

TỔNG QUAN MỘT SỐ NGHIÊN CỨU CHI PHÍ HIỆU QUẢ LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ ĐÍCH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ (UTPKTBN)

Nguyễn Văn Chinh¹, Phạm Cẩm Anh², Phạm Huy Tuấn Kiệt²,
Trần Thị Thanh Hương³, Nguyễn Thị Thái Hòa³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị UTPKTBN sẽ kéo dài thời gian sống của người bệnh hơn so với hóa trị liệu nhưng chi phí (CP) lại khá cao. Do vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi sẽ tìm ra bằng chứng về chi phí hiệu quả (CPHQ) của các liệu pháp nhắm trúng đích so với hóa trị liệu nhằm đưa ra khuyến nghị trong việc lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp. **Phương pháp nghiên cứu:** Tiến hành tổng quan tài liệu một cách có hệ thống để đánh giá CPHQ của liệu pháp nhắm trúng đích trong điều trị UTPKTBN dựa trên các cơ sở dữ liệu Pubmed, Embase, Cochrane,... từ năm 2000 đến tháng 8 năm 2021. Đánh giá chất lượng của các nghiên cứu Kinh tế Y tế bằng bảng kiểm CHEERS. **Kết quả:** Sáu trong 128 kết quả đã đáp ứng đầy đủ các tiêu chí theo bảng kiểm CHEERS và được đưa vào nghiên cứu. ICER của erlotinib, afatinib và osimertinib lần lượt là 85.927,4 \$/QALY, 20.758-33.416,39\$/QALY và 23.760,1-51.615,1\$/QALY so với các liệu pháp hóa trị liệu. **Kết luận:** Erlotinib và afatinib là phác đồ bước một và osimertinib là phác đồ bước sau có CPHQ cao hơn so với hóa trị. Giảm giá thuốc điều trị nhắm trúng đích thấp hơn so với ngưỡng chi trả của từng nước là yếu tố thuận lợi để người bệnh UTPKTBN có khả năng tiếp cận và gia tăng CPHQ.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, chi phí hiệu quả, điều trị nhắm trúng đích.

SUMMARY

A LITERATURE REVIEW OF THE COST-EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPIES IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

Objects: Targeted therapy in the treatment of non-small cell lung cancer will prolong the patient's life longer than chemotherapy option, but its cost is higher. Therefore, in this study, we will find evidences on the cost-effectiveness of targeted therapy compared with chemotherapy method to provide recommendations in choosing the appropriate treatment. **Methods:** Conducting a systematic literature review on cost-effectiveness, QALYs,... based on Pubmed, Embase and Cochrane database,...

¹Trung tâm xét nghiệm Dr.LABO, Công ty cổ phần chẩn đoán Y học Hà Nội.

²Trường Đại học Y Hà Nội.

³Viện Ung thư Quốc gia.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Chinh

Email: giaosuchinh@gmail.com

Ngày nhận bài: 23.8.2021

Ngày phản biện khoa học: 18.10.2021

Ngày duyệt bài: 28.10.2021

from 2000 to August 2021. Studies used the CHEERS checklist. **Results:** Six out of 128 results having the full criterions were suitable for the CHEERS checklist and were included in the study. The ICERs of erlotinib, afatinib and osimertinib were \$85927.4/QALY, \$20758-33416.39/QALY, and \$23760.1-51615.1/QALY respectively compared to other chemotherapy treatment options. **Conclusion:** Erlotinib and afatinib for first-line treatment and osimertinib for second-line treatment options are more cost-effective than chemotherapy methods. Reducing the price of targeted drugs lower than the payment threshold of each country will play a vital value for non-small cell lung cancer patients to have access and the economic outcome could become more favorable.

Key word: Non-small cell lung cancer, cost effectiveness, targeted therapy method.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Chi phí (CP) điều trị ung thư phổi (UTP) đã gia tăng gấp đôi tại Mỹ (2020) [1-3]. UTPKTBN chiếm 85-90% các trường hợp UTP [3-6], với khoảng 80% ở giai đoạn tiến triển (giai đoạn IIIb/IV) khi được chẩn đoán [3]. Có khoảng 10-15% bệnh nhân Châu Âu và 50% bệnh nhân châu Á có đột biến EGFR dương tính [5-6]. Phác đồ điều trị UTPKTBN bằng hóa trị liệu toàn thân dựa trên platin (cisplatin hoặc carboplatin) kết hợp với pemetrexed và gemcitabine thường kém hiệu quả và thời gian sống sót trung bình chỉ gần 1 năm [4]. Các chất ức chế EGFR-tyrosine kinase (TKIs) thuộc thế hệ thứ nhất (gefitinib, erlotinib) và thứ hai (afatinib, dacomitinib), thứ ba (osimertinib) là những phương pháp điều trị nhắm trúng đích có tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm không tiến triển cao hơn và tỷ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng thấp hơn so với hóa trị liệu dựa trên platin trong quần thể có đột biến EGFR [4].

Tuy nhiên, CP điều trị bằng TKIs khá cao là rào cản để bệnh nhân tiếp cận được thuốc. Do vậy, chúng tôi sẽ tổng hợp có hệ thống các bằng chứng kinh tế dược như: CPHQ, ICER, QALY,... của phương pháp điều trị nhắm trúng đích trong điều trị UTPKTBN có EGFR dương tính ở giai đoạn IIIb, IV so với các phương pháp hóa trị. Chất lượng của các nghiên cứu được đánh giá thông qua một công cụ đánh giá chất lượng kinh tế y tế (CHEERS) [7].

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Câu hỏi nghiên cứu: Xây dựng dựa trên

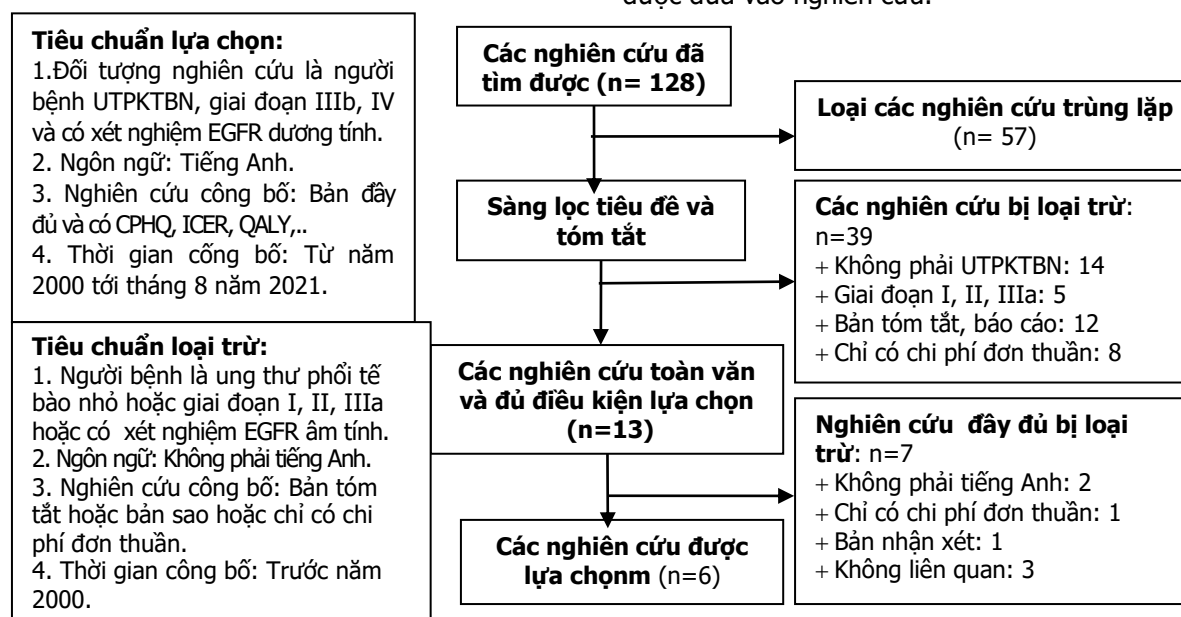
khung PICOS (Đối tượng – Can thiệp – So sánh - Kết quả - Thiết kế nghiên cứu) nhằm xác định mục tiêu của nghiên cứu.

Chiến lược tìm kiếm tài liệu: Kết hợp các từ khóa và toán tử OR hoặc AND: ((cancer OR lung cancer OR non small lung cancer OR non small cell bronchial carcinoma OR NSCLC) AND (stage IIIb AND stage IV) AND (cost-effectiveness OR cost effect/cost-effective OR cost efficient OR beneficial cost) AND targeted therapy).

Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ: Các nghiên cứu được lựa chọn dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ (Hình 1).

Tổng hợp và xử lý thông tin: Hai nghiên cứu viên độc lập sẽ tiến hành tìm kiếm, tổng hợp dựa trên Bảng 1 và Bảng 2: Tác giả, quốc gia, CPHQ, 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 CP sẽ được đổi sang đô la Mỹ (\$) trong năm quy đổi để thuận tiện cho việc so sánh [8].

Đánh giá chất lượng nghiên cứu: Các nghiên cứu sẽ được đánh giá chất lượng bằng bảng kiểm CHEERS [7]. Các nghiên cứu được đánh giá là đạt chất lượng khi kết quả tổng hợp 24 tiêu chí có tổng số điểm >19/24 điểm sẽ được đưa vào nghiên cứu.



Hình 1. Quá trình tìm kiếm và lựa chọn kết quả nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đánh giá chất lượng các kết quả nghiên cứu (CHEERS)

Bảng 1. Kết quả đánh giá chất lượng các nghiên cứu (CHEERS)

Mục	Nội dung	Mục số	Alain [1]	Siyng [2]	Xiaohua [3]	Ruxu [4]	Evelina [5]	Haijing [6]
Tiêu đề và tóm tắt								
Tiêu đề	Thể hiện nghiên cứu đánh giá kinh tế	1	1	1	1	1	1	1
Tóm tắt	Đầy đủ: mục tiêu, quan điểm, phương pháp, kết quả, kết luận	2	1	1	1	1	1	1
Đặt vấn đề								
Giới thiệu, mục tiêu	Nêu hoàn cảnh, câu hỏi nghiên cứu rõ ràng	3	1	1	1	1	1	1
Phương pháp								
Quần thể	Miêu tả các đặc điểm, lý do lựa chọn quần thể	4	1	1	1	1	1	1
Cấu trúc	Mô tả các mặt của vấn đề từ đó đưa ra được lựa chọn	5	0,5	0	0	0	1	1

Quan điểm nghiên cứu	Miêu tả quan điểm và mối liên quan đến đánh giá	6	1	1	1	1	1	1
Đối tượng so sánh	Mô tả các can thiệp và lý do lựa chọn can thiệp/chiến lược	7	1	1	1	1	1	1
Khung thời gian	Có khung thời gian theo dõi rõ ràng	8	1	1	1	1	1	1
Tỷ lệ chiết khấu	Có cho chi phí vào và thông số đầu ra, có lý do chọn	9	1	1	1	1	1	0.5
Lựa chọn yếu tố đầu ra	Miêu tả thông số đầu ra và ảnh hưởng	10	1	1	1	1	1	1
Đo lường chi phí	Nghiên cứu đơn: Miêu tả đặc điểm thiết kế nghiên cứu	11A	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Tổng hợp: Phương pháp chọn và tổng hợp dữ liệu	11B	0,5	1	0,5	1	1	0.5
Yếu tố đầu ra ưu tiên	Có phương pháp để gợi ý các kết quả ưu tiên	12	1	1	1	1	1	1
Ước tính chi phí nguồn lực	Nghiên cứu đơn: Phương pháp đánh giá nguồn lực	13A	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Dựa trên mô hình: Cách tiếp cận và nguồn dữ liệu	13B	1	1	1	1	1	1
Tỷ giá	Báo cáo thời gian đánh giá số lượng và chi phí đơn vị	14	1	1	1	1	1	1
Lựa chọn mô hình	Miêu tả và đưa ra lý do lựa chọn loại mô hình	15	1	1	1	1	1	1
Giả thiết	Miêu tả toàn bộ cấu trúc hoặc những giả thiết	16	1	1	0,5	1	1	1
Phương pháp phân tích	Miêu tả tất các phương pháp phân tích sử dụng	17	0,5	1	1	1	1	1
Kết quả								
Biến số nghiên cứu	Có giá trị, khoảng giá trị, xác suất phân bố các biến	18	1	1	1	1	1	1
Chi phí và đầu ra tăng thêm	Trung bình đầu vào, đầu ra, ICER nếu có	19	1	1	1	1	1	1
Đặc điểm của tham số	Nghiên cứu đơn: Có ảnh hưởng của tính bất định	20A	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	Dựa trên mô hình: Kết quả phân tích tính bất định	20B	1	1	1	1	1	1
Đặc trưng của dị biệt	Giải thích thông tin khác biệt giữa các nhóm	21	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1
Bàn luận								
Kết quả, giới hạn, tổng quát hóa, kiến thức hiện tại	Ưu điểm, hạn chế, tính ứng dụng, sự phù hợp kiến thức hiện tại	22	1	1	1	1	1	1
Khác								
Nguồn tài trợ	Báo cáo nguồn tài trợ, ảnh hưởng nếu có	23	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bất đồng quan điểm	Miêu tả bất kỳ bất đồng nào giữa các tác giả	24	1	1	1	1	1	1
Tổng điểm		24	21	21,5	20,5	22	22,5	22

Ghi chú: 0: Không; 1: Có; 0,5: Một phần; NA: No Available (Không có thông tin được ghi nhận);

Đánh giá chất lượng của các kết quả nghiên cứu dựa vào công cụ CHEERS được thể hiện trong Bảng 1. Các nghiên cứu được đánh giá bằng 24 tiêu chí của công cụ CHEERS: điểm trung bình đạt 21,6/24 điểm và 100% các nghiên cứu đưa vào đánh giá đạt mức >19/24 điểm.

3.2. Kết quả các nghiên cứu

Bảng 2. Tóm tắt các kết quả nghiên cứu

Tác giả (năm xuất bản) - Năm quy đổi	Quốc gia-Quan điểm	Loại mô hình - Tài trợ	Thời gian	Chiết khấu	Điều trị	Đôi tượng	Can thiệp so sánh	Ngưỡng chi trả	Kết quả	Kết luận
Erlotinib so với hóa trị										
Alain và cộng sự (CS) [1] (2016) - 2015	Ý - Người bệnh chi trả (NBCT)	Markov - Không	4 năm	3%	Bước một	Giai đoạn tiến triển	Erlotinib so với CDGC	96.051,23 \$/QALY*	CP tiết kiệm: 18.474,92 \$*, QALY gia tăng: 0,117 .	Erlotinib có CP tiết kiệm hơn.
Alain và cộng sự (CS)[1] (2016) - 2015	Tây Ban Nha - NBCT	Markov - Không	4 năm	3%	Bước một	Giai đoạn tiến triển	Erlotinib so với CDGC	96.051,23 \$/QALY*	CP tiết kiệm: 8.331,91 \$*, QALY gia tăng: 0,117 .	Erlotinib có CP tiết kiệm hơn.
Alain và CS [1] (2016) - 2015	Pháp - NBCT	Markov - Không	4 năm	3%	Bước một	Giai đoạn tiến triển	Erlotinib so với CDGC	96.051,23 \$/QALY*	CP tiết kiệm: 20.665,96 \$*, QALY gia tăng: 0,117 .	Erlotinib có CP tiết kiệm hơn.
Siyang Wang và CS [2] (2013) -2010	Trung Quốc - HTCSSK	Markov - Không	5 năm	3%	Bước một	Giai đoạn tiến triển	Erlotinib so với CG	96.884 \$/QALY	ICER: 85.927,4 \$/QALY.	Erlotinib có CPHQ hơn.
Afatinib so với hóa trị										
Xiaohua Gu và CS [3] (2019) - 2016	Trung Quốc - HTCSSK	Markov - Không	10 năm	5%	Bước một	Giai đoạn tiến triển	Afatinib với PC	23.815 \$/QALY	ICER: 20.758 \$/QALY.	Afatinib có CPHQ hơn.
Ruxu You và CS [4] (2019) - 2019	Trung Quốc - HTCSSK	Cây quyết định - Không	5 năm trọn đời	5%	Bước một	Giai đoạn tiến triển	Afatinib so với GC	26.508 \$/QALY	ICER là 33.416,39 \$/QALY. Theo chương trình hỗ trợ bệnh nhân, ICER: 22.972,5 USD/QALY.	Afatinib có CPHQ hơn.
Osimertinib so với hóa trị										
Evelina Bertranou và CS [5] (2017) - 2017	Anh - NBCT	Cây quyết định - Không	15 năm	3,5%	Bước sau	Sau thất bại bước 1	Osimertinib với PDC	61.881,2 \$/QALY**	ICER: 51.615,099\$/QALY**.	Osimertinib có CPHQ hơn.
Haijing Guan và CS [6] (2019) - 2018	Trung Quốc- HTCSSK	Markov - Không	10 năm	3%	Bước sau	Sau thất bại bước 1	Osimertinib với PP, GP, DP, TP	30.000 – 50.000 \$/QALY	ICER: 23.760,1 - 23.994,1 \$/QALY.	Osimertinib có CPHQ hơn.

Ghi chú: **HTCSSK:** Hệ thống chăm sóc sức khỏe Trung Quốc; **CDGC:** cisplatin, docetaxel, gemcitabine, carboplatin; **CG:** carboplatin-gemcitabine; **PC:** pemetrexed – cisplatin; **GC:** gemcitabine-cisplatin; **PDC:** pemetrexed + carboplatin hoặc cisplatin; **4 liệu pháp hóa trị:** pemetrexed + platinum (**PP**), gemcitabine + platinum (**GP**), docetaxel + platinum (**DP**), và paclitaxel + platinum (**TP**).

*Tỷ giá chuyển đổi giữa \$ và € (năm 2015);
**Tỷ giá chuyển đổi giữa \$ và £ (năm 2017);

Mỗi nghiên cứu trong 6 kết quả được lựa chọn sẽ có những hạn chế riêng: phương pháp đánh giá, thời gian, nguồn tài trợ, quốc gia, kết hợp điều trị và phương pháp điều trị,... Tuy nhiên, các kết quả đều thể hiện đầy đủ các thông tin cần quan tâm: ICER, QALY,.. (Bảng 2).

IV. BÀN LUẬN

Erlotinib so với hóa trị Các nghiên cứu đều chỉ ra erlotinib có CPHQ hơn so với hóa trị liệu trong điều trị đầu tay ở bệnh nhân UTPKTBN [1-2]. Erlotinib mang lại QALY: 0.117 so với hóa trị và tiết kiệm CP lần lượt là 8.331,91\$* (Tây Ban Nha); 18.474,92 \$* (Ý); 20.665,96 \$* (Pháp) [1]. Mặt khác, theo nghiên cứu tại 22 trung tâm ở Trung Quốc, Erlotinib có QALY gia tăng là 0,56 năm và ICER dao động từ \$ 58.584,57 đến \$ 336.404,20 ở ngưỡng chi trả 96.884 đô la so với hóa trị liệu cơ bản CDGC [1]. Theo nghiên cứu của Siying Wang tại Trung Quốc thì erlotinib có chi phí hiệu quả so với carboplatin-gemcitabine với ICER: 85.927,4 \$/QALY [2]. Như vậy, các nghiên cứu đều có cùng quan điểm chung là Erlotinib có CPHQ hơn so với hóa trị liệu.

Afatinib so với hóa trị. Các nghiên cứu đều chỉ ra afatinib là liệu pháp điều trị hiệu quả về chi phí so với hóa trị liệu trong điều trị đầu tay của UTPKTBN [3-4]. Afatinib đã gia tăng ICER: 20.758 \$/QALY so với hóa trị (pemetrexed – cisplatin) [3]. Theo chương trình hỗ trợ bệnh nhân (PAP), ICER của afatinib đạt 22.972,5 \$/QALY và có CPHQ so với gemcitabine-cisplatin [4]. Việc giảm giá afatinib từ 10% đến 30% đã làm giảm ICER xuống còn 24.562,93 - 30.714,93 \$/QALY [4]. Do vậy, năm 2014 afatinib được khuyến nghị như một lựa chọn đầu tay để điều trị cho người bệnh mắc bệnh UTPKTBN dương tính với đột biến gen EGFR-TK [4].

Osimertinib so với hóa trị. Các nghiên cứu đều chỉ ra Osimertinib có CPHQ cao hơn so với hóa trị liệu trong điều trị bước sau của UTPKTBN dương tính với EGFR [5-6]. Osimertinib có ICER

đạt từ 23.760,1 - 23.994,1 \$/QALY so với pemetrexed + platinum (PP), gemcitabine + platinum (GP), docetaxel + platinum (DP), và paclitaxel + platinum (TP) [6]. Tương tự, osimertinib đạt được ICER: 51.615,099\$ /QALY so với PDC với ngưỡng chi trả là 61.881,2 \$/QALY** [5]. Do vậy, Osimertinib là lựa chọn điều trị cho bước sau có CPHQ cao hơn so với các liệu pháp hóa trị.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Erlotinib và afatinib là thuốc điều trị bước một và osimertinib là thuốc điều trị bước sau có CPHQ tốt hơn so với hóa trị liệu. Giảm giá thuốc điều trị nhằm trúng đích thấp hơn so với ngưỡng chi trả của từng nước là yếu tố thuận lợi để người bệnh UTPKTBN có khả năng tiếp cận và gia tăng hiệu quả về chi phí.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Vergnenegre A, Massuti B, de Marinis F, et al (2016).** Spanish Lung Cancer Group, Italian Association of Thoracic Oncology, and French Lung Cancer Group. Economic Analysis of First-Line Treatment with Erlotinib in an EGFR-Mutated Population with Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol*, 11(6), 801-807.
- Wang S, Peng L, Li J, et al (2018).** A trial-based cost-effectiveness analysis of erlotinib alone versus platinum-based doublet chemotherapy as first-line therapy for Eastern Asian nonsquamous non-small-cell lung cancer. *PLoS One*, 8(3), e55917.
- Gu X, Zhang Q, Chu YB, et al (2018).** Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China. *Lung Cancer*, 127, 84-89.
- You R, Liu J, Wu DB, et al (2019).** Cost-Effectiveness Analysis Of EGFR Mutation Testing And Afatinib Versus Gemcitabine-Cisplatin As First-Line Therapy For Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer In China. *Cancer Manag Res*, 11, 10239-10248.
- Bertranou E, Bodnar C, Dansk V, et al (2019).** Cost-effectiveness of osimertinib in the UK for advanced EGFR-T790M non-small cell lung cancer. *J Med Econ*; 21(2), 113-121.
- Guan H, Liu G, Xie F, et al (2019).** Cost-effectiveness of Osimertinib as a Second-line Treatment in Patients With EGFR-mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in China. *Clin Ther*, 41(11), 2308-2320.
- Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD):** StatExtracts: PPPs and Exchange Rates. http://stats.oecd.org/Index.aspx?DatasetCode=SNA_TABLE_4.
- Husereau, Drummond, Petrou, et al (2013).** Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *BMJ* 2013, 346, f1049–f1049.