

Chi phí-hiệu quả của phối hợp tamsulosin và dutasteride trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt: Nghiên cứu tổng quan hệ thống

Lê Thu Thủy, Vũ Thị Thu Huyền, Nguyễn Thiên Phong, Dương Viết Tuấn,
Luu Thủy Linh, Lê Hương Giang, Phạm Nữ Hạnh Vân*, Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Dược Hà Nội

*Tác giả liên hệ: vanpnh@hup.edu.vn

(Ngày gửi đăng: 16/8/2022 – Ngày duyệt đăng: 20/10/2022)

SUMMARY

To systematically review the cost-effectiveness of tamsulosin 0.4mg and dutasteride 0.5mg combination therapy compared with tamsulosin 0.4mg or dutasteride 0.5mg monotherapy or watchful waiting for the treatment of benign prostatic hyperplasia, a systematic search for cost-effectiveness analysis of dutasteride and tamsulosin was performed using Pubmed, Cochrane, National Institute for Health and Care Excellence, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee and Agency for Care Effectiveness. Two researchers independently determined the final articles and a third researcher resolved any discrepancies. Studies' characteristics and cost-effectiveness data were extracted and organized. Seven articles were included in final review. Cumulative discounted costs and quality-adjusted life years per patient were both higher with combination therapy than with monotherapy or watchful waiting. Over a lifetime horizon, the incremental cost-effectiveness ratio for combination therapy ranged from 908.13\$ to 20,095\$. All studies have shown that QALYs of the combination therapy were higher than those of monotherapy or watchful waiting and the combination therapy were cost-effective with the national threshold or threshold recommended by WHO.

Từ khoá: dutasteride, tamsulosin, tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt, tổng quan hệ thống
Đặt vấn đề

Tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt (TSLTTTL) là một bệnh lý phổ biến, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của nam giới. Tỷ lệ mắc TSLTTTL tăng theo tuổi, dao động từ 32,2 % đến 50 % ở lứa tuổi trên 50 [1]. Mục tiêu chính của điều trị TSLTTTL là điều trị giảm nhẹ triệu chứng, giảm nguy cơ bí tiểu cấp tính (AUR), phẫu thuật liên quan đến TSLTTTL và cải thiện tổng thể chất lượng cuộc sống. Tamsulosin (thuốc chẹn alpha) được chứng minh giúp giảm nhanh chóng các triệu chứng đường tiểu dưới (LUTS). Dutasteride (thuốc ức chế 5 alpha reductase - 5ARI) được chứng minh giúp giảm thể tích tuyến tiền liệt do đó có tác dụng duy trì sự thuyên giảm triệu chứng đường tiểu dưới lâu dài về sau và giúp ngăn chặn sự tiến triển của tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt [1]. Phối hợp tamsulosin và dutasteride được khuyến nghị trong các hướng dẫn điều trị của Hội Tiết Niệu-Thận Học Việt Nam (VUNA) [1], Hiệp Hội Niệu Khoa Hoa Kỳ (AUA) [14] và Hiệp Hội Niệu Khoa Châu Âu (EAU) [9] cho bệnh nhân LUTS từ mức độ trung bình đến nặng do TSLTTTL. Hiện tại, cả hai hoạt chất này đều đang được quỹ bảo hiểm y tế ở Việt Nam chi trả, và trên thị trường, dạng thuốc phối hợp 2 hoạt chất tamsulosin và dutasteride cũng đã có mặt. Tuy nhiên, thông tin về việc phối hợp tamsulosin và dutasteride có đạt chi phí-hiệu quả hay không còn chưa được biết đến đầy đủ. Chính vì vậy, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu *tổng quan hệ thống đánh giá chi phí-hiệu quả của liệu pháp thuốc phối hợp tamsulosin 0,4mg và dutasteride 0,5mg so với các liệu pháp điều trị khác trong điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt*. Kết quả của nghiên cứu về thuốc sẽ giúp các nhà lâm sàng trong thực hành điều trị cũng như

góp phần cung cấp các thông tin trong việc ra các quyết định chi trả của cơ quan bảo hiểm y tế.

Phương pháp nghiên cứu

Chiến lược tìm kiếm và tiêu chuẩn lựa chọn

Các nghiên cứu, báo cáo được tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu và trang web của cơ quan đánh giá công nghệ y tế trên thế giới. Phương pháp tìm kiếm trực tuyến trên 2 nguồn cơ sở Pubmed và Cochrane Library, được cập nhật đến ngày 06/01/2022. Từ khoá để tìm kiếm gồm các từ đồng nghĩa của TSLTTTL kết hợp với thuật ngữ thể hiện thuốc hoặc liệu pháp phối hợp và chuỗi tìm kiếm các nghiên cứu kinh tế dược được xây dựng bởi CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) [15]. Tiêu chuẩn lựa chọn: 1/ nghiên cứu chi phí-hiệu quả, chi phí-thoả dụng, chi phí-lợi ích, chi phí của liệu pháp thuốc phối hợp liều cố định tamsulosin 0,4mg và dutasteride 0,5mg (gọi tắt là phối hợp hay FDC) so với điều trị khác được tìm thấy (đơn trị liệu tamsulosin 0,4mg hoặc dutasteride 0,5 mg hoặc điều trị theo dõi); 2/ nam giới được chẩn đoán TSLTTTL; 3/Giới hạn ngôn ngữ tiếng Anh. Tiêu chuẩn loại trừ: các bài không phải bài báo chi phí-hiệu quả toàn văn.

Các báo cáo của cơ quan quản lý y tế được tìm kiếm trên trang web gồm National Institute for Health and Care Excellence (NICE), CADTH và Scottish Medicines Consortium (SMC), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) và Agency for Care Effectiveness (ACE) với từ khoá là các dutasteride và tamsulosin. Các báo cáo liên quan đến thuốc phối hợp hoặc phối hợp 2 hoạt chất dutasteride 0,5 mg và tamsulosin 0,4 mg sẽ được lựa chọn.

Trích xuất dữ liệu và quản lý

Việc đánh giá được thực hiện bởi hai nghiên cứu viên độc lập, bất kỳ mâu thuẫn nào sẽ được thảo luận với nghiên cứu viên thứ ba. Sử dụng bảng kiểm CHEERS 2020 để đánh giá chất lượng nghiên cứu trước khi đưa vào phân tích. Các đặc điểm được trích xuất gồm: năm quy đổi, quốc gia, quan điểm chi trả, loại mô hình, khung thời gian đánh giá, chu kỳ, tỷ lệ chiết khấu, nguồn tài trợ, ngưỡng chi trả, chi phí, QALY và ICER. Nếu giá trị ICER nhỏ hơn ngưỡng chi trả của quốc gia hoặc ngưỡng khuyến cáo của Tổ Chức Y Tế Thế Giới (WHO), thuốc được coi là đạt chi phí-hiệu quả [10]. Dữ liệu được quản lý trên phần mềm Zotero.

Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Đánh giá chất lượng của các nghiên cứu thông qua bảng kiểm CHEERS được thực hiện bởi hai nghiên cứu viên làm việc độc lập. Khi có bất đồng sẽ được giải quyết bởi nghiên cứu viên thứ 3.

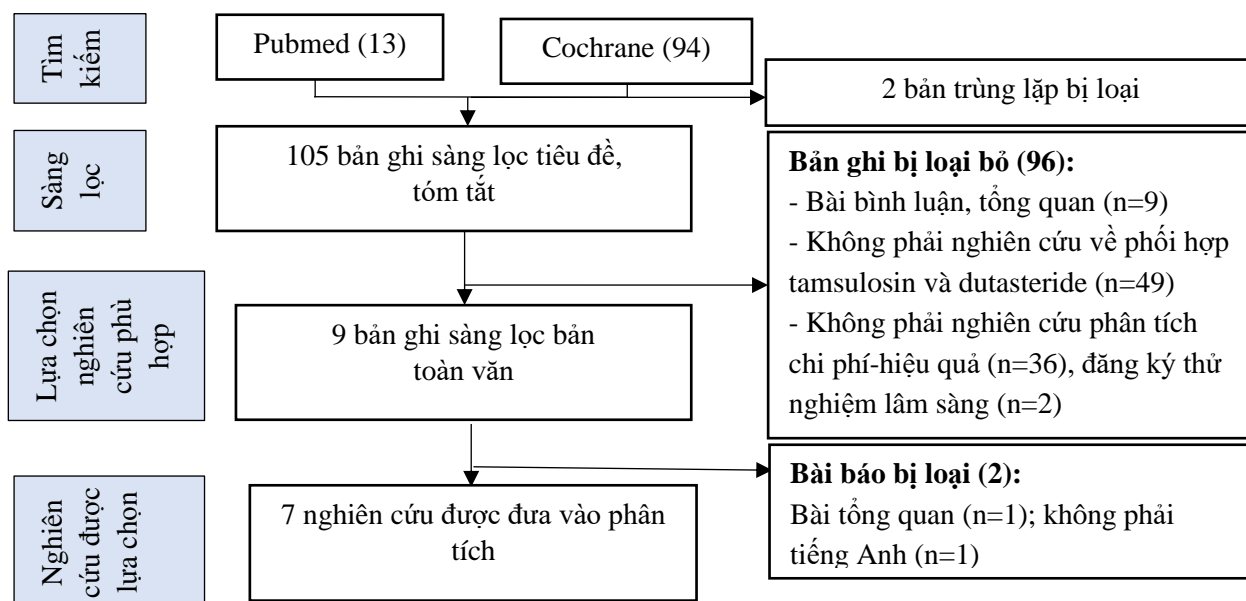
Kết quả nghiên cứu

Từ báo cáo trên trang web của các cơ quan quản lý đánh giá kinh tế y tế

Sáu báo cáo trên trang web của các cơ quan quản lý được tìm thấy trong đó hai báo cáo của X-cốt-len và Singapore đề cập đến vấn đề kinh tế. Theo khuyến cáo của hiệp hội thuốc X-cốt-len, việc sử dụng thuốc dạng phối hợp giúp giảm chi phí hơn so với hai thuốc đơn thành phần [2]. ACE cũng đưa ra các kết quả đồng thuận về cải thiện điểm triệu chứng và giảm nguy cơ tiến triển của thuốc phối hợp (Duodart®) và cũng đồng thời khuyến nghị việc chi trả cho thuốc dựa trên yếu tố giá thuốc khi so sánh với các thuốc phối hợp cùng nhóm [16].

Từ nguồn cơ sở dữ liệu

Quy trình lựa chọn các nghiên cứu theo PRISMA [4] được thể hiện ở Hình 1 với 107 bài báo được tìm thấy. Sau quá trình sàng lọc theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, có 7 bài báo được đưa vào phân tích.



Hình 1. Kết quả quá trình lựa chọn các nghiên cứu theo PRISMA

Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Các nghiên cứu đều báo cáo khá chi tiết do đó hầu hết các nghiên cứu đều đáp ứng các tiêu chuẩn được đưa ra trong bảng kiểm CHEERS, cho thấy sự tương đồng về chất lượng của các nghiên cứu. Các nghiên cứu được đưa vào tổng quan đều sử dụng phương pháp mô hình hoá. Cách tính chi phí, đầu ra, dữ liệu lấy từ nguồn thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCTs) được mô tả khá rõ ràng. Một số thông tin không được báo cáo trong một số nghiên cứu như giải thích lý do lựa chọn tỉ lệ chiết khấu, chưa trình bày rõ thời gian ước lượng. Các bài báo đều không trình bày sự chênh lệch khác biệt về chi phí, hiệu quả và tính chi phí – hiệu quả do sự thay đổi, khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân khác nhau. Hai bài báo không trình bày các nguồn số liệu được sử dụng để ước lượng nguồn lực cần thiết cho từng trạng thái sức khoẻ.

Đặc điểm của các nghiên cứu

Đặc điểm của 7 nghiên cứu [3], [5], [6], [7], [8], [11], [13] trình bày ở Bảng 1 và 2. Các nghiên cứu đều được công bố trong khoảng 10 năm trở lại đây và so sánh liệu pháp thuốc phối hợp tamsulosin 0,4mg và dutasteride 0,5 mg so với từng đơn thành phần tamsulosin 0,4 mg hoặc dutasteride 0,5 mg hoặc điều trị theo dõi. Các nghiên cứu được thực hiện tại các châu lục khác nhau với quan điểm phân tích đa dạng. 6 trong 7 nghiên cứu [3], [5], [7], [8], [11], [13] có nguồn tài trợ. Tỷ lệ chiết khấu được sử dụng dao động từ 3-6%. Hầu hết nghiên cứu đều sử dụng mô hình Markov với chu kỳ 1 năm [5], [6], [7], [8], [11], [13], chỉ có nghiên cứu tại Tây Ban Nha [3] sử dụng mô hình bán Markov với chu kỳ 3 tháng. 6 trong 7 nghiên cứu đánh giá khung thời gian cơ bản ngắn, từ 4 hoặc 10 năm, sau đó, tiến hành phân tích bối cảnh với khung thời gian dài là đời người từ 15-35 năm [3], [6], [7], [8], [11], [13]. 5 nghiên cứu đánh giá chi phí-hiệu quả của thuốc phối hợp với thuốc đơn thành phần [3], [6], [7], [11], [13], 1 nghiên cứu [8] đánh giá thuốc phối hợp với điều trị theo dõi và 1 nghiên cứu [5] phân tích chi phí thuốc phối hợp so với liệu pháp phối hợp hai đơn thành phần tamsulosin và dutasteride. Quần thể

đưa vào mô hình trong các nghiên cứu trên đều là nam giới từ 50 tuổi trở lên và đang mắc TSLTTTL với mức độ triệu chứng từ trung bình đến nặng.

Chi phí-hiệu quả của phối hợp tamsulosin và dutasteride so với đơn trị liệu dutasteride

Hai nghiên cứu đánh giá chi phí - hiệu quả của thuốc phối hợp (tên biệt dược của GSK: Duodart® tại Nigeria, Jalyn® tại Canada) so với dutasteride 0,5 mg [12], [11]. Về hiệu quả, các nghiên cứu đều chỉ ra thuốc phối hợp có hiệu quả cao hơn thuốc đơn thành phần dutasteride. Về chi phí, thuốc phối hợp có chi phí điều trị lớn hơn so với đơn thành phần dutasteride tại Nigeria (hiệu số chi phí giữa thuốc phối hợp và dutasteride dương), trong khi đó, tại Canada chi phí của hai nhóm thuốc là bằng nhau nhưng chi phí điều trị theo phác đồ phối hợp thấp hơn (hiệu số chi phí giữa thuốc phối hợp và dutasteride âm). Từ đó, kết quả ICER tại Nigeria là 1.481,92\$/QALY với khung thời gian 10 năm và giảm xuống 908,13\$/QALY với khung thời gian 15 năm và tại Canada là trội (chi phí thấp hơn và hiệu quả cao hơn) với cả hai khung thời gian. Ngưỡng chi trả là 1 GDP (2.450\$) cho Nigeria [12] và 50.000 CAN\$ (39.500\$) ở Canada, do vậy tại hai quốc gia này thuốc phối hợp đều đạt chi phí-hiệu quả so với liệu pháp điều trị đơn trị dutasteride.

Chi phí-hiệu quả của phối hợp tamsulosin và dutasteride so với đơn trị liệu tamsulosin

Bốn nghiên cứu tại Canada [11], Hồng Kông [13], Anh [7] và Tây Ban Nha [3] sử dụng thuốc phối hợp FDC (tên biệt dược của GSK: Combodart® (Anh), Jalyn® (Canada), Duodart® (Hồng Kông, Tây Ban Nha)) để phân tích. Chi phí thuốc FDC hay chi phí điều trị sử dụng thuốc FDC đều cao hơn so với tamsulosin tại 4 quốc gia. Cả 4 nghiên cứu cũng cho thấy tổng QALYs của thuốc FDC cũng cao hơn tamsulosin. ΔQALYs tại Canada khi tính với khung thời gian 10 năm là 0,11/ 1 người bệnh và khung thời gian 25 năm thì gần gấp đôi 0,19/1 người bệnh. Tại Anh [7], ΔQALYs giữa FDC và tamsulosin là 0,045/1 người bệnh với khung thời gian 10 năm và 0,1/1 người bệnh với khung thời gian 25 năm. Tại Tây Ban Nha, ΔQALYs giữa FDC và tamsulosin là 0,06/1 người bệnh với khung thời gian 4 năm và 0,4/1 người bệnh với khung thời gian 35 năm. ICER tại Canada và Anh với khung thời gian nghiên cứu 10 năm tương ứng là 28.523CAN\$/QALY (hay 22.533\$/QALY), 12.854£/QALY (17.224\$/QALY) và tại Hồng Kông và Tây Ban Nha với khung thời gian nghiên cứu 4 năm lần lượt là 11.651\$/QALY và 14.023,31€/QALY (14.864,7\$/QALY). Khi tính cho khung thời gian dài hơn đời người (25-35 năm) thì ICER tại các nước Canada, Anh, Tây Ban Nha và Hồng Kông lần lượt là 25.437CAN\$/QALY (hay 20.095\$/QALY); 12.219£/QALY (16.373\$/QALY), 4.397,94€/QALY (4.661,82\$/QALY) và 3.329\$/QALY. Do đó, theo ngưỡng chi trả của 3 quốc gia Anh, Canada và Tây Ba Nha (20.000\$) và ngưỡng theo khuyến cáo của WHO (thấp hơn 1 GDP 45.887\$ tại Hồng Kông) thì phối hợp so với tamsulosin đạt chi phí-hiệu quả.

Chi phí-hiệu quả của phối hợp tamsulosin và dutasteride so với điều trị theo dõi

Chỉ có 1 nghiên cứu tại Na Uy [8] đánh giá so sánh chi phí-hiệu quả của phối hợp so với điều trị theo dõi. Kết quả nghiên cứu cho thấy Δ chi phí giữa phối hợp và điều trị theo dõi là 879 €/1 người bệnh (931,74\$/1 người bệnh) cho khung thời gian 4 năm và 2.768€/1 người bệnh (2.934,08\$/1 người bệnh) cho khung thời gian đời người. ΔQALY giữa phối hợp và điều trị theo dõi cho khung thời gian 4 năm là 0,14/ 1 người bệnh và cho khung thời gian đời người là 0,55/1 người bệnh. ICER đạt được là 6.092€/QALY (7.188\$/QALY) với khung thời gian 4 năm và 5.065€/QALY (597\$/QALY) với khung thời gian đời người. Không có ngưỡng chi trả của Na Uy nhưng với ngưỡng chi trả của

các nước Châu Âu khoảng 50.000€ (hay 59.000\$) thì sử dụng phối hợp tamsulosin và dutasteride cũng đạt chi phí-hiệu quả so với điều trị theo dõi.

Thuốc phối hợp FDC so với phối hợp 2 thuốc đơn thành phần tamsulosin và dutasteride

Một nghiên cứu phân tích chi phí tối thiểu được thực hiện tại Canada. Chi phí thuốc của FDC (Jalyn®) và dutasteride (Avodart®) tại Canada [5] là bằng nhau (48,82\$/tháng). Nghiên cứu tính toán chi phí điều trị bao gồm chi phí thuốc, chi phí phân phối, chi phí tư vấn, chi phí phẫu thuật và bí tiểu cấp tính. Nghiên cứu cho thấy khi sử dụng thuốc FDC sẽ tiết kiệm chi phí điều trị hơn so với sử dụng phối hợp hai thuốc đơn thành phần. Chi phí điều trị của thuốc phối hợp FDC (Jalyn®) khi điều chỉnh chiết khấu 10.403\$CAN/1 người bệnh (8.218\$/1 người bệnh) và liệu pháp phối hợp hai thuốc đơn thành phần tamsulosin và dutasteride là 12.448 \$CAN/1 người bệnh (9.833\$/1 người bệnh) cho khung thời gian đời người.

Yếu tố liên quan đến chi phí-hiệu quả

Yếu tố ảnh hưởng đến tính toán chi phí bao gồm chi phí thuốc, chi phí liên quan đến phẫu thuật, chi phí thăm khám, chi phí đánh giá chức năng hệ tiết niệu, chi phí tư vấn, chi phí cho điều trị bí tiểu cấp và chi phí gián tiếp. Trong đó, chi phí thuốc thường là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến chi phí điều trị. Tại mỗi quốc gia thì giá thuốc FDC khác nhau và thường cao hơn so với từng thuốc đơn thành phần dutasteride hoặc tamsulosin dẫn đến chi phí điều trị thuốc FDC cao hơn chi phí đơn trị liệu. Duy nhất tại Canada [11] vì thuốc FDC (Jalyn®) có giá bằng dutasteride (Avodart®) nên khi đưa vào tính toán chi phí điều trị theo quan điểm hệ thống y tế thì FDC (Jalyn®) thấp hơn dutasteride (Avodart®). Nghiên cứu ở Nigeria [12] cho thấy chi phí thuốc không phải là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất mà là giá trị thoả dụng của bệnh nhân. Nghiên cứu Hồng Kông [13], hiệu quả giảm rủi ro tương đối phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua đường nội soi của FDC (Duodart®) là yếu tố quan trọng thứ hai ảnh hưởng đến tỷ lệ gia tăng chi phí-hiệu quả.

Bàn luận

Phối hợp tamsulosin và dutasteride được đánh giá đạt chi phí-hiệu quả so với nhiều liệu pháp điều trị khác như đơn trị liệu hay điều trị theo dõi với ngưỡng chi trả theo khuyến cáo của WHO hoặc của quốc gia đó [3], [5], [7], [8], [11], [12], [13]. Điều này có thể do sự phối hợp hai thuốc với hai cơ chế tác dụng khác nhau giúp tăng lợi ích lâm sàng trong khi khác biệt về chi phí của thuốc phối hợp so với đơn thành phần (yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến chi phí điều trị) là không cao. Do đó khi tính toán ICER thường ở ngưỡng chi trả. Phối hợp tamsulosin và dutasteride đạt chi phí-hiệu quả cũng đã giải thích vì sao các hướng dẫn điều trị và thực tế thực hành lâm sàng tại nhiều quốc gia đều khuyến cáo sử dụng phối hợp hai thuốc này trong điều trị TSLTTTL mức độ trung bình và nặng.

Giá thuốc phối hợp FDC thường thấp hơn liệu pháp phối hợp hai đơn thành phần và cao hơn so với từng đơn thành phần trừ trường hợp đặc biệt tại Canada (giá thuốc phối hợp Jalyn® bằng Avodart® (dutasteride)). Do tình huống đặc biệt nêu trên, tại Canada có cả các nghiên cứu phân tích chi phí hiệu quả và phân tích chi phí. Theo nghiên cứu phân tích chi phí tại Canada, việc sử dụng thuốc dạng phối hợp vừa giúp tiết kiệm chi phí thuốc vừa giúp tiết kiệm chi phí phân phối thuốc. Cơ quan đánh giá kinh tế y tế tại X-cốt-len cũng khuyến cáo sử dụng thuốc phối hợp vì giúp tiết kiệm chi phí hơn so với sử dụng hai thuốc đơn thành phần.

Đánh giá chi phí-hiệu quả của phối hợp liều cố định tamsulosin và dutasteride so với đơn thành phần dutasteride hoặc tamsulosin thường cho thấy đạt chi phí-hiệu quả trong ngưỡng khuyến cáo của WHO hoặc ngưỡng chi trả của quốc gia. Khi xem xét với các thuốc khác cùng nhóm cần phải có đánh giá chi tiết bối cảnh giá thuốc tại từng quốc gia. Theo báo cáo của ACE tại Singapore nơi có nhiều loại thuốc phối hợp với các giá thuốc khác nhau, việc chi trả được quyết định dựa trên loại thuốc có giá thấp nhất.

Nghiên cứu có một số ưu điểm. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu tổng quan hệ thống về chi phí-hiệu quả đầu tiên của thuốc phối hợp liều cố định tamsulosin và dutasteride. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành đánh giá chi phí-hiệu quả của phối hợp, đánh giá chất lượng các nghiên cứu và kể cả xác định các yếu tố ảnh hưởng đến chi phí-hiệu quả. 7 nghiên cứu đưa vào phân tích được tính toán trên nhiều quan điểm khác nhau (hệ thống y tế, bên chi trả, xã hội) đã giúp cung cấp thông tin đa chiều. Nghiên cứu còn hạn chế về nguồn dữ liệu đưa vào phân tích mới chỉ sử dụng được 2 nguồn dữ liệu phổ biến là Pubmed và Cochrane, chưa đưa vào phân tích được một số nguồn dữ liệu điện tử khác như Embase, Cinahl, SPORTDiscuss và chỉ các bài báo tiếng Anh mới được đưa vào phân tích.

Kết luận

Các nghiên cứu đều cho thấy thuốc phối hợp tamsulosin và dutasteride có hiệu quả cao hơn so với liệu pháp đơn trị liệu hoặc điều trị theo dõi. Tại Canada, FDC trội mạnh so với dutasteride do hiệu quả cao hơn trong khi chi phí thấp hơn. Các nghiên cứu đã công bố còn lại đều cho thấy thuốc phối hợp đạt chi phí-hiệu quả với ngưỡng chi trả của quốc gia được nghiên cứu hoặc ngưỡng chi trả tham khảo theo khuyến cáo của WHO là từ 1-3 GDP/người dân.

Tài trợ: Nghiên cứu được tài trợ bởi GlaxoSmithKline.

Cảm ơn: Chúng tôi cảm ơn bác sĩ Phan Thị Thanh Hương và bác sĩ Lưu Diễm Thi (GlaxoSmithKline, Việt Nam) vì những đóng góp cho bản thảo bài báo. Avodart®, Combodart®, Duodart® và Jalyn® là biệt dược gốc được sở hữu bởi tập đoàn GSK.

Tuyên bố về xung đột lợi ích: Các tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích nào với sự chuẩn bị cho đăng bài và nội dung của bài báo.

Tài liệu tham khảo

1. Hội tiết niệu, thận học Việt Nam (2019), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị tăng sinh lành tính tuyến tiền liệt.
2. Dutasteride plus tamsulosin (Combodart), Scottish Medicines Consortium, <<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dutasteride-plus-tamsulosin-combodart-abbreviatedsubmission-62810/>>, accessed: 13/08/2021.
3. Antoñanzas F., Brenes F. và cộng sự (2011), "Cost-effectiveness of the combination therapy of dutasteride and tamsulosin in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Spain", *Actas Urol Esp*, **35(2)**, 65–71.
4. Page M.J., McKenzie J.E. và cộng sự. (2021), "The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews", *BMJ*, **372**, n71.
5. Sayani A., Ismaila A., và cộng sự (2014), "Cost analysis of fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin compared with concomitant dutasteride and tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in Canada", *Can Urol Assoc J*, **8(1–2)**, E1-7.
6. Udeh E.I., Ofoha C.G., và cộng sự (2016), "A cost effective analysis of fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin compared with dutasteride monotherapy

- for benign prostatic hyperplasia in Nigeria: a middle income perspective; using an interactive Markov model", *BMC Cancer*, **16**, 405.
7. Walker A., Doyle S., và cộng sự. (2013), "Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK", *BJU Int*, **112**(5), 638–646.
 8. Bjerklund Johansen T.E., Baker T.M., và Black L.K. (2012), "Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a model based on the findings of the Combination of Avodart and Tamsulosin trial: Cost effectiveness of the combination of Dutasteride and tamsulosin for the treatment of BPH", *BJU International*, **109**(5), 731–738.
 9. EAU Guidelines on the Management of Non-neurogenic Male LUTS - INTRODUCTION - Uroweb, Uroweb - European Association of Urology, <<https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts>>, accessed: 13/05/2022.
 10. Edejer T.T.-T. và World Health Organization, btv. (2003), *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*, World Health Organization, Geneva.
 11. Ismaila A., Walker A., và cộng sự (2013), "Cost-effectiveness of dutasteride-tamsulosin combination therapy for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: A Canadian model based on the CombAT trial", *Can Urol Assoc J*, **7**(5–6), E393–E401.
 12. Udeh E.I., Ofoha C.G. và cộng sự (2016), "A cost effective analysis of fixed-dose combination of dutasteride and tamsulosin compared with dutasteride monotherapy for benign prostatic hyperplasia in Nigeria: a middle income perspective; using an interactive Markov model", *BMC Cancer*, **16**.
 13. Wu D.B.-C., Yee C.H. và cộng sự (2018), "Economic Evaluation of Combination Therapy Versus Monotherapy for Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia in Hong Kong", *Front Pharmacol*, **9**.
 14. Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) Guideline - American Urological Association. <[https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-\(bph\)-guideline](https://www.auanet.org/guidelines/guidelines/benign-prostatic-hyperplasia-(bph)-guideline)>, accessed: 13/05/2022.
 15. Strings Attached: CADTH's Database Search Filters | CADTH. <<https://www.cadth.ca/strings-attached-cadths-database-search-filters>>, accessed: 02/09/2021.
 16. Healthcare Professionals. ACE, <<https://www.ace-hta.gov.sg/healthcare-professionals>>, accessed: 13/08/2021.

Bảng 1. Đặc điểm các nghiên cứu về chi phí-hiệu quả của phối hợp 0,4mg tamsulosin và dutasteride 0,5mg so với thuốc đơn thành phần hoặc điều trị theo dõi

| Tác giả đầu (Năm) | Năm quy đổi | Quốc gia | Thuốc so sánh | Giá thuốc (chi phí cho 1 tháng) | Quan điểm phân tích | Loại mô hình | Chu kỳ | Khung thời gian đánh giá | Chiết khấu (%) | Tài trợ | Đặc điểm quần thể |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--|---|----------------------------|--------------|---------|--------------------------|----------------|---------|---|
| F.Antonanzas (2011) [3] | 2010 | Tây Ban Nha | FDC (Duodart®) với TAM | TAM: 17,7€ Duodart®: 39€ | Dịch vụ y tế quốc gia | Bán Markov | 3 tháng | 4 năm | 3% | Có | Nam, TSLTTTL vừa và nặng, 60 tuổi trở lên |
| Truls E.Bjerlund Johansen (2012) [8] | - | Na Uy | Phối hợp với điều trị theo dõi | DUT: 28,23€; TAM: 10,44€ | Xã hội | Markov | 1 năm | 4 năm | 3,5% | Có | Nam, TSLTTL vừa và nặng, 50 tuổi trở lên |
| Walker Anna (2013) [7] | 2012 | Anh | FDC (Combodart®) với TAM | Combodart®: 19,8£; Avodart®: 19,8£ TAM: 6,29£ | Quan điểm của dịch vụ y tế | Markov | 1 năm | 10 năm | 3,5% | Có | |
| Afisi Ismaila (2014) [11] | 2011 | Canada | FDC (Jalyn®) với DUT, FDC (Jalyn®) với TAM | - | Hệ thống y tế | Markov | 1 năm | 10 năm | 5% | Có | |
| Emeka I. Udeh (2016) [12] | - | Nigeria | FDC (Duodart®) với DUT (Avodart®) | Avodart®: 15,83\$ Duodart®: 24\$ | Bên chi trả | Markov | 1 năm | 10 năm | 6 % | Không | |
| Kenneth Kwing Chin Lee (2018) [13] | 2017 | Hồng Kông | FDC (Duodart®) với TAM | Duodart®: 36,43\$ TAM: 4,26\$ | Bên chi trả | Markov | 1 năm | 4 năm | 3% | Có | - |
| Amyr Sayani (2014) [5] | 2011 | Canada | FDC (Jalyn®) với DUT và TAM | Jalyn®: 48,82\$ TAM: 5,48\$ Avodart®: 48,82\$ | Hệ thống y tế | Markov | 1 năm | 25 năm | 5% | Có | Nam, TSLTTL vừa và nặng, 50 - 59 tuổi |

Ghi chú: Jalyn®, Combodart®, Duodart® là tên biệt dược của thuốc phối hợp tamsulosin 0,4mg và dutasteride 0,5mg của GSK tại các quốc gia; Avodart® là tên biệt dược của thuốc dutasteride 0,5mg của GSK FDC: thuốc phối hợp; DUT: dutasteride; TAM: tamsulosin

Bảng 2. Phân tích về chi phí-hiệu quả của điều trị phối hợp tamsulosin 0,4 mg và dutasteride 0,5 mg so với thuốc đơn thành phần hoặc điều trị theo dõi

| Tác giả đầu (Năm) | Năm quy đổi | Quốc gia | Thuốc so sánh | Chi phí | QALYs | Hiệu số chi phí (tính cho mỗi người bệnh) | Hiệu số hiệu quả (tính cho mỗi người bệnh) | ICER | Ngưỡng chi trả | Phân tích tính không chắc chắn | |
|--------------------------------------|-------------|-------------|--|---|--|---|--|---|--|--|--|
| | | | | | | | | | | Phân tích bối cảnh | Độ nhạy xác suất đạt chi phí-hiệu quả |
| F. Antonanzas (2011) [3] | 2010 | Tây Ban Nha | FDC (Duodart®) với TAM | 4 năm: TAM: 1.373,9 € DUT+TAM: 2.184,43 € 35 năm: TAM: 5.187,37 €; DUT + TAM: 8.630,99 € | 4 năm: TAM: 3,35 DUT + TAM: 3,41 35 năm: TAM: 13,28 DUT + TAM: 13,68 | 4 năm: 810,53 € 35 năm: 3.443,62 € | 4 năm: 0,06 35 năm: 0,4 | 14.023,31€/QALY | 30.000€ | 35 năm: ICER: 4.397,94€/QALY | FDC đạt chi phí-hiệu quả so với TAM ở ngưỡng chi trả |
| Truls E.Bjerlund Johansen (2012) [8] | - | Na Uy | FDC với điều trị theo dõi | 4 năm: FDC: 1555€; DUT:1601€ TAM: 1053 €; điều trị theo dõi::676€ Đòi người (20 năm): FDC: 4378 €; DUT: 4840 € TAM: 3093 €; điều trị theo dõi: 1970 € | 4 năm: FDC: 3,34; DUT: 3,30 TAM: 3,29; điều trị theo dõi: 3,20 Đòi người (20 năm): FDC: 10,24; DUT: 10,09 TAM: 9,96; điều trị theo dõi: 9,69 | 4 năm: 879€ 20 năm: 2768€ | 4 năm: 0,14 20 năm: 0,55 | ICER 6.092€ /QALY | Không có ngưỡng của Na Uy: Cửa Châu Âu: €50.000 | Đòi người (20 năm): ICER €5065/QALY | FDC đạt chi phí-hiệu quả so với WW ở ngưỡng €6000 |
| Walker Anna (2013) [7] | 2012 | Anh | FDC (Combodart®) với TAM | 10 năm: FDC: 3354£; TAM: 2777£ 25 năm: FDC: 5499£; TAM: 4275£ | 10 năm: FDC: 7,363; TAM: 7,318; 25 năm: FDC: 13,665; TAM: 13,565 | 10 năm: 577£ 25 năm: 1224£ | 10 năm : 0,045 25 năm: 0,100 | ICER: 12.854£ /QALY | 20.000-30.000£ | 25 năm: ICER 12.219£/QALY | Ở ngưỡng chi trả £20000-£30000 FDC so với TM là 78% và 88%. |
| Afisi Ismaila (2014) [11] | 2011 | Canada | FDC (Jalyn®) với DUT, FDC (Jalyn®) với TAM | 10 năm: FDC: 5635,94\$CAN TAM: 2623,76 \$ CAN DUT: 5662,60 \$CAN Đòi người (25 năm) FDC: 8756,28 \$ CAN TAM: 3863,67 \$ CAN DUT: 8808,07 \$CAN | 10 năm: FDC: 7,03; TAM: 6,92;DUT: 6,99 Đòi người (25 năm) FDC: 12,12 TAM: 11,93 DUT: 12,06 | 10 năm: FDC- TAM:3013\$CAN FDC-DUT: -26,89\$CAN 25 năm: FDC-TAM: 4.892,6\$CAN FDC-DUT: -52,18\$CAN | 10 năm: FDC-TM: 0,11 FDC-DM: 0,038 25 năm: FDC-TM: 0,19 FDC-DM: 0,061 | FDC với TM: ICER 28.523 CAN\$/ QALY; FDC với DM: ICER trội | 50.000 CAN\$ | 25 năm: FDC với TM: ICER 25.437 CAN\$/ QALY, FDC với DM: ICER trội | Ở ngưỡng chi trả CAN\$50000 : FDC so với TM là 99,6% FDC so với DM là 99,8% |
| Emeka I. Udeh (2016) [12] | - | Nigeria | FDC (Duodart®) với DUT (Avodart®) | 10 năm FDC: 2.544,35\$; DUT: 1.501,30\$ Đòi người (15 năm) FDC: 3.849,34\$ DUT: 2.769,94\$ | 10 năm FDC: 33,05 DUT: 32,34 Đòi người (15 năm) FDC: 41,91 DUT: 36,63 | 10 năm: 1.043,05\$ 15 năm: 1.494,89\$ | 10 năm: 0,70 15 năm: 1,65 | ICER 1.481,92\$/QALY | Tham khảo: 2GDP:4.900\$; 1GDP: 2450\$ cho điều trị mới | 15 năm: ICER US\$908,13/QALY | Ở ngưỡng chi trả US\$2450: FDC so với DM là: 50%. |
| Kenneth Kwing Chin Lee (2018) [13] | 2017 | Hồng Kông | FDC (Duodart®) với TAM | 4 năm: FDC:1935\$; TAM: 1642\$ Đòi người (20 năm): FDC: 5224\$; TAM: 4475\$ | 4 năm: FDC:3,00 TAM: 2,93 Đòi người (35 năm) FDC: 10,29 TAM: 9,87 | 4 năm: 815,57\$ 10 năm: 1398,18 | 4 năm:0,07 35 năm: 0,42 | 11.651\$/QALY | Tham khảo: 20.000\$; 1GDP: 45.887\$ | 35 năm: ICER 3.329\$/QALY | Ở ngưỡng chi trả US\$20.000: FDC so với TM là 95%. |

