

QALY

Nguyễn Văn Tuấn

Đánh giá hiệu quả của một thuốc hay thuật điều trị thường dựa vào những chỉ số lâm sàng được định lượng khá chính xác. Nhưng những chỉ số đó mang tính khoa học, không hẳn phản ánh toàn diện tình trạng sức khỏe của người bệnh. Một loại thuốc có thể kéo dài cuộc sống cho người bệnh 1 năm, nhưng nếu người bệnh phải sống trong tình trạng thực vật thì loại thuốc đó không thể xem là có hiệu quả tốt. Do đó, một chỉ số mới được phát triển để phản ánh chất lượng cuộc sống có tên là QALY (quality – adjusted life years). Trong bài này, tôi sẽ giải thích chỉ số QALY và ứng dụng trong việc quyết định phương án điều trị.

Chúng ta hãy bắt đầu với hai tình huống thực tế, một tình huống liên quan đến một bệnh nhân, và tình huống khác liên quan đến một quần thể.

Bệnh nhân là một kĩ sư người Anh trong độ tuổi trung niên, mắc bệnh ung thư thận, di căn đến phổi. Bác sĩ đề nghị điều trị với thuốc *Stutent* (sunitinib). Qua nghiên cứu lâm sàng, thuốc có hiệu quả làm chậm sự phát triển của ung thư khoảng 6 tháng, và với cái giá 54.000 USD. Bệnh nhân không có khả năng tài chính cho một chi phí như thế. Ở Anh, Nhà nước có trách nhiệm hỗ trợ một phần chi phí điều trị, nên Nhà nước cũng tham gia vào quá trình quyết định. Qua tính toán cân bằng giữa hiệu quả lâm sàng và phí tổn, Nhà nước từ chối đề nghị của bác sĩ. Bệnh nhân chờ chết.

Bevacizumab (còn được biết đến qua thương hiệu Avastin) là một loại thuốc làm cho giới quản lí y tế nhức đầu vì thuốc đặt họ trong tình thế nan giải. Thuốc được Cục quản lí thực phẩm và dược phẩm Mỹ (FDA) phê chuẩn cho điều trị ung thư ruột, ung thư phổi và ung thư vú trong giai đoạn cuối. Nhưng giá của thuốc là một yếu tố làm nhiều người ngân ngại. Chi phí điều trị, tùy theo trường hợp bệnh, có thể dao động từ 50.000 USD đến 100.000 USD/năm. Dù với cái giá đó, Avastin đã trở thành một trong những thuốc điều trị ung thư phổ biến nhất thế giới. Năm qua (2009), doanh thu từ thuốc này có thể đem về cho công ti Genetech khoảng 7 tỉ USD (trong đó, gần 65% từ thị trường Mỹ). Nhưng Avastin còn có một “bộ mặt” khác: khi xem xét kết quả nghiên cứu lâm sàng mới đây, thuốc chỉ có hiệu quả kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân khoảng vài tháng, chứ không phải một năm như trước (khi FDA phê chuẩn). Thuốc còn gây ra vài biến chứng nguy hiểm. Bởi vì thuốc được điều trị song song với hóa trị (chemotherapy) nên những phản ứng của hóa trị bệnh nhân sử dụng thuốc cũng phải kinh qua.

Những thuốc mới như Avastin hay Stutent là một trong những lí do chính làm cho chi phí y tế càng ngày càng gia tăng một cách đáng ngại. Các giới chức quản lí y tế đã đi đến một kết luận rằng không có chính phủ nào có ngân sách bất tận được, và do đó không một chính phủ nào có thể ngồi bất động trước sự tăng vọt như thế. Do đó, việc thẩm định giá trị kinh tế về sức khỏe của con người đã được đặt ra, giá cả sức khỏe phải được đưa lên bàn cân kinh tế để xác định loại thuốc nào hay thuật điều trị nào đáng “đồng tiền bát gạo”. Theo trào lưu đó, một bộ môn học ra đời: kinh tế - y tế (health economics). Một trong những ‘chủ điểm’ của ngành kinh tế - y tế là phân tích hiệu quả lâm sàng trong bối

cảnh kinh tế quốc dân, và từ đó đề ra chính sách sử dụng nguồn tài lực y tế một cách hữu hiệu hơn.

Nhiều câu hỏi được đặt ra trong kinh tế - y tế: thế nào là “hiệu quả lâm sàng” (clinical efficacy); có phải làm chậm sự phát triển của tế bào hay kéo dài thời gian sống là “hiệu quả lâm sàng”; bằng chứng khoa học cỡ nào để nhà nước có thể sử dụng làm quyết định chi ra hàng tỉ USD; ai là người quyết định; làm thế nào để cân bằng giữa lợi và hại, v.v... Ngay cả những “đại thụ” trong kỹ nghệ dược phẩm cũng cảm thấy không thoải mái với cái giá 50.000 USD để chỉ kéo dài thời gian sống 4 tháng.

Năm 1999, chính phủ Anh quyết định thành lập một viện nghiên cứu kinh tế y tế có tên là NICE (viết tắt từ chữ National Institute for Health and Clinical Excellence), với nhiệm vụ duy nhất là đánh giá hiệu quả kinh tế của các loại thuốc và thuật điều trị hiện nay ở Anh. Để làm việc này, NICE có một đội ngũ chuyên gia về lâm sàng, dịch tễ học, kinh tế, và thống kê học phân tích hiệu quả lâm sàng và hiệu quả kinh tế. Trong vòng 5 năm sau khi NICE ra đời và với những công trình gây ảnh hưởng lớn đến chính sách của họ, hàng loạt viện như thế xuất hiện ở nhiều nước từ Mỹ sang Âu châu và Á châu. Một trong những phương tiện quan trọng nhất của NICE là chỉ số chất lượng sống và QALY mà tôi sẽ giải thích sau đây.

Nhu cầu cho một chỉ số mới – QALY

Trước đây, hiệu quả của một thuật điều trị (như thuốc hay phẫu thuật) được đánh giá qua các chỉ tiêu và chỉ số lâm sàng. Chẳng hạn như thuốc điều trị ung thư kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân, hay thuốc điều trị loãng xương giảm nguy cơ gãy xương, hay đối với thuốc điều trị cao huyết áp hiệu quả lâm sàng thường được đánh giá qua mức độ giảm huyết áp. Ưu điểm của các chỉ số lâm sàng này là có tính “đặc hiệu” cho từng bệnh (chẳng hạn như huyết áp đối với bệnh cao huyết áp, hay mật độ xương với bệnh loãng xương), nhưng yếu điểm là hiệu quả lâm sàng dựa vào các chỉ số này khó có thể so sánh giữa các bệnh. Do đó, nhu cầu cho một chỉ số thống nhất với đơn vị chung cho tất cả các bệnh được đặt ra.

Các chỉ tiêu này được định lượng trên một quần thể qua nghiên cứu lâm sàng. Nhưng những chỉ số lâm sàng này chỉ phản ánh khía cạnh “lượng”, mà không phản ánh phần “chất”. Một bệnh nhân có thể kéo dài tuổi thọ 1 năm, nhưng trong 1 năm đó phải sống trong tình trạng chất lượng sống thấp hay tình trạng thực vật thì không thể xem là hiệu quả cao được. Do đó, cần phải có một chỉ số mới phản ánh cả hai khía cạnh lượng và chất.

Để đo lường chất lượng, các nhà nghiên cứu phỏng vấn nhiều người trong thời kỳ sức khỏe sung mãn. Hai khía cạnh chính được quan tâm là sức khỏe thể lực và tinh thần. Bộ câu hỏi EQ-5D được sử dụng (xem phần dưới đây về bộ câu hỏi). Các nhà nghiên cứu còn hỏi những người này một năm sống xứng đáng bao nhiêu điểm trong nhiều tình huống khác nhau như sức khỏe sung mãn, khó khăn trong việc đi đứng, hay trong trường hợp phải nằm liệt giường, hay trầm cảm / buồn rầu, v.v... Nói cách khác, những đối tượng này phải tưởng tượng ra những viễn cảnh họ chưa từng kinh qua, và do đó, điểm

hay thông số chất lượng mang tính chủ quan. Kết quả của nghiên cứu này là một thông số có tên là “utility”, thường được hiểu như là “hệ số hữu dụng” trong kinh tế học, nhưng tôi sẽ đề cập đến như là “*hệ số chất lượng sống*”.

Hệ số chất lượng sống có giá trị từ 0 đến 1. Hệ số bằng 0 có nghĩa là chết, và 1 là trong tình trạng sức khỏe hoàn hảo. Chẳng hạn như nếu bệnh nhân có thể đi đứng bình thường, có thể tự làm vệ sinh cá nhân, không có gì buồn phiền, nhưng hay đau nhức thì hệ số chất lượng sống là 0,76. Nhưng nếu bệnh nhân nằm một chỗ, trong tình trạng thực vật, hệ số chất lượng sống có thể âm (như -0,42). Một số hệ số chất lượng sống có thể tham khảo qua bảng sau đây:

| Tình trạng sức khỏe | Hệ số chất lượng sống |
|--|-----------------------|
| Không có vấn đề gì (hoàn hảo) | 1,000 |
| Đi đứng bình thường; tự chăm sóc và tự vệ sinh cá nhân; đau nhức; không buồn chán | 0,760 |
| Khó khăn trong đi đứng; khó khăn trong việc tự chăm sóc; đau nhức; hay buồn rầu | 0,516 |
| Đi đứng bình thường; khó khăn trong việc tự mặc quần áo; không thể làm các việc hàng ngày; hay đau nhức; không bị trầm cảm | 0,329 |
| Đi đứng khó khăn; có thể tự mặc quần áo; có thể tự chăm sóc; hay đau nhức; bị trầm cảm | 0,222 |
| Đi đứng khó khăn; không thể tự làm vệ sinh cá nhân; không làm những việc hàng ngày; hay đau nhức; bị trầm cảm | 0,079 |
| Nằm một chỗ; không thể tự làm vệ sinh cá nhân; không làm những việc hàng ngày; hay đau nhức; bị trầm cảm | -0,429 |

Chú thích: Các chỉ số trên đây có thể tính toán trực tuyến tại địa chỉ sau đây:
<http://www.ohsu.edu/epc/mdm/calculator.htm>

Từ đó, các chuyên gia y tế phát triển chỉ số QALY (quality adjusted life years, tạm dịch là *số năm chất lượng sống*). Trong thực tế, QALY là tích số của hệ số chất lượng sống (U) và số năm sống:

$$QALY = U \times \text{số năm sống}$$

Do đó, QALY bằng 1 có nghĩa là một năm sống trong tình trạng sức khỏe hoàn hảo. Chẳng hạn như nếu bệnh nhân 65 tuổi, mắc bệnh ung thư trực tràng, hệ số chất lượng sống là 0,93, và nếu bệnh nhân còn sống 20 năm nữa, thì chỉ số QALY là $0,93 \times 20 = 18,6$. tương tự, một bệnh nhân sống 4 năm với bệnh tim mạch (và bệnh tim mạch cùng với những ảnh hưởng phụ của thuốc có hệ số chất lượng sống bằng 0,6) thì chỉ số QALY của bệnh nhân là $0,6 \times 4 = 2,4$. Nói cách khác, tuy bệnh nhân sống 4 năm, nhưng thời gian đó chỉ tương đương với 2,4 năm trong tình trạng sức khỏe hoàn hảo.

Chi phí điều trị và QALY

Để tính toán hiệu quả kinh tế của một loại thuốc hay phương pháp điều trị, các chuyên gia tính chi phí trên mỗi QALY. Cụ thể hơn, họ lấy chi phí điều trị chia cho chỉ số QALY. Chúng ta có thể lấy một ví dụ về thay khớp xương hông (hip replacement) để minh họa cho phương pháp này. Thay thế khớp xương hông có thể cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân viêm khớp. Hệ số chất lượng sống, qua nghiên cứu, cho thấy có thể tăng từ 0,8 (khi chưa điều trị) lên 0,9 (khi đã thay khớp xương), tức tăng 0,1 điểm. Nếu bệnh nhân là nữ và 65 tuổi, thì theo tuổi thọ trung bình trong dân số, bệnh nhân có thể sống thêm được 15 năm. Do đó, chỉ số QALY là:

$$\text{QALY} = 15 \times 0,1 = 1,5$$

Nếu chi phí của toàn bộ khâu điều trị, kể cả phẫu thuật, là 5.000 USD, thì hệ số hiệu quả kinh tế là: $5000 / 1,5 = 3333$ USD. Tức bệnh nhân (hay nhà nước) chỉ chi 3333 USD để kéo dài 1 năm QALY, một chi phí được xem là rất hiệu quả.

Một ưu điểm của QALY là nó cho phép chúng ta so sánh hiệu quả giữa hai loại thuốc hay hai thuật điều trị. Giả dụ chúng ta có 2 thuốc để điều trị một bệnh mãn tính. Thuốc A có thể kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân 4 năm, với hệ số chất lượng sống tăng từ 0,2 (chưa điều trị) lên 0,4 (trong khi điều trị), và tốn 10.000 USD. Thuốc B kéo dài tuổi thọ bệnh nhân chỉ 6 tháng, nhưng với hệ số chất lượng sống tăng từ 0,2 đến 0,7, với cái giá 2.000 USD. Làm sao để so sánh hiệu quả kinh tế và lâm sàng của hai loại thuốc?

Chúng ta có thể bắt đầu bằng cách tính chỉ số QALY của hai loại thuốc như sau:

$$\begin{aligned}\text{QALY cho thuốc A} &= 4 \times 0,2 = 0,8 \\ \text{QALY cho thuốc B} &= 0,5 \times 0,5 = 0,25\end{aligned}$$

Hệ số hiệu quả của thuốc A là $10.000 / 0,8 = 12.500$ USD, và thuốc B: $2000 / 0,25 = 8.000$. Với cách so sánh này chúng ta thấy thuốc B có hiệu quả kinh tế hơn thuốc A, dù thuốc B chỉ kéo dài tuổi thọ bệnh nhân chỉ 6 tháng.

QALY còn có thể ứng dụng cho một quần thể và giúp cho các nhà quản lý y tế một phương tiện quan trọng để phân chia ngân sách. Giả dụ một nhóm gồm 1000 bệnh nhân cao huyết áp được điều trị bằng một loại thuốc với tổng chi phí là 1 triệu USD. Thuốc điều trị, theo kết quả nghiên cứu lâm sàng, có hiệu quả ngăn ngừa 1 ca nhồi máu cơ tim nặng và 1 ca nhồi máu cơ tim nhẹ. Tổng số năm sống tính bằng QALY của hai ca là 30 năm. Do đó, chi phí điều trị bệnh tính trên mỗi QALY là 33.000 (lấy 1.000.000 chia cho 30 năm).

Định giá mạng sống con người?

Câu hỏi đặt ra là trị giá trên mỗi QALY bao nhiêu có thể xem là “có hiệu quả kinh tế” (cost-effective)? Theo mô hình tính toán của NICE, nước Anh chỉ có thể có khả năng chi cho 50.000 USD cho mỗi QALY. Bất cứ thuốc nào trên giá này được xem là thiếu

hiệu quả kinh tế. Chẳng hạn như trong trường hợp bệnh nhân được đề cập trong phần đầu của chương này, vì thuốc kéo dài tuổi thọ chỉ 6 tháng (0,5 năm), và với những tác động phụ của thuốc, hệ số hữu dụng chỉ khoảng 0,6, do đó chỉ số của bệnh nhân là $QALY = 0,5 \times 0,6 = 0,3$. Với cái giá 54.000 USD, chi phí tính trên QALY là $54.000 / 0,3 = 180.000$ USD (tức cao hơn mức chính phủ có thể trả). Dựa vào tính toán này, chính phủ Anh cho rằng chi phí để kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân là quá đắt.

Nhưng một số nghiên cứu thực tế ở Mỹ cho thấy 1 QALY có thể trị giá khoảng 100.000 USD, thậm chí 300.000 USD. Trị giá này được tính toán dựa vào bệnh nhân suy thận nếu được chạy thận mỗi ngày thì mỗi năm tốn khoảng 70.000 USD (ở Mỹ). Và mỗi năm sống của bệnh nhân thận có hệ số chất lượng sống khoảng 0,69. Vì thế, tính trên mỗi QALY trị giá QALY ở Mỹ là $70.000 / 0,69 = 101.449$ USD. Tuy nhiên, ngay cả con số này cũng vẫn còn trong vòng tranh luận.

Đối với các nước đang phát triển như nước ta, vấn đề ứng dụng chỉ số QALY cũng có phần khó khăn, chủ yếu do thu nhập bình quân đầu người còn thấp. Ngoài ra, do thiếu nghiên cứu khoa học, nên việc ứng dụng chỉ số QALY ở nước ta có thể là một vấn đề nan giải. Tuy nhiên, Tổ chức y tế thế giới (WHO) cho rằng có thể dựa vào thu nhập bình bình quân đầu người sau khi điều chỉnh cho sức mua (còn gọi là PPP hay *purchase power parity*) để ấn định trị giá có hiệu quả kinh tế cho một thuật điều trị. Theo WHO, nếu chi phí điều trị tính trên QALY

- thấp hơn PPP thì thuật điều trị được xem là rất có hiệu quả;
- bằng hoặc cao gấp 3 lần PPP, thuật điều trị có thể xem là có hiệu quả;
- hơn 3 lần PPP, thuật điều trị có thể xem là không có hiệu quả kinh tế.

Theo [số liệu kinh tế](#), thu nhập bình quân đầu người (GDP per capita) ở nước ta trong năm 2008 là 1047 USD, và PPP là 2774 USD. Do đó, theo WHO, thuật điều trị hay thuốc có chi phí trên mỗi QALY thấp hơn 8322 USD (hay 14,1 triệu đồng) có thể xem là “có hiệu quả”. Tuy nhiên, cách tính này dựa vào hệ số chất lượng sống của người phương Tây. Yếu tố văn hóa và cảm nhận của người Việt về tình trạng sức khỏe có thể rất khác với cảm nhận của người phương Tây, nhưng chúng ta chưa biết những cảm nhận về bệnh tật ở người Việt ra sao.

Vài nhận xét

Quay trở lại câu hỏi mạng sống con người trị giá bao nhiêu, có lẽ chúng ta nghĩ rằng câu trả lời là “vô giá”, bởi vì không có gì có thể thay thế mạng sống của một con người. Nhưng con người chúng ta vẫn hay so sánh hàng ngày. Công nhân chấp nhận những công việc nguy hiểm với một mức lương cao hơn bình thường. Người giàu sang suy nghĩ rằng mạng sống của họ đắt hơn mạng sống người nghèo khó. Nhu cầu cho một “thước đo” về cuộc sống là có thật, nhất là đứng trên bình diện cá nhân của người bệnh và lợi ích cho một quần thể.

Thước đo đó có thể hiện qua chỉ số QALY vốn được phát triển vào năm 1972 bởi Bs James Bush (Đại học California, San Diego), nhưng rất ít ai chú ý và áp dụng. Đến

khi chi phí y tế lên cao thì QALY mới được ứng dụng rộng rãi như hiện nay. Chỉ số QALY có lẽ là một trong những phát triển mới có ảnh hưởng lớn đến việc thực hành y khoa và quản lý y tế. Lợi thế lớn nhất của QALY là tổng hợp được hai khía cạnh lượng và chất của một thuật điều trị, và qua đó cung cấp một đơn vị chung để đo lường hiệu quả của các thuật điều trị khác nhau và các bệnh khác nhau.

Nhưng cũng như bất cứ chỉ số nào, QALY cũng không phải là hoàn hảo. Yếu điểm lớn nhất của QALY là thiếu tính nhạy (sensitivity), khi so sánh hai thuật điều trị cho những bệnh không nghiêm trọng. Ngoài ra, đối với những bệnh mãn tính, chất lượng cuộc sống là một khía cạnh quan trọng hơn là thời gian sống, và QALY chưa phản ánh chính xác được hai khía cạnh này. Hiện nay, có nhiều nghiên cứu cho thấy đối với các bệnh mãn tính, cần phải có những hệ số chất lượng sống cho từng bệnh thì chính xác hơn là hệ số dựa vào EQ-5D. Nói chung, QALY tuy còn có những khiếm khuyết, nhưng hiện nay đó là chỉ số tốt nhất mà chúng ta có.

Tiến bộ trong y khoa đều kèm theo một cái giá và đều kèm một “mặt tối”. Phần lớn những tiến bộ y khoa nhằm kéo dài tuổi thọ cho bệnh nhân hay giảm nguy cơ tử vong, nguy cơ mắc bệnh, nhưng mặt khác bất cứ thuốc hay thuật can thiệp nào cũng có những “ảnh hưởng phụ” (tuy gọi là “phụ” nhưng có khi nguy hiểm đến mạng sống của bệnh nhân). Do đó, đánh giá sự tiến bộ trong y khoa không chỉ dựa vào chỉ số lâm sàng, mà còn phải tiếp cận vấn đề để hiểu những lợi và hại, đặc biệt là lợi ích lâm sàng phải được phân tích với chi phí. Nguyên lý đằng sau của chỉ số QALY cũng có thể xem là tương đương với tư duy “liệu cơm gắp mắm” của người Việt. Trong bối cảnh kinh tế kém phát triển và phần lớn dân số ở nước ta vẫn còn trong tình trạng nghèo khó, thiết tưởng QALY cần được nghiên cứu nhiều hơn nữa ở nước ta để có một phương tiện tốt trong việc đi đến quyết định tốt nhất cho bệnh nhân và giúp cho các giới chức quản lý y tế hoạch định những chính sách y tế công bằng và có hiệu quả hơn.

Bộ câu hỏi EQ-5D sử dụng trong việc ước tính hệ số chất lượng sống (utility)

Bộ câu hỏi gồm có 5 khía cạnh phản ánh sức khỏe thể lực và tinh thần: đi đứng (mobility), đau nhức (pain and discomfort), tự chăm sóc (self-care), lo lắng (anxiety / depression), hoạt động hàng ngày (daily activities). Mỗi câu hỏi có 3 câu trả lời. Tổng cộng có 243 (tức 3 lũy thừa 5) tình trạng sức khỏe. Thật ra, chính xác là 245 vì còn hai tình trạng khác nữa: đó là chết và bất tỉnh. Sử dụng số liệu này, các nhà nghiên cứu phát triển hệ số chất lượng sống.

- **Đi đứng**
 1. Không có vấn đề hay khó khăn trong việc đi đứng.
 2. Vài khó khăn trong việc đi đứng.
 3. Không thể đi đứng, phải nằm một chỗ.

- **Đau nhức**
 1. Không đau nhức.
 2. Đau nhức chút ít, cảm thấy khó chịu.
 3. Rất đau nhức và rất khó chịu.

- **Tự chăm sóc**
 1. Có thể tự chăm sóc mà không có khó khăn nào.
 2. Khó khăn trong việc mặc quần áo và vệ sinh cá nhân.
 3. Không có khả năng mặc quần áo và vệ sinh cá nhân.

- **Lo lắng, trầm cảm**
 1. Hoàn toàn vui vẻ, không lo lắng hay trầm cảm.
 2. Bị trầm cảm ở mức độ trung bình.
 3. Rất lo lắng và trầm cảm.

- **Hoạt động hàng ngày (làm việc, học, làm việc nhà, giải trí)**
 1. Không có khó khăn nào trong các hoạt động hàng ngày.
 2. Vài khó khăn nào trong các hoạt động hàng ngày.
 3. Không có khả năng tự làm những việc hàng ngày.

Hiệu quả kinh tế và NNT

Cần phải nói thêm rằng trong nhiều trường hợp, hiệu quả lâm sàng không thể mô tả bằng thời gian sống, mà qua xác suất mắc bệnh. Chẳng hạn như thuốc chống loãng xương, hiệu quả lâm sàng của thuốc là giảm nguy cơ (xác suất) gãy xương. Gọi nguy cơ gãy xương mỗi năm của hai nhóm là P_1 và P_2 (có thể là hai loại thuốc). Gọi chi phí điều trị trong vòng một năm của hai thuật điều trị là C_1 và C_2 . Hệ số hiệu quả được tính bằng:

$$E = \frac{C_1 - C_2}{P_1 - P_2}$$

Nhưng vì $1/(P_1 - P_2)$ chính là *NNT*, số bệnh nhân cần được điều trị để ngăn ngừa 1 ca bệnh. Vì thế, công thức trên còn có thể viết như là một hàm số của *NNT*:

$$E = (C_1 - C_2) \times NNT$$

Chú ý trong công thức trên, chúng ta không có hệ số chất lượng sống, mà thay vào đó là mức độ khác biệt giữa hai thuật điều trị.