



Review Article

# Overview of the Research System Cost-effectiveness of Emicizumab in Preventing Bleeding for People with Hemophilia A

Ha Van Thuy, Tran Thi Thu Thu, Nguyen Ngoc Nghia, Bui Thi Xuan\*

*VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam*

Received 21 September 2023

Revised 29 November 2023; Accepted 08 December 2023

**Abstract:** Systematic review research helps provide more scientific evidence for doctors in drug use as well as policymakers for safe, rational, and effective drug use. Emicizumab was first approved by the FDA in 2017 for patients with congenital hemophilia A and was later approved for prophylaxis. However, the high cost of Emicizumab treatment makes it difficult for patients to access the drug as well as pay for this by the insurance fund. A systematic review of studies on Emicizumab in the world that meets the conditions inclusion and exclusion criteria shows that 7 out of 8 studies (accounting for 87.5%) showed results that helped reduce total costs and increase treatment effectiveness compared to the placebo or alternatives. One study (accounting for 12.5%) resulted in increased total costs and reduced effectiveness compared to the intervention substance. Of these seven studies, one study achieved cost-effectiveness, three studies did not achieve cost-effectiveness (because ICER was lower than the willingness-to-pay threshold), and three studies could not be concluded as to whether they achieved cost-effectiveness.

**Keywords:** Systematic review, cost, effectiveness, Emicizumab, Hemophilia A.

\* Corresponding author.

*E-mail address:* [xuanbt.ump@vnu.edu.vn](mailto:xuanbt.ump@vnu.edu.vn)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4557>

# Tổng quan hệ thống nghiên cứu chi phí - hiệu quả của Emicizumab trong dự phòng chảy máu ở người mắc Hemophilia A

Hà Văn Thúy, Trần Thị Thu Thu, Nguyễn Ngọc Nghĩa, Bùi Thị Xuân\*

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 21 tháng 9 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 29 tháng 11 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 08 tháng 12 năm 2023

**Tóm tắt:** Nghiên cứu tổng quan hệ thống giúp cung cấp thêm các bằng chứng khoa học cho các bác sĩ trong sử dụng thuốc cũng như các nhà hoạch định trong chính sách sử dụng thuốc an toàn – hợp lý - hiệu quả. Emicizumab lần đầu tiên được FDA chấp thuận vào năm 2017 cho bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A bẩm sinh sau đó được phê duyệt trong điều trị dự phòng. Nhưng chi phí điều trị Emicizumab cao là khó khăn để người bệnh tiếp cận thuốc cũng như sự chi trả của quỹ bảo hiểm. Tổng quan hệ thống các nghiên cứu về Emicizumab trên thế giới thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ cho thấy: có 7/8 nghiên cứu (chiếm 87,5%) cho kết quả giúp giảm tổng chi phí, tăng hiệu quả điều trị so với thuốc so sánh và 1 nghiên cứu (chiếm 12,5%) cho kết quả tăng tổng chi phí và giảm hiệu quả hơn so với thuốc so sánh. Trong 7 nghiên cứu này, có 1 nghiên cứu đạt chi phí – hiệu quả, 3 nghiên cứu không đạt chi phí - hiệu quả (do ICER thấp hơn ngưỡng sẵn sàng chi trả) và 3 nghiên cứu không thể kết luận là có đạt chi phí - hiệu quả hay không.

**Từ khóa:** Tổng quan hệ thống, chi phí, hiệu quả, Emicizumab, Hemophilia A,

## 1. Mở đầu

Hemophilia A (HA - hay còn gọi là bệnh máu khó đông) là một bệnh lý rối loạn đông máu di truyền gây ra do giảm hoặc bất thường chức năng yếu tố đông máu VIII [1, 2]. Dự phòng chảy máu trong HA là việc điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa chảy máu, đặc biệt là xuất huyết khớp dẫn đến biến chứng ở khớp và tàn phế đối với các trường hợp bệnh nhân HA nặng và/hoặc phát triển các kháng thể ức chế yếu tố đông máu [3]. Trên thế giới điều trị dự phòng đã triển khai được hơn 40 năm, nhưng tại Việt Nam liệu pháp dự phòng mới đang được triển khai ưu tiên cho trẻ em HA ở mức độ nặng đến khi tròn 15 tuổi và

người bệnh mới bị xuất huyết não, hoặc có biến chứng khớp trong thời gian không quá 12 tuần [4].

Đột phá gần đây trong điều trị dự phòng chảy máu là thuốc Emicizumab. Ban đầu, Emicizumab lần đầu tiên được FDA (Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) chấp thuận vào năm 2017 cho bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A bẩm sinh (kết hợp với thuốc ức chế). Emicizumab sau đó đã được phê duyệt để điều trị dự phòng nhằm ngăn ngừa hoặc giảm tần suất xuất huyết ở những bệnh nhân mắc bệnh ưa chảy máu A (thiếu hụt yếu tố VIII bẩm sinh) có hoặc không có thuốc ức chế yếu tố VIII. Emicizumab cũng được FDA ưu tiên xem xét và chỉ định liệu pháp đột phá [4]. Tuy nhiên, chi phí điều trị và

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: xuanbt.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4557>

sử dụng của Emicizumab còn khá cao, khoảng 482.000 USD cho năm điều trị đầu tiên và 448.000 USD cho những năm tiếp theo (liều dùng cho từng cá nhân) [5]. Đây là một số tiền không nhỏ cho cá nhân người bệnh và hệ thống y tế các quốc gia. Có quan điểm cho rằng về mặt lâu dài, khi người bệnh được điều trị dự phòng sẽ hạn chế được các biến chứng và tình trạng chảy máu nặng, giúp tiết kiệm chi phí điều trị biến chứng, giảm tỷ lệ tàn tật, từ đó cải thiện chất lượng cuộc sống người bệnh cũng như giảm gánh nặng cho gia đình và xã hội [4]. Chính vì vậy, Phân tích tổng quan hệ thống nghiên cứu chi phí - hiệu quả của Emicizumab trong dự phòng chảy máu ở người mắc Haemophilia A được thực hiện để giúp cung cấp bằng chứng và có cái nhìn tổng quan cho các cán bộ y tế, cũng như người chi trả trong lựa chọn thuốc một cách hợp lý, chính xác.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là toàn bộ những nghiên cứu phân tích đánh giá chi phí - hiệu quả, chi phí - thỏa dụng của Emicizumab so với những can thiệp điều trị khác trong điều trị dự phòng chảy máu Hemophilia A trên toàn thế giới từ trước đến nay thỏa mãn những tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Tiêu chuẩn lựa chọn	Tiêu chuẩn loại trừ
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phương pháp nghiên cứu: phân tích chi phí - hiệu quả, chi phí - thỏa dụng.</li> <li>- Người bệnh được điều trị bằng thuốc Emicizumab.</li> <li>- Đối tượng: điều trị dự phòng trên bệnh nhân mắc Hemophilia A ở một đất nước cụ thể</li> <li>- Kết quả đầu ra: chỉ số ICER, QALY.</li> <li>- Ngôn ngữ: tiếng Anh.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Không trên bệnh nhân mắc Hemophilia A.</li> <li>- Không phải điều trị dự phòng.</li> <li>- Không có bản toàn văn.</li> <li>- Các công bố không phải là nghiên cứu gốc: tổng quan, tổng quan hệ thống, phân tích gộp, thư ngỏ, đính chính, xã luận, đề cương nghiên cứu, thư gửi tòa soạn.</li> </ul>

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết lập câu hỏi nghiên cứu

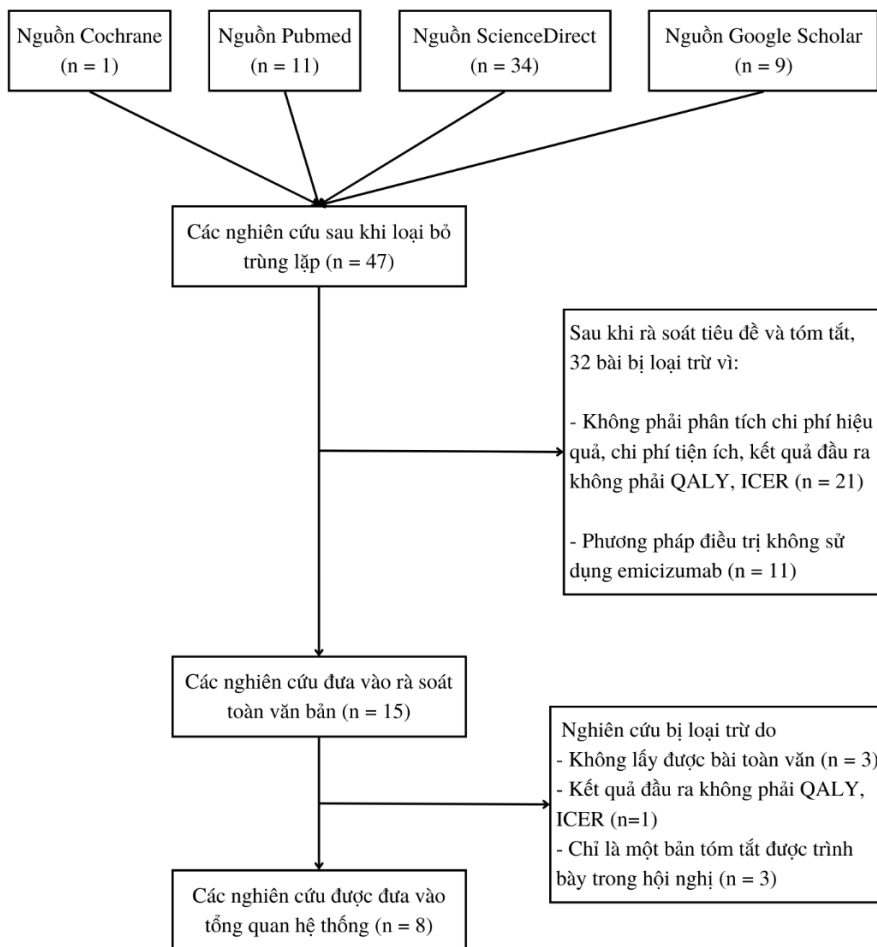
Câu hỏi nghiên cứu: trên thế giới, chi phí - hiệu quả của emicizumab trong điều trị dự phòng chảy máu ở người mắc Hemophilia A so với các can thiệp điều trị (thuốc) khác được đánh giá như thế nào?

Chiến lược tìm kiếm tài liệu: việc tìm kiếm nghiên cứu được thực hiện trên 4 cơ sở dữ liệu Pubmed, The Cochrane Library, ScienceDirect, Google Scholar và không giới hạn thời gian tìm kiếm. Câu lệnh tìm kiếm được xây dựng bằng phương pháp PICO để xác định các từ khóa theo mô tả. Các từ khóa chính, cùng với tất cả tất cả các từ đồng nghĩa được sử dụng để tìm kiếm ((hemophilia A prophylaxis) AND ("Emicizumab" OR "Hemlibra" OR "ACE910" OR "ACE-910" OR "emicizumab-kxwh")) 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"). Ngoài ra Mesh term cũng được sử dụng để tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu Medline tài liệu tham khảo của các nghiên cứu phù hợp được rà soát để tối đa hóa kết quả tìm kiếm.

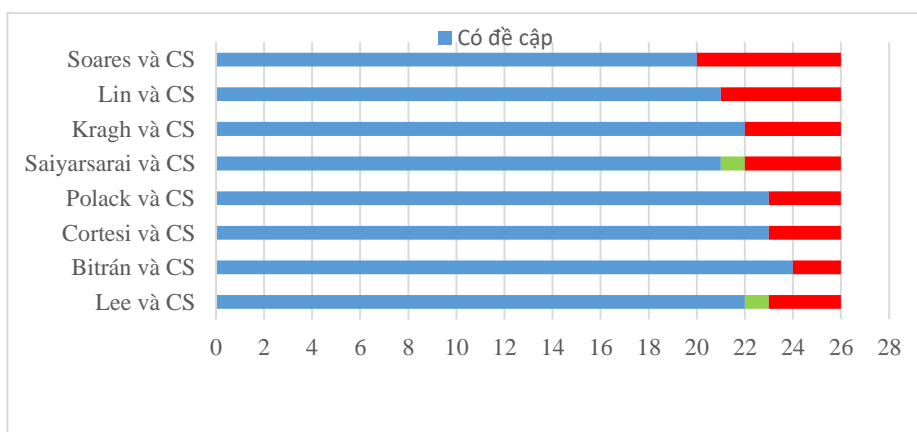
Đánh giá chất lượng các nghiên cứu: chất lượng các nghiên cứu được đánh giá qua bảng kiểm CHEERS [6].

Tổng hợp và xử lý thông tin: hai nghiên cứu viên độc lập sẽ tiến hành tìm kiếm, tổng hợp các thông tin: Tác giả, quốc gia, chi phí - hiệu quả, 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 Đô la Mỹ (\$) trong năm quy đổi để thuận tiện cho việc so sánh.

Sau quá trình tìm kiếm, rà soát tài liệu, 8 nghiên cứu đã được đưa vào phân tích.



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



Biểu đồ 1. Đánh giá chất lượng các bài báo nghiên cứu.

### 3. Kết quả và bàn luận

Đánh giá chất lượng nghiên cứu: tám bài nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống sẽ được tiến hành đánh giá chất lượng dựa theo bảng kiểm CHEERS.

Đối với phân tích chi phí, mục 11 - “Sự lựa chọn kết quả đầu ra” và mục 13 - “Đánh giá kết quả” sẽ không được áp dụng [7]. Như vậy để đánh giá chất lượng các nghiên cứu, sẽ dựa trên 26 tiêu chí.

Tất cả các nghiên cứu đều trình bày ít nhất 20/26 tiêu chí nhưng không có nghiên cứu nào trình bày được đầy đủ tất cả tiêu chí. Nghiên cứu Bitrán và cộng sự (CS) trình bày nhiều nhất được 24/26 tiêu chí và nghiên cứu Soares trình bày ít tiêu chí nhất được 20/26 tiêu chí. Ngoài ra, có một số tiêu chí không được trình bày một cách đầy đủ. Ví dụ như “Đối tượng” nhiều nghiên cứu không mô tả rõ đặc điểm của đối tượng nghiên cứu hay “Nguồn tài trợ” chỉ nói đến đơn vị tài trợ mà không phân tích chi tiết tác động của nhà tài trợ đến tiến trình của nghiên cứu.

#### 3.1. Đặc điểm các nghiên cứu trong tổng quan hệ thống

Trong các nghiên cứu được lựa chọn có 6 nghiên cứu phân tích chi phí - hiệu quả và 2 nghiên cứu phân tích chi phí - thỏa dụng. Trong đó có 1 nghiên cứu được thực hiện ở Nam Mỹ, 3 nghiên cứu được thực hiện ở châu Á và 4 nghiên cứu được thực hiện ở châu Âu. Các nghiên cứu đều được công bố trong 5 năm trở lại đây (2019 – 2023).

Cả 8 nghiên cứu đều sử dụng mô hình chuyển dịch trạng thái Markov trong điều trị dự phòng bằng Emicizumab với các thiết kế khác nhau. Nghiên cứu của Lee sử dụng mô hình Markov với 2 trạng thái “Sống với chảy máu” và “Chết”. Nghiên cứu của Bitrán sử dụng mô hình với 4 trạng thái “Không chảy máu”, “Chảy máu vừa”, “Chảy máu nặng” và “Chết”. Ba nghiên cứu của Cortesi, Polack, Lin sử dụng mô hình với 2 trạng thái “Hemophilia có chất ức chế” và “Chết”. Nghiên cứu của Saiyarsarai sử dụng mô

hình với 3 trạng thái “Điều trị dự phòng bằng Emicizumab”, “Điều trị theo yêu cầu” và “Chết”. Nghiên cứu của Kragh sử dụng mô hình với 3 trạng thái “Không chảy máu”, “Có chảy máu bất kì mức độ” và “Chết”. Nghiên cứu của Soares sử dụng mô hình với 3 trạng thái “Hemophilia có chất ức chế”, “Có chảy máu” và “Chết”.

Có 6 trong 8 nghiên cứu sử dụng khung thời gian là Đời người. Riêng nghiên cứu của Polack sử dụng khung thời gian là 5 năm trong khi nghiên cứu Lin sử dụng 2 khung thời gian là đời người và 12 năm cho 2 nhóm đối tượng nghiên cứu khác nhau.

Có 3 nghiên cứu phân tích trên quan điểm của hệ thống Y tế quốc gia hoặc nhà cung cấp dịch vụ y tế, 2 nghiên cứu phân tích trên quan điểm xã hội và 3 nghiên cứu còn lại phân tích dựa trên cả quan điểm xã hội và hệ thống Y tế quốc gia. Trong 3 nghiên cứu phân tích trên quan điểm của người trả tiền, chi phí chủ yếu là chi phí sử dụng thuốc (do không dựa trên quan điểm xã hội nên không bao gồm các chi phí gián tiếp khác) ngoài ra nghiên cứu của Cortesi có thêm chi phí nằm viện, chi phí phẫu thuật và nghiên cứu của Bitrán có thêm chi phí dịch vụ chăm sóc y tế.

Các nghiên cứu còn lại phân tích trên quan điểm xã hội hoặc cả hai thì có thêm các chi phí khác như chi phí nằm viện, chi phí cho người chăm sóc sức khỏe (y tá, điều dưỡng), chi phí phẫu thuật chính hình, vật lý trị liệu, chi phí đi lại, chi phí mất sức lao động theo ngày,...

Mức chiết khấu cho chi phí và hiệu quả khác nhau giữa các quốc gia, dao động từ 3% - 5%.

Trong 8 nghiên cứu được chọn có 6 nghiên cứu có đề cập đến nguồn tài trợ, 1 nghiên cứu không nhận bất kì tài trợ nào và 1 nghiên cứu không đề cập đến nhà tài trợ.

Có 3 nghiên cứu sử dụng can thiệp so sánh là BPA (bypassing agent - chất bắc cầu) và 2 nghiên cứu sử dụng cụ thể là rFVIIa, 1 nghiên cứu sử dụng aPCC, 1 nghiên cứu sử dụng rFVIIIFc và 1 nghiên cứu không nêu cụ thể chất can thiệp mà sử dụng tất cả dữ liệu có hoặc không có điều trị dự phòng.

Bảng 1. Đặc điểm các nghiên cứu trong tổng quan hệ thống về chi phí - hiệu quả của điều trị dự phòng Hemophila A bằng Emicizumab

Nghiên cứu (Quốc gia)	Năm công bố	Mô hình	Khung thời gian	Loại chi phí	Chiết khấu (CP_HQ)	Quan điểm nghiên cứu	Tài trợ
Lee và CS [8] Hàn Quốc	2021	Markov	Đời người	Chi phí Emicizumab và thuốc so sánh; khám ngoại trú, thay khớp, biến cố bất lợi khác, chi phí đi lại, người chăm sóc,...	5%, 5%	Xã hội	Không có
Bitrán và CS [9] Peru	2022	Markov	Đời người	Chi phí điều trị bằng Emicizumab và thuốc so sánh.	3%, 3%	Người trả tiền (Bộ Y tế hoặc bảo hiểm y tế An sinh xã hội)	Roche Peru
Cortesi và CS [10] Ý	2020	Markov	Đời người	Chi phí Emicizumab và thuốc so sánh, chi phí nằm viện, phẫu thuật chỉnh hình.	3%, 3%	Dịch vụ Y tế quốc gia Ý (NHS)	Roche Italy
Polack và CS [11] Pháp	2021	Markov	5 năm	Chi phí Emicizumab và thuốc khác, chi phí chăm sóc chảy máu, xử lý biến cố bất lợi, y tá, điều dưỡng, chi phí nằm viện và theo dõi bệnh.	4%, 4%	Xã hội	Bayer, Roche, CSL Behring, SOBI, Takeda, Octapharma
Saiyarsarai và CS [12] Iran	2021	Markov	Đời người	Chi phí thuốc Emicizumab và thuốc so sánh, các chi phí phẫu thuật (khớp, bao hoạt dịch, khác...), chi phí vật lý trị liệu, chi phí đi lại, chi phí mất năng suất lao động theo ngày	5%, 3%	Người trả tiền và xã hội	Roche Pharma Services
Kragh và CS [13] Anh	2023	Markov	Đời người	Chi phí thuốc Emicizumab và thuốc so sánh.	3,5%, 3,5%	Người trả tiền	Sobi, Sanofi
Lin và CS [14] Trung Quốc	2022	Markov	Đời người và 12 năm	Chi phí thuốc Emicizumab và thuốc so sánh, chi phí nằm viện và chi phí thuê người chăm sóc sức khỏe.	5%, 5%	Hệ thống y tế Trung Quốc và xã hội	Không đề cập đến
Soares và CS [15] Bồ Đào Nha	2019	Markov	Đời người	Chi phí thuốc Emicizumab và thuốc so sánh, chi phí nằm viện, chi phí xử lý biến cố bất lợi, chi phí đi lại và mất năng suất lao động.	5%, 5%	Dịch vụ y tế quốc gia và xã hội	Roche Farmacêta Química

### 3.2. Kết quả phân tích chi phí hiệu quả

Cả 8 nghiên cứu được đưa vào tổng quan hệ thống đều đánh giá chi phí - hiệu quả của điều trị dự phòng Hemophilia A bằng Emicizumab

thông qua tỷ số chi phí hiệu quả ICER và số năm sống thêm điều chỉnh theo chất lượng cuộc sống QALY. Và các số liệu này của từng nghiên cứu sẽ được trình bày lần lượt trong Bảng 2.

Bảng 2. Phân tích chi phí - hiệu quả

Tác giả/ Năm công bố	Can thiệp	Kết quả						Ngưỡng chi trả	Kết luận
		$\Delta$ Tổng chi phí (emi - chất can thiệp)		$\Delta$ QALYs		ICER			
Lee và CS 2021	BPA	-2.612.886 USD		+ 3,04 QALYs		859.392 USD/QALY		30.000 USD (~ 1 GDP)	Không đạt
Bitrán và CS 2022	Có hoặc không có điều trị dự phòng	Bộ Y tế	-11.800.000 đến -15.000.000 USD	Bộ Y tế	+0,36 đến +0,56 QALYs	Bộ Y tế	21.000.000 đến 42.100.000 USD/ QALY	45.258 USD	Không đạt
		Bảo hiểm y tế An sinh xã hội	-12.800.000 đến -40.100.000 USD	Bảo hiểm y tế An sinh xã hội	+0,25 đến +0,36 QALYs	Bảo hiểm y tế An sinh xã hội	11.200.000 đến 58.900.000 USD/ QALY		
Cortesi và CS 2020	BPA	Dự phòng bằng aPCC: - 19.984.465 Euro		+ 0,94 QALYs		21.260.069 Euro/QALY		100.000 Euro	Không đạt
		Dự phòng bằng rFVIIa: - 25.272.190 Euro				26.885.308 Euro/QALY			
Polack và CS 2021	BPA	- 234.191 Euro		+ 0,88 QALYs		266.126 Euro/QALY		Không đề cập	N/A
Saiyarsarai và CS 2021	rFVIIa	Xã hội: Nhóm ABR 18 ở tuổi 20: - 6.200.000 USD		485,2 QALYs		Xã hội: ABR 18 ở tuổi 20: 12.936 USD/QALY		16.560 USD (~ 3 GDP)	Đạt
		Người trả tiền: nhóm ABR 18 ở tuổi 20: - 7.900.000 USD		485,16 QALYs		Người trả tiền: nhóm ABR 18 ở tuổi 20: 16.413 USD/QALY			
Kragh và CS 2023	rFVIIIc	+ 4.614.882 Euro		- 0,014 QALYs		329.634.429 Euro/QALY		30.000 Euro	Không Đạt
Lin và CS 2022	rFVIIa	Mô hình đời người: Theo quan điểm hệ thống y tế: -10.726.923 NDT Theo quan điểm xã hội: - 11.010.174 NDT		Mô hình đời người: +4,03 QALYs		Mô hình đời người: Theo quan điểm hệ thống y tế: 2.661.767 NDT/QALY Theo quan điểm xã hội: 2.732.053 NDT/QALY		Không đề cập đến	N/A
		Mô hình 12 năm: Theo quan điểm hệ thống y tế: - 2.481.827 NDT Theo quan điểm xã hội:- 2.602.741 NDT		Mô hình 12 năm: +1,72 QALYs		Mô hình 12 năm: Theo quan điểm hệ thống y tế: 1.442.922 NDT/QALY Theo quan điểm xã hội: 1.513.221 NDT/QALY			
Soares và CS 2019	aPCC	-6.600.000 Euro		+ 3,848 QALYs		1.715.176 Euro/QALY		Không đề cập đến	N/A

Chú thích: emi: Emicizumab; QALYs: số năm sống thêm hiệu chỉnh theo chất lượng cuộc sống, ICER: tỷ số gia tăng chi phí - hiệu quả, aPCC: phức hợp prothrombin hoạt hóa, BPA: hợp chất bắc cầu, rFVIIIc: protein tổng hợp yếu tố tái tổ hợp, rFVIIa: yếu tố VII hoạt hóa tái tổ hợp, NDT: nhân dân tệ, N/A: Not Applicable.

Trong 8 nghiên cứu được chọn có các phân tích độ nhạy được sử dụng bao gồm: phân tích độ nhạy PSA (Phân tích độ nhạy xác suất), DSA (Phân tích độ nhạy tất định) và phân tích độ nhạy một chiều/đơn biến. Ảnh hưởng của các thông số đầu vào khác nhau là khác nhau giữa các nghiên cứu, nhưng trong đó thông số có ảnh hưởng nhiều nhất là Tỷ lệ chảy máu hàng năm - ARB (có trong 4 trên 8 nghiên cứu).

#### 4. Bàn luận

Kể từ khi Emicizumab lần đầu tiên được FDA chấp thuận vào năm 2017 cho bệnh nhân mắc Hemophilia A (kết hợp với thuốc ức chế), sau đó được phê duyệt để điều trị dự phòng nhằm ngăn ngừa hoặc giảm tần suất chảy máu ở bệnh nhân mắc HA có hoặc không có chất ức chế yếu tố VIII và được FDA xem xét ưu tiên, chỉ định là

liệu pháp đột phá [16], ngày càng có nhiều sự quan tâm đến việc đánh giá tới hiệu quả cũng như chi phí khi sử dụng Emicizumab khi điều trị cho bệnh nhân HA.

Kết quả tìm kiếm và sàng lọc ghi nhận được 8 nghiên cứu đánh giá chi - phí hiệu quả thỏa mãn tiêu chí lựa chọn và loại trừ đưa vào hệ thống. Các nghiên cứu được chọn được thực hiện ở Nam Mỹ, châu Á và châu Âu đa số đều cho kết quả vượt trội về chi phí hiệu quả, trừ có nghiên cứu của Kragh là không đạt và khác với các nghiên cứu còn lại sử dụng can thiệp so sánh là BPA thì trong nghiên cứu của Kragh sử dụng rFVIII Fc làm chất can thiệp so sánh.

Trong bộ tiêu chí đánh giá chất lượng của bảng kiểm CHEERS, có 2 tiêu chí mà cả 8 nghiên cứu đều không báo cáo là “Yếu tố ảnh hưởng đến quyết định điều trị của bệnh nhân và những người liên quan” và “Kết quả của sự ảnh hưởng tới quyết định điều trị của bệnh nhân và những người liên quan”. Điều này có thể giải thích là do các thông tin đầu vào liên quan đến bệnh nhân như ABR, liều lượng thì được lấy từ các nghiên cứu HEAVEN hoặc cơ sở y tế như bệnh viện, người làm nghiên cứu chỉ lấy dữ liệu hoặc mô phỏng theo nên các thông tin về quyết định điều trị của bệnh nhân gần như sẽ không được đề cập đến trong nghiên cứu. Bên cạnh đó, 2 tiêu chí này là 2 tiêu chí mới của bảng kiểm CHEERS 2022 so với phiên bản cũ năm 2013 nên có thể tác giả chưa kịp nắm bắt hết các tiêu chí đánh giá chất lượng nghiên cứu mới cập nhật.

Có 3 trên 8 nghiên cứu tính dữ liệu chi phí trên quan điểm của hệ thống Y tế quốc gia hoặc nhà cung cấp dịch vụ y tế với 2 loại chi phí thuốc được đưa vào nghiên cứu. Liều sử dụng của các thuốc dự phòng dựa theo cân nặng, trong khi nghiên cứu của Kragh liều lượng của mỗi bệnh được lấy từ các thử nghiệm HEAVEN 3,4, ASPIRE thì trong nghiên cứu của Bitrán, Cortesi, tác giả đã giả định cân nặng trung bình của từng nhóm đối để tính toán ra lượng thuốc trung bình sử dụng hàng năm từ đó tính ra chi phí sử dụng thuốc, điều này có thể gây ra sai số trong nghiên cứu.

Các nghiên cứu còn lại phân tích trên quan điểm xã hội hoặc cả xã hội và người trả tiền,

ngoài chi phí trực tiếp đều có tính đến cả những chi phí gián tiếp.

Hemophilia A là một bệnh mạn tính, bệnh kéo dài hàng chục năm cho đến cuối đời nên chi phí hiệu quả khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab cần được đánh giá sau một khoảng thời gian dài. Đa số các nghiên cứu được thiết kế với khung thời gian là đời người để cho kết quả có độ tin cậy nhất định, chỉ có 1 nghiên cứu của Polack sử dụng khung thời gian là 5 năm do đó kết quả đánh giá của nghiên cứu này có độ tin cậy không cao bởi thời gian quá ngắn có thể làm giảm sự tác động của các vấn đề sức khỏe như chảy máu, tổn thương khớp,... từ đó làm giảm đi các chi phí và một số loại chi phí không được đưa vào phân tích. Tất cả các nghiên cứu được chọn đưa vào hệ thống đều có đề cập đến tỉ lệ chiết khấu. Đây là một thông số có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định đúng giá trị chi phí và hiệu quả ở tại thời điểm nghiên cứu.

Có 5 trên 8 nghiên cứu nhận tài trợ từ Roche trong đó 2 nghiên cứu đạt về chi phí hiệu quả, 1 nghiên cứu không đạt và 2 nghiên cứu không đủ dữ liệu để kết luận về chi phí hiệu quả tuy nhiên cả 5 nghiên cứu vẫn cho thấy sự vượt trội trong việc giảm chi phí và tăng hiệu quả so với chất can thiệp so sánh. Bên cạnh đó, có 1 nghiên cứu của Kragh nhận tài trợ từ công ty Sanofi và Sobi lại cho kết quả không đạt về chi phí hiệu quả cũng như không ưu thế hơn so với biện pháp so sánh. Một số nghiên cứu nhận tài trợ từ Roche đã nói nhà tài trợ không can thiệp đến phương pháp và kết quả nghiên cứu nhưng một số còn lại không đề cập chi tiết đến tác động của nhà tài trợ đến phương pháp và kết quả nghiên cứu. Do đó, có thể có sự thiên lệch trong kết quả về chi phí hiệu quả của Emicizumab trong điều trị.

Ngưỡng sẵn sàng chi trả được coi là thước đo để đánh giá tính hợp lý của chi phí của một phương pháp điều trị hoặc dự phòng so với phương pháp so sánh trong một nghiên cứu chi phí - hiệu quả. Khi đó, tỉ lệ chi phí - hiệu quả tăng thêm ICER sẽ được so sánh với ngưỡng này, nếu ICER thấp hơn ngưỡng sẵn sàng chi trả, điều này cho thấy rằng phương pháp điều trị hoặc dự phòng có thể được coi là hợp lý về mặt chi



phí - hiệu quả. Tuy nhiên, nếu ICER cao hơn ngưỡng chi trả, điều này cho thấy rằng phương pháp điều trị hoặc dự phòng đó có thể không được coi là hợp lý về mặt chi phí - hiệu quả.

Trong 8 nghiên cứu được lựa chọn, chỉ có nghiên cứu của Saiyarsarai là có ICER thấp hơn ngưỡng sẵn sàng chi trả nên được coi là đạt về chi phí - hiệu quả, các nghiên cứu còn lại hoặc là cao hơn hoặc là không đề cập đến ngưỡng sẵn sàng chi trả nên đều cho kết quả không đạt hoặc không xác định được tính hợp lý về chi phí - hiệu quả. Các nghiên cứu của Polack, Lin, Soares không đề cập đến ngưỡng chi trả nhưng vẫn kết luận về chi phí - hiệu quả, bên cạnh đó, nghiên cứu Bitrán, Lee, Cortesi không đạt về chi phí - hiệu quả nhưng Emicizumab vẫn được kết luận là chiếm ưu thế hơn, vì vậy cần xem xét lại về ngưỡng sẵn sàng chi trả của quốc gia tại thời điểm nghiên cứu để kiểm tra lại tính chính xác của kết luận đó. Và ngoài nghiên cứu của Kragh, 7 nghiên cứu còn lại vẫn cho thấy khi điều trị dự phòng bằng Emicizumab giúp giảm tổng chi phí và tăng QALYs cho bệnh nhân so với các chất can thiệp so sánh.

Trong phân tích độ nhạy một chiều, yếu tố ảnh hưởng nhất đến ICER là tỉ lệ chảy máu hàng năm - ARB. Điều này có thể được giải thích là bởi Emicizumab được sử dụng với mục đích dự phòng, nhằm giảm thiểu các đợt chảy máu và các biến cố cho bệnh nhân, tuy nhiên, khi có xảy ra chảy máu, việc sử dụng yếu tố đông máu cô đặc là bắt buộc. Do đó khi điều trị dự phòng bằng emicizumab mà có xảy ra chảy máu, chi phí điều trị sẽ bao gồm chi phí thuốc Emicizumab và thêm các chi phí thuốc khác, chi phí phẫu thuật, xử lý biến cố,... cho điều trị chảy máu, nên nếu ARB càng nhiều thì chi phí càng tăng và làm tăng giá trị của ICER. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều cho thấy rằng việc điều trị dự phòng bằng Emicizumab giúp tỉ lệ giảm ARB từ đó tổng chi phí điều trị sẽ giảm. Mặc dù ARB là yếu tố ảnh hưởng nhất đến ICER nhưng trong các phân tích độ nhạy một chiều vẫn ủng hộ cho sự ưu thế hơn về chi phí - hiệu quả của Emicizumab so với chất can thiệp so sánh.

## 5. Kết luận

Kết quả cho thấy có 7/8 nghiên cứu (chiếm 87,5%) cho kết quả giúp giảm tổng chi phí, tăng hiệu quả điều trị so với thuốc so sánh và 1 nghiên cứu (chiếm 12,5%) cho kết quả tăng tổng chi phí và giảm hiệu quả hơn so với thuốc so sánh. Trong 7 nghiên cứu cho kết quả giảm tổng chi phí và tăng hiệu quả, tất cả đều cho thấy sự giảm tỉ lệ chảy máu hàng năm ở bệnh nhân so với thuốc so sánh. Và cũng trong 7 nghiên cứu này, có 1 nghiên cứu đạt chi phí - hiệu quả, 3 nghiên cứu không đạt chi phí - hiệu quả (do ICER thấp hơn ngưỡng sẵn sàng chi trả) và 3 nghiên cứu không thể kết luận là có đạt chi phí - hiệu quả hay không (do không đề cập đến ngưỡng sẵn sàng chi trả), trong đó tất cả đều cho kết quả Emicizumab giúp giảm chi phí, tăng hiệu quả và chiếm ưu thế hơn so với chất can thiệp so sánh.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Central Children's Hospital, Online Scientific Conference Comprehensive Approach Guide in the Diagnosis and Treatment of Hemophilia Patients, 2022, <https://benhviennhitronguong.gov.vn/huong-dan-tiep-can-toan-dien-trong-chan-doan-va-dieu-tri-benh-nhan-hemophilia.html> (accessed on: August 13<sup>th</sup>, 2023) (in Vietnamese).
- [2] Ministry of Health, Decision No 4984/QĐ-BYT Guidelines for Diagnosis and Treatment of Hemophilia Revised and Supplemented 2016, <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quy-dinh-4984-QD-BYT-huong-dan-chan-doan-dieu-tri-benh-Hemophilia-sua-doi-bo-sung-2016-323317.aspx> (accessed on: August 13<sup>th</sup>, 2023) (in Vietnamese).
- [3] A. Claudine, B. Dorine, C. Heather et al., Home Care - The Road to Independence, Canadian Hemophilia Society, 2012, <https://www.hemophiliaca/files/Home%20care%20%20The%20road%20to%20independence.pdf> (accessed on: August 13<sup>th</sup>, 2023).
- [4] Central Institute of Hematology and Blood Transfusion, Bleeding Prophylaxis: the Future for People with Hemophilia, 2022, <https://vienhuyethoc.vn/dieu-tri-du-phong-chay-mau-tuong-lai-cho-nguoi-co-hemophilia/> (accessed on: August 13<sup>th</sup>, 2023) (in Vietnamese).

- [5] New England CEPAC, Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value, Institute for Clinical and Economic Review, 2018, [https://icer.org/wpcontent/uploads/2020/10/ICER\\_Hemophilia\\_Final\\_Evidence\\_Report\\_041618.pdf](https://icer.org/wpcontent/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf). (accessed on: August 13<sup>th</sup>, 2023) (in Vietnamese).
- [6] D. Husereau, M. Drummond, F. Augustovski et al., Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations, *BMC Med*, 2022, pp. 20-23, <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02204-0>.
- [7] D. Husereau, M. Drummond, F. Augustovski et al., Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force, *Value in Health*, Vol. 25, No. 1, pp. 2022, pp. 10-31, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008>.
- [8] H. Lee, H. Cho, J. W. Han et al., Cost-utility Analysis of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Factor VIII Inhibitors in Korea, *Haemophilia*, Vol. 27, No. 1, 2021, pp. e12-e21, <https://doi.org/10.1111/hae.14143>.
- [9] R. Bitrán, C. Peña, P. Arpón et al., Cost-Effectiveness Study of Prophylaxis with Emicizumab Versus Bypassing Agents in Patients with Severe Hemophilia A in Peru, *Medwave*, Vol. 22, No. 2, 2022, pp. e8703, <https://doi.org/10.5867/medwave.2022.02.002118>.
- [10] P. A. Cortesi, G. Castaman, G. Trifirò et al., Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors, *Thromb Haemost*, Vol. 120, No. 2, 2020, pp. 216-228, <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401822>.
- [11] B. Polack, M. Trossaert, M. Cousin, S. Baffert, A. Pruvot, C. Godard. Cost-effectiveness of Emicizumab Vs Bypassing Agents in the Prevention of Bleeding Episodes in Haemophilia A Patients with Anti-FVIII Inhibitors in France, *Haemophilia*, Vol. 27, No. 1, 2021, pp. e1-e11, <https://doi.org/10.1111/hae.14129>.
- [12] P. Saiyarsarai, D. A. Robabpour, J. Khedmati, P. Eshghi, M. Seyedifar, A Comparison Between On-demand Usage of Rfviii Vs Prophylaxis use of Emicizumab in High Titer Inhibitory Hemophilia A Patients in Iran: A Cost-utility Analysis, *Medicine (Baltimore)*, Vol. 100, No. 40, 2021, pp. e27303, <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000027303>.
- [13] N. Kragh, A. Tytula, M. Pochopien et al., Cost-effectiveness of Recombinant Factor VIII Fc Versus Emicizumab for Prophylaxis in Adults and Adolescents with Haemophilia A Without Inhibitors in the UK, *Eur J Haematol*, Vol. 110, No. 3, 2023, pp. 262-270, <https://doi.org/10.1111/ejh.13901>.
- [14] Z. Lin, X. Ran, C. Liu, J. Xuan, POSC166 Cost-Effectiveness of Emicizumab Prophylaxis Therapy Versus Recombinant Activated FVII On-Demand Therapy for Hemophilia A with Inhibitors in China, *Value in Health*, Vol. 25, No. 1, 2022, pp. S119-S120, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.568>.
- [15] V. Soares, L. A. Freitas, A. Café, PSY21 Cost-Effectiveness Analysis of Emicizumab for the Treatment of Patients with Haemophilia A with Inhibitors in Portugal, *Value in Health*, Vol. 22, No. S905, pp. 2019, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.09.2649>.
- [16] K. Parisi, A. Kumar, Emicizumab, in: *Stat Pearls*, Stat Pearls, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559180/>. (accessed on: August 13<sup>th</sup>, 2023).