectiveness analysis, in which the first important step is to build up a specific model for Vietnamese patient population. The model allows cost-effectiveness analysis of emicizumab prophylaxis compared with on-demand bypass agent therapy in the treatment of hemophilia A

*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh,
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Thủy
Email: nguyenthuthuy@ump.edu.vn
Ngày nhận bài: 5.9.2022
Ngày phản biện khoa học: 26.9.2022
Ngày duyệt bài: 7.10.2022

bleeding in Vietnam. Using modelling methods combined with literature review and consultation with clinical experts, the study builds a cost-effectiveness analysis model based on Microsoft Excel 2016 with a model structure factoring in the particular clinical settings of Vietnam.

Keywords: Cost-effectiveness, model, emicizumab, hemophilia A.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia A (HA) là bệnh mạn tính ảnh hưởng lớn đến chất lượng sống của người bệnh với triệu chứng xuất huyết khó cầm ở khắp cơ thể, thường hay gặp ở khớp và cơ. Theo khuyến cáo của liên đoàn hemophilia A thế giới WFH (World Federation of Hemophilia), liệu pháp dự phòng hạn chế tình trạng xuất huyết, phòng ngừa và giảm thiểu các biến chứng của HA. Vì vậy, tại các nước phát triển, dự phòng xuất huyết ở người bệnh HA bằng cách thường xuyên bổ sung các tác nhân đông máu đã được triển khai trong nhiều thập kỷ qua và đã cải thiện đáng kể chất lượng sống của người bệnh HA. Tuy nhiên cho đến nay, tại Việt Nam liệu pháp dự phòng chỉ triển khai hạn chế cho trẻ em HA ở mức độ nặng và người bệnh có biến chứng khớp. Trong các liệu pháp dự phòng, emicizumab được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) công nhận vào năm 2017 [1] và cấp phép lưu hành tại Việt Nam tháng 12/2020 như là liệu pháp thường quy để ngăn ngừa chảy máu hoặc giúp làm giảm tần suất xuất huyết ở người lớn và trẻ em HA với hiệu quả và độ an toàn được chứng minh [5]. Tuy nhiên, chi phí liệu pháp dự phòng rất lớn, đây chính là rào cản khi chỉ định thuốc cho người bệnh HA. Vì vậy, nhiều nghiên cứu trên thế giới đã so sánh hiệu quả kinh tế của emicizumab trong dự phòng so với chất bắc cầu trong điều trị theo nhu cầu trên người bệnh HA nhằm cung cấp bằng chứng cho cán bộ y tế trong lựa chọn thuốc trong điều trị HA [3], [4],[6], [7],[8],[9]. Ở Việt Nam hiện vẫn chưa có nghiên cứu nào phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự phòng so với chất bắc cầu trong điều trị theo nhu cầu trong điều trị HA. Một trong những bước quan trọng và nền tảng cho việc tiến hành các phân tích chi phí – hiệu quả là xây dựng mô hình. Vì vậy, đề tài tiến hành xây

dựng mô hình để phân tích chi phí –hiệu quả của emicizumab trong dự phòng so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trong điều trị HA phù hợp với bối cảnh điều trị tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

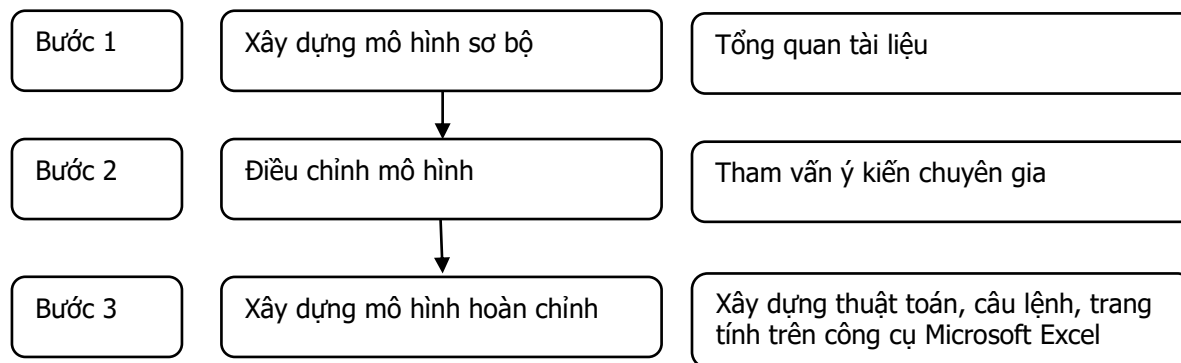
2.1 Đối tượng nghiên cứu: Mô hình phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự

phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh hemophilia A.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp: Mô hình hoá kết hợp tổng quan tài liệu và tham vấn ý kiến chuyên gia.

Các bước tiến hành: Đề tài tiến hành xây dựng mô hình chi phí – hiệu quả dựa trên 3 bước theo hình 1.



Hình 1. Các bước xây dựng mô hình chi phí – hiệu quả.

Bước 1: Xây dựng mô hình sơ bộ

Tìm kiếm trên 3 nguồn cơ sở dữ liệu điện tử là Pubmed, Cochrane và Science direct để thu thập dữ liệu các nghiên cứu đánh giá chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh HA. Câu lệnh tìm kiếm dựa trên các từ khóa: “cost - utility”, “cost - effectiveness”, “emicizumab”, “Cost – benefit”, “Cost - minimization”, “hemophilia A” và toán tử AND, OR.

Sàng lọc và lựa chọn nghiên cứu: Các nghiên cứu tìm thấy được lựa chọn thông qua các tiêu chí lựa chọn (nghiên cứu trên người bệnh HA, can thiệp đánh giá là emicizumab, nghiên cứu phân tích chi phí – hiệu quả, chi phí – thoả dụng,

chi phí tối thiểu hoá hoặc chi phí – lợi ích) và tiêu chí loại trừ (nghiên cứu không được viết bằng tiếng anh, không đánh giá chỉ số ICER hoặc ICUR, không tiếp cận được bài toàn văn; tổng quan hệ thống, thư gửi ban biên tập, báo cáo ca, bình luận). Các nghiên cứu đáp ứng tiêu chí lựa chọn và loại trừ được trích xuất các thông tin bao gồm đặc điểm nghiên cứu (tên tác giả, quốc gia, năm nghiên cứu, quan điểm nghiên cứu, dân số nghiên cứu, can thiệp nghiên cứu và so sánh) và thiết kế mô hình (đặc điểm mô hình, phương pháp phân tích và kết quả).

Mô hình phân tích chi phí –hiệu quả sơ bộ được phân tích dựa trên các đặc điểm trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của mô hình sơ bộ

STT	Đặc điểm mô hình	Yêu cầu
1	Cấu trúc của mô hình	Các trạng thái phù hợp với quá trình diễn tiến bệnh lý, các phương án điều trị và các biến cố có thể xảy ra.
2	Chu kỳ mô hình	Chu kì tính toán chi phí hiệu quả
3	Thời gian mô hình	Thời gian ước lượng các thông số của mô hình
4	Tỉ lệ chiết khấu	Tỉ lệ nhằm tính toán sự thay đổi giá trị của cả chi phí và hiệu quả theo thời gian nghiên cứu
5	Quan điểm nghiên cứu	Thể hiện khía cạnh, góc nhìn, phạm vi nghiên cứu từ đó có thể xác định và phân tích những chỉ số chi phí hiệu quả
6	Quần thể nghiên cứu	Nhóm bệnh đưa vào mô hình để đánh giá các thông số nghiên cứu (chi phí, hiệu quả) với các đặc điểm lâm sàng nhất định được giả định trong nghiên cứu
7	Can thiệp so sánh	Các phác đồ được sử dụng trong dự phòng và điều trị trong chảy máu do bệnh hemophilia A.
8	Chức năng của mô	Cho phép ước lượng tỉ lệ người bệnh ở các trạng thái tại mỗi thời điểm

	hình	nhất định, ước lượng chi phí – hiệu quả của từng phác đồ nghiên cứu trong mỗi chu kì và trên toàn thời gian sống của người bệnh. Cho phép phân tích chi phí- hiệu quả trong điều trị của các phác đồ so sánh.
9	Giả định của mô hình	Các chỉ số hiệu quả lấy trong nghiên cứu lâm sàng

Bước 2: Điều chỉnh mô hình

Để mô hình hoàn thiện hơn và phản ánh đúng thực trạng điều trị HA tại Việt Nam, tham vấn ý kiến chuyên gia tại Bệnh viện Truyền máu – Huyết học thành phố Hồ Chí Minh, Viện Huyết học truyền máu trung ương, Bệnh viện Chợ Rẫy. Các chuyên gia được lựa chọn với tiêu chí lựa chọn (bác sĩ cơ hữu, thuộc chuyên khoa huyết học, có kinh nghiệm trên 10 năm và đồng ý tham gia nghiên cứu) và tiêu chí loại trừ (bác sĩ không cung cấp đầy đủ thông tin cho buổi phỏng vấn).

Nội dung tham vấn bao gồm đặc điểm cấu trúc mô hình, quần thể nghiên cứu, phác đồ điều trị và thời gian điều trị, diễn tiến bệnh lý của người bệnh.

Bước 3: Xây dựng mô hình hoàn thiện

Mô hình được xây dựng trên phần mềm Microsoft Excel 2016 với các trang tính toán,

trung tham số đầu vào, đầu ra hoàn thiện để trở thành công cụ phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh HA phù hợp với bối cảnh Việt Nam.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Xây dựng mô hình phân tích chi phí – hiệu quả sơ bộ. Tìm kiếm trên 3 nguồn cơ sở dữ liệu điện tử là Pubmed, Cochrane và Science direct, đề tài tìm được 73 nghiên cứu, trong đó 3 bài bị trùng, 7 nghiên cứu không nghiên cứu trên người bệnh HA, 30 bài viết không nghiên cứu về emicizumab, 21 nghiên cứu không liên quan đến chi phí hiệu quả, 6 nghiên cứu không tiếp cận được toàn văn. Như vậy có 67 bài bị loại, 6 bài được chọn. Trích xuất dữ liệu 6 nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm các nghiên cứu

Tác giả (năm nghiên cứu)	Quốc gia	Quan điểm	Loại mô hình	Khoảng thời gian mô hình	Chu kỳ	Chiết khấu
Cortesi P.A. và cộng sự (2019)[3]	Italy	Dịch vụ y tế quốc gia	Mô hình markov và mô hình tác động ngân sách	Toàn thời gian sống của bệnh nhân	1 năm	3%
AM Patel và cộng sự (2019)[6]	Mỹ	Người chi trả dịch vụ y tế	Mô hình cây quyết định	20 năm	-	3%
Polack B. và cộng sự (2020)[7]	Pháp	Xã hội	Mô hình Markov	5 năm	1 năm	4%
Lee H. và cộng sự (2020)[4]	Hàn Quốc	Xã hội	Mô hình Markov	Toàn thời gian sống của bệnh nhân	1 năm	5%
ZY Zhou và cộng sự (2020)[9]	Mỹ	Người chi trả dịch vụ y tế và xã hội.	Mô hình Markov	Toàn thời gian sống của bệnh nhân	1 tuần	3%
CADTH (2019)[8]	Canada	Hệ thống y tế	Mô hình Markov	Toàn thời gian sống của bệnh nhân	1 năm	1,5%

Ghi chú: CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - Cơ quan Dược phẩm và kỹ thuật y tế Canada

Theo bảng 2, có 6 nghiên cứu phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trên người bệnh HA thực hiện từ năm 2019–2020, trong đó 3 nghiên cứu trên người bệnh có chất ức chế (tại Ý, Pháp, Hàn Quốc) [3], [4], [7] và 3 nghiên cứu trên người bệnh không có chất ức chế (tại Mỹ, Canada) [6], [8], [9]. Các nghiên cứu theo quan điểm hệ thống y tế [3], [6], [8]; nghiên cứu tại Hàn Quốc, Pháp và Mỹ dựa trên quan điểm xã hội [4],[7],[9]. Năm nghiên cứu áp dụng mô hình Markov [3], [4], [7], [8], [9], nghiên cứu của AM

Patel và cộng sự (2019) áp dụng mô hình cây quyết định [6]. Thời gian thử nghiệm mô hình đa số là toàn thời gian, trong đó có nghiên cứu của Polack B. và cộng sự (2020) [7] theo dõi trong 5 năm; Patel và cộng sự (2019) trong 20 năm [6]. Các nghiên cứu sử dụng chu kỳ 1 năm. Tỷ lệ chiết khấu thay đổi đa dạng tùy quốc gia từ 1,5-5% được áp dụng cho cả chi phí và hiệu quả [3], [4],[6], [7],[8],[9].

Mô hình và các trạng thái: 5 nghiên cứu của Cortesi P.A. và cộng sự (2019) [3], Polack B. và cộng sự (2020) [7], Lee H. và cộng sự (2020) [4], ZY Zhou và cộng sự (2020) [9], CADTH (2019) [8] sử dụng mô hình Markov, AM Patel và

cộng sự (2019) [6] sử dụng mô hình cây quyết định với 18 nhánh. Mô hình Markov được sử dụng đa số là 2 trạng thái: sống với tình trạng xuất huyết và tử vong [3], [4], [7], [8], riêng ZY Zhou và cộng sự (2020) xây dựng mô hình

Markov với 4 trạng thái: không có bệnh khớp, có bệnh khớp, có phẫu thuật và tử vong [9].

Dựa vào tổng quan hệ thống, đề tài đề xuất mô hình sơ bộ với 3 trạng thái ổn định, xuất huyết và tử vong được trình bày cụ thể ở bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm mô hình sơ bộ đề xuất

Đặc điểm mô hình	Mô hình sơ bộ đề xuất
Cấu trúc mô hình	Mô hình markov với 3 trạng thái: ổn định, xuất huyết và tử vong.
Quan điểm nghiên cứu	Quan điểm bảo hiểm y tế Việt Nam
Khoảng thời gian mô hình	Toàn thời gian sống của người bệnh
Chu kỳ mô hình	1 năm
Tỉ lệ chiết khấu	3%
Quần thể nghiên cứu	Người bệnh hemophilia A trên 18 tuổi
Can thiệp so sánh	Phác đồ dự phòng emicizumab và phác đồ dự phòng bằng chất bắc cầu
Chức năng	Cho phép ước lượng tỉ lệ người bệnh ở các trạng thái tại mỗi thời điểm nhất định, ước lượng chi phí – hiệu quả của từng phác đồ nghiên cứu trong mỗi chu kỳ và trên toàn thời gian sống của người bệnh; Cho phép phân tích chi phí- hiệu quả trong điều trị của các phác đồ so sánh. Cho phép đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí của 2 liệu pháp;
Giả định	Chỉ số hiệu quả trong nghiên cứu HAVEN 1[5]. Tỉ lệ các chất bắc cầu được sử dụng không thay đổi theo thời gian Người bệnh tuân thủ điều trị theo phác đồ

Ghi chú: aPCC: Activated Prothrombin Complex Concentrate- Phức hợp các yếu tố đông máu hoạt hoá cô đặc

3.2 Hiệu chỉnh mô hình. Nội dung tham vấn bao gồm đặc điểm cấu trúc mô hình, quần thể nghiên cứu, phác đồ điều trị và thời gian điều trị, diễn tiến bệnh lý của người bệnh được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Tổng hợp tham vấn ý kiến chuyên gia về mô hình sơ bộ (n=9)

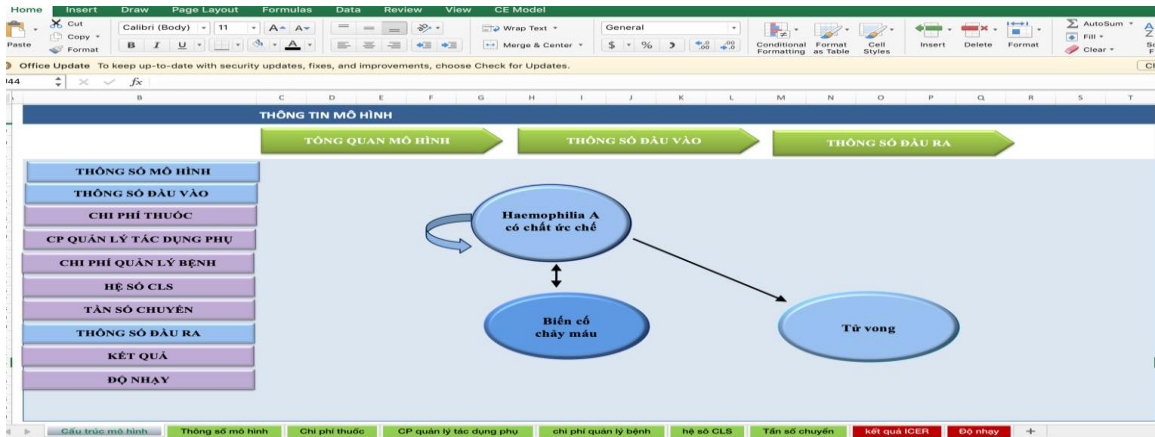
Đặc điểm	Nội dung đề xuất	Ý kiến chuyên gia
Quần thể nghiên cứu	Người bệnh hemophilia A trên 18 tuổi	Cần phân biệt người bệnh có chất ức chế và không có chất ức chế.
Cấu trúc mô hình	Mô hình Markov với 3 trạng thái: ổn định, xuất huyết và tử vong.	Xuất huyết không phải là trạng thái ổn định, và là triệu chứng lâm sàng nặng của bệnh
Can thiệp so sánh	Phác đồ dự phòng emicizumab và phác đồ dự phòng bằng chất bắc cầu	Tại Việt Nam chưa có phác đồ dự phòng bằng chất bắc cầu, nên so sánh 2 liệu pháp: emicizumab trong dự phòng và chất bắc cầu trong điều trị xuất huyết trên người bệnh hemophilia A.
Liều dùng của các can thiệp	Liều dùng của emicizumab: 3mg/kg/tuần trong 4 tuần, duy trì 1,5mg/kg/tuần Liều dùng chất bắc cầu: aPCC (75UI/kg tối đa 100 UI/ngày) hoặc novoseven (90mcg/kg/ 3 lần hoặc 270 mcg/kg/lần).	Phù hợp với liều dùng thực tế tại Việt Nam
Chu kỳ mô hình	Dựa trên thời gian đánh giá hiệu quả điều trị (1 năm)	Hemophilia A là bệnh lý mạn tính, nên điều trị trọn đời, và đánh giá hiệu quả điều trị định kỳ mỗi năm.
Đặc điểm mô hình	Ý kiến chuyên gia	
Cấu trúc mô hình	Chỉ cần 2 trạng thái sống và tử vong. Trong trạng thái sống còn người bệnh có thể trải qua các cơn xuất huyết.	
Quan điểm nghiên cứu	Phù hợp	
Khoảng thời gian mô hình	Phù hợp	

Chu kỳ mô hình	Phù hợp
Tỉ lệ chiết khấu	Phù hợp
Quần thể nghiên cứu	Người bệnh hemophilia A có chất ức chế trên 18 tuổi
Can thiệp so sánh	Bổ sung: Tỉ lệ sử dụng aPCC và rFVIIa trong điều trị xuất huyết theo nhu cầu.
Chức năng	Bổ sung: Cho phép đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí của 2 liệu pháp có dự phòng xuất huyết trên người bệnh Hemophilia A và chỉ điều trị khi có nhu cầu.
Giả định	Bổ sung: Tỉ lệ các chất bắc cầu được sử dụng không thay đổi theo thời gian; Người bệnh tuân thủ điều trị theo phác đồ

Ghi chú: rFVIIa: Recombinant factor VIIa- Yếu tố VIIa tái tổ hợp aPCC: Activated Prothrombin Complex Concentrate- Phức hợp các yếu tố đông máu hoạt hoá cô đặc.

3.3 Mô hình đánh giá chi phí – hiệu quả hoàn thiện. Sau khi hiệu chỉnh dựa trên ý kiến chuyên gia lâm sàng, mô hình phân tích chi phí –

hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh hemophilia A có chất ức chế với các thông số đầu vào và đầu ra được thiết lập bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 và được trình bày như hình 2.



Hình 2. Mô hình phân tích chi phí – hiệu quả trong phòng ngừa và điều trị xuất huyết trên người bệnh hemophilia A có chất ức chế.

Giả định của mô hình:

- Tỉ lệ chảy máu hằng năm, tỉ lệ tử vong, tỉ lệ năm viện, tỉ lệ phẫu thuật khớp của người bệnh theo kết quả lâm sàng của nghiên cứu HAVEN 1.
- Tỉ lệ các thuốc bắc cầu trong điều trị xuất huyết không thay đổi theo thời gian.
- Người bệnh tuân thủ đúng phác đồ cho đến toàn thời gian mô hình.

Chức năng của mô hình: - Ước lượng được tỉ lệ người bệnh ở mỗi trạng thái tại các thời điểm trong từng chu kì và trong toàn thời gian sống của người bệnh.

- Ước lượng được chi phí, hiệu quả của từng phác đồ so sánh trong từng chu kì và toàn thời

gian sống của người bệnh

- Phân tích được chi phí hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh hemophilia A có chất ức chế.

- Cho phép đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí của 2 liệu pháp có dự phòng xuất huyết trên người bệnh HA và chỉ điều trị khi có nhu cầu.

Mô hình phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh hemophilia A với các thông số đầu vào và đầu ra được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Thông số của mô hình

Nhóm thông số	Thông số	Tên gọi trang tính toán
	THÔNG SỐ ĐẦU VÀO	
Đặc điểm mô hình	Chu kỳ, chiết khấu, quần thể nghiên cứu và thời gian mô hình	Đặc điểm mô hình

Chi phí trực tiếp y tế	Chi phí sử dụng emicizumab trong dự phòng	Chi phí
	Chi phí điều trị khi có nhu cầu	
	Chi phí điều trị xuất huyết	
	Chi phí phẫu thuật khớp	
	Chi phí quản lý bệnh	
	Chi phí quản lý biến cố tác dụng phụ	
Hệ số chất lượng sống	Hệ số chất lượng sống của người bệnh theo thời gian	Hệ số chất lượng sống
THÔNG SỐ ĐẦU RA		
Chỉ số gia tăng chi phí – hiệu quả	Chỉ số gia tăng chi phí hiệu quả của các phác đồ	Kết quả
Phân tích độ nhạy	Độ nhạy một chiều, độ nhạy xác suất	Phân tích độ nhạy

IV. BÀN LUẬN

Đề tài đã xây dựng hoàn thiện mô hình phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh HA trên nền tảng Microsoft Excel 2016. Đây được coi là công cụ quan trọng để đánh giá tính chi phí – hiệu quả của dự phòng bằng emicizumab cũng như ước lượng mức độ ảnh hưởng của các thông số đầu vào lên kết quả và tính chắc chắn của các kết quả thu được. Đề tài xây dựng mô hình Markov với 2 trạng thái cơ bản: sống còn với trạng thái xuất huyết và tử vong; mô hình tương tự với phần lớn nghiên cứu đã được xây dựng trên thế giới như nghiên cứu của Cortesi P.A. và cộng sự (2019) [3], Polack B. và cộng sự (2020) [7] và Lee H. và cộng sự (2020) [4], CADTH (2019) [8]. Mô hình Markov phù hợp với đặc điểm bệnh lý của người bệnh HA (bệnh mãn tính cần điều trị lâu dài). Mô hình được điều chỉnh bởi các chuyên gia lâm sàng để phù hợp với bối cảnh điều trị tại Việt Nam. Đề tài sử dụng chu kỳ nghiên cứu là 1 năm với thời gian theo dõi là toàn thời gian sống của người bệnh tương tự như các nghiên cứu của Cortesi P.A. và cộng sự (2019) [3], Lee H. và cộng sự (2020) [4] và CADTH (2019) [8]. Đề tài xây dựng trên quan điểm nghiên cứu của cơ quan chi trả bảo hiểm y tế Việt Nam, với tỉ lệ chiết khấu 3% cho cả chi phí và hiệu quả theo khuyến cáo của tổ chức Y tế thế giới [2]. Mặc dù trên thế giới có nhiều nghiên cứu phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab đã được tiến hành với phương pháp mô hình hóa nhưng tại Việt Nam chưa có đề tài nào tương tự cho đến thời điểm hiện tại. Vì vậy, đây là nghiên cứu đầu tiên mang tính ứng dụng cho những nghiên cứu về chi phí – hiệu quả của emicizumab trong tương lai.

Nghiên cứu còn một số hạn chế nhất định. Thứ nhất, đa số các chuyên gia tham vấn tập trung ở các thành phố lớn ở Việt Nam chưa thể có tính đại diện cho toàn Việt Nam và số lượng còn ít. Tuy nhiên, HA là bệnh lý hiếm gặp,

nghiên cứu đã chọn chuyên gia tại các bệnh viện là cơ sở điều trị chủ yếu phản ánh đầy đủ thực trạng bệnh lý HA tại Việt Nam. Thứ hai, đối tượng nghiên cứu của mô hình là người bệnh HA có chất ức chế chưa đại diện cho toàn bộ dân số người bệnh HA, nhưng theo tư vấn của chuyên gia huyết học tại Việt Nam cho thấy hiệu quả dự phòng của emicizumab có ý nghĩa trên người bệnh có chất ức chế hơn. Thứ ba, nghiên cứu giả định dữ liệu lâm sàng về hiệu quả lấy trong nghiên cứu lâm sàng HAVEN 1 chưa mang tính đại diện cho đặc điểm người bệnh tại Việt Nam. Ngoài ra, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu lâm sàng về chất lượng sống trên người bệnh HA. Do đó đề tài tiến hành tham vấn ý kiến chuyên gia để có những hiệu chỉnh phù hợp với thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Đề tài xây dựng mô hình phân tích chi phí – hiệu quả của emicizumab trong dự phòng xuất huyết so với chất bắc cầu trong điều trị khi có nhu cầu trên người bệnh HA thông qua phần mềm Microsoft Excel 2016 bao gồm các trang tính về thông tin mô hình, thông số đầu vào và thông số đầu ra. Mô hình cho phép thay đổi các thông số để có kết quả cập nhật nhất với từng thời điểm nghiên cứu nhất định, là nguồn tài liệu tham khảo cho nhà nghiên cứu kinh tế y tế, cán bộ y tế, nhà hoạch định chính sách trong lựa chọn can thiệp hợp lý và đề xuất các chính sách y tế phù hợp nhằm đảm bảo hiệu quả kinh tế trong điều trị xuất huyết cho người bệnh HA tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Food Drug Administration.** Advancing health through innovation 2017 new drug therapy approvals. 2017:10.
2. **Tan-Torres Edejer et al.** Making choices in health- WHO guide to cost-effectiveness analysis. World Health Organization. 2003
3. **Cortesi PA, Castaman G, Trifiro G, et al.** Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. *Thromb Haemost.* 2020;120(2):216-

228. doi:10.1055/s-0039-3401822
4. **Hankil Lee.** Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia*. 2020;1-10. doi:10.1111/hae.14143
 5. **Oldenburg J, Mahlangu JN, Bujan W, et al.** The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*. 2018;25(1):33-44. doi:10.1111/hae.13618
 6. **Patel AM CS, Chaplin S, Raimundo K, Sidonio RF.** Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia a receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *Journal of medical economics*. 2019;22(12):1328-1337.
 7. **Polack B, Trossaert M, Cousin M, et al.** Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia*. 2021;27(1):e1-e11. doi:10.1111/hae.14129
 8. **Reviews CCD.** Pharmacoeconomic Report: Emicizumab (Hemlibra): Hoffman-La Roche Ltd: Indication: Bleeding prevention, Hemophilia A. Ottawa (ON). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019
 9. **Zhou ZY RK, Patel AM, Han S, Ji Y, Fang H, et al.** Model of Short- and Long-Term Outcomes of Emicizumab Prophylaxis Treatment for Persons with Hemophilia A. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2020;26(9):1109-1120.
 10. **Scott LJ, Kim ES.** Emicizumab-kxwh: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(2):269-274. doi:10.1007/s40265-018-0861-2

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP CỦA BÀI THUỐC NGŨ VỊ TIÊU KHÁT THANG TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

Sầm Huyền Sanh¹, Lê Ngọc Diễm², Nguyễn Ngọc Chi Lan²,
Nguyễn Hoàng Ngân³, Lê Minh Hoàng²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ngũ vị tiêu khát thang (NVTK) là một bài thuốc gia truyền của lương y Trần Văn Thoại – An Giang được đánh giá có tác dụng hạ đường huyết tốt, tuy nhiên vẫn chưa có các nghiên cứu trên thực nghiệm để đánh giá tính an toàn của bài thuốc này. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá độc tính cấp của bài thuốc Ngũ vị tiêu khát thang trên động vật thực nghiệm. **Phương pháp nghiên cứu:** Xác định độc tính cấp của thuốc bằng phương pháp Litchfield – Wilcoxon trên chuột nhắt trắng dòng Swiss. Các dấu hiệu nhiễm độc tính cấp của chuột hoặc chuột chết được theo dõi trong 72 giờ sau khi uống cao chiết Ngũ vị tiêu khát thang. **Kết quả:** cho chuột uống các liều 125g/kg, 175g/kg, 225g/kg, 275g/kg, 325g/kg và liều tối đa là 375g/kg thể trọng (gấp 26,573 lần liều tương đương liều điều trị đã quy đổi từ liều trên người sang liều trên chuột nhắt trắng) không xác định được LD50 của thuốc. **Kết luận:** cao lỏng từ bài thuốc Ngũ vị tiêu khát thang không gây độc tính cấp cho chuột nhắt trắng.

Từ khóa: Độc tính cấp, Ngũ vị tiêu khát, Y học cổ truyền, chuột nhắt

SUMMARY

ACUTE TOXICITY TESTING OF HERBAL REMEDY "NGU VI TIEU KHAT THANG" IN

¹Bệnh viện Y Dược cổ truyền Kiên Giang

²Trường Đại học Y dược Cần Thơ

³Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Lê Minh Hoàng

Email: lmhoang@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 26.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 26.9.2022

Ngày duyệt bài: 7.10.2022

ANIMAL MODEL

Background: Ngu Vi Tieu Khat (NVTK) is a traditional medicine formula from Dr Tran Van Thoai - An Giang province regarded as an effective remedy for hyperglycemia, however, there are no experimental studies to verify the safety of this remedy.

Objectives: To independently investigate the acute toxicity of the remedy NVTK on experimental animals.

Materials and methods: determine the acute toxicity of the remedy by the Litchfield - Wilcoxon method on Swiss white mice. Signs of acute intoxication or fatality were monitored for 72 h after the ingestion of NVTK liquid extract. **Results:** administration to the mice the doses of 125g/kg, 175g/kg, 225g/kg, 275g/kg, 325g/kg and the maximal dose of 375g/kg body weight (26,573 times the therapeutic dose calculated by the corresponding dose on a human subject) the LD50 of the remedy was not determined. **Conclusions:** The liquid extract from the remedy of NVTK has no acute toxicity to white mice.

Keywords: Acute toxicity, NVTK, Traditional medicine, mice

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa không đồng nhất, tăng đường huyết trong thời gian dài gây tổn thương ở nhiều cơ quan khác nhau, đặc biệt ở tim và mạch máu, thận, mắt, thần kinh [1].

Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường toàn cầu ở lứa tuổi 20–79 vào năm 2021 ước tính là 10,5% (536,6 triệu người), tăng lên 12,2% (783,2 triệu người) vào năm 2045. Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo