

TỔNG QUAN CHI PHÍ – HIỆU QUẢ CỦA THUỐC LENVATINIB TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

Đỗ Thị Ngọc Bích[✉], Nguyễn Huy Bình, Phạm Huy Tuấn Kiệt

Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư biểu mô tế bào gan có gánh nặng bệnh tật và kinh tế ngày càng tăng, đặc biệt với nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến triển hoặc không thể phẫu thuật. Lenvatinib là thuốc điều trị giúp tăng thời gian sống và làm chậm sự tiến triển của bệnh tương đương so với Sorafenib cho nhóm bệnh nhân trên, nhưng chi phí cao khiến người bệnh gặp nhiều khó khăn. Nghiên cứu tổng quan một số tài liệu về chi phí - hiệu quả của Lenvatinib so với các lựa chọn khác trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan dựa trên các cơ sở dữ liệu PubMed, Cochrane, Web of Science, Hinari được thực hiện và công bố đến tháng 12/2022. Ghi nhận 7/9 nghiên cứu Lenvatinib đạt chi phí - hiệu quả tại nhiều nước, tuy nhiên 2 nghiên cứu ở Trung Quốc cho thấy những lựa chọn khác được ưu tiên hơn do giá thành cao của Lenvatinib. Như vậy, việc giảm giá thuốc thấp hơn so với ngưỡng sẵn sàng chi trả của từng nước là cơ hội để người bệnh có khả năng tiếp cận và gia tăng hiệu quả về chi phí. Từ đó xem xét đưa Lenvatinib vào Danh mục thuốc Bảo hiểm y tế.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, chi phí - hiệu quả, lenvatinib, tổng quan tài liệu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan là bệnh lý ác tính đứng thứ 6 về độ phổ biến và đứng thứ 2 về nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới, ước tính có 906.000 ca bệnh mới và 830.000 ca tử vong mỗi năm.¹ Theo GLOBOCAN 2020, hiện nay tại Việt Nam, ung thư gan đứng đầu về tỷ lệ tử vong và số ca mắc mới trong các bệnh ung thư, với 26.418 ca mắc mới và 25.272 ca tử vong. Trong đó, ung thư biểu mô tế bào gan chiếm phần lớn đến khoảng 80% các trường hợp ung thư gan, đặc trưng bởi tiên lượng xấu với tỷ lệ tái phát cao.² Đặc biệt, đối với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn muộn, không đủ điều kiện hay thất bại với điều trị triệt căn, thuốc điều trị hệ thống được khuyến cáo là Sorafenib, được cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cấp phép và khuyến cáo sử dụng từ năm 2007.³ Lenvatinib mới đây được Cơ quan

Y tế Châu Âu (EMA) và FDA chấp thuận làm thuốc điều trị đầu tay cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật vào năm 2018, sau thử nghiệm REFLECT cùng năm đã được chứng minh có tác dụng tương đương về khả năng kéo dài thời gian sống thêm cho nhóm bệnh nhân này.^{4,5} Từ năm 2020, Lenvatinib cũng đã được Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế cấp phép lưu hành tại thị trường Việt Nam nhưng vẫn chưa được đưa vào danh mục của Bảo hiểm Xã hội. Tuy nhiên giá thành của nhóm thuốc hệ thống này còn cao, năm 2023 giá của Lenvatinib được công bố gấp hai lần so với Sorafenib.⁶ Từ đó, làm ảnh hưởng đến khả năng tiếp cận điều trị cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam. Với gánh nặng bệnh tật và kinh tế do ung thư biểu mô tế bào gan mang lại đang ngày một tăng lên, hệ thống các nghiên cứu về thuốc điều trị mới này rất cần thiết để có thể đưa ra chính xác bằng chứng ưu tiên chọn thuốc điều trị cho bệnh nhân, đặc biệt là khi nguồn lực quốc gia cho y tế còn hạn hẹp. Bên cạnh đó, tổng quan tài liệu là phương

Tác giả liên hệ: Đỗ Thị Ngọc Bích

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ngocbichsinhhvt@gmail.com

Ngày nhận: 04/05/2023

Ngày được chấp nhận: 16/05/2023

pháp nghiên cứu có giá trị khoa học cao cũng như giúp tiết kiệm thời gian chi phí hơn so với tự tiến hành triển khai nghiên cứu. Trong y văn hiện tại, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu tổng quan tài liệu nào tổng hợp bằng chứng về việc đánh giá chi phí - hiệu quả của thuốc Lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan so với các can thiệp điều trị (thuốc) khác ở các quốc gia trên thế giới từ trước đến nay. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Tổng quan bằng chứng chi phí - hiệu quả của thuốc Lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các nghiên cứu đề cập đến chi phí - hiệu quả của thuốc Lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan được thực hiện và công bố đến tháng 12/2022. Câu hỏi nghiên cứu được chuẩn hoá bằng công cụ PICOTS.⁷

Tiêu chí lựa chọn nghiên cứu

- Theo các tiêu chí sau đây (PICOTS):

- + *P - Population (Đối tượng)*: bệnh nhân (\geq 18 tuổi) mắc ung thư biểu mô tế bào gan.
- + *I - Intervention (Can thiệp)*: Lenvatinib.
- + *C - Comparison (So sánh)*: Sorafenib, Atezolizumab + Bevacizumab, Sintilimab + Bevacizumab, Nivolumab, Donafenib.

+ *O - Outcome (Kết quả)*: Tỷ lệ chi phí hiệu quả gia tăng (ICER).

+ *T - Time (Thời gian)*: Nghiên cứu được thực hiện và công bố đến tháng 12/2022.

+ *S - Study design (Thiết kế nghiên cứu)*: Nghiên cứu phân tích chi phí - hiệu quả.

- Ngoài ra, một số tiêu chí lựa chọn bổ sung như sau:

- + Nghiên cứu viết bằng Tiếng Anh và toàn văn.
- + Nghiên cứu đánh giá chi phí - hiệu quả ở một đất nước cụ thể.

Tiêu chí loại trừ nghiên cứu

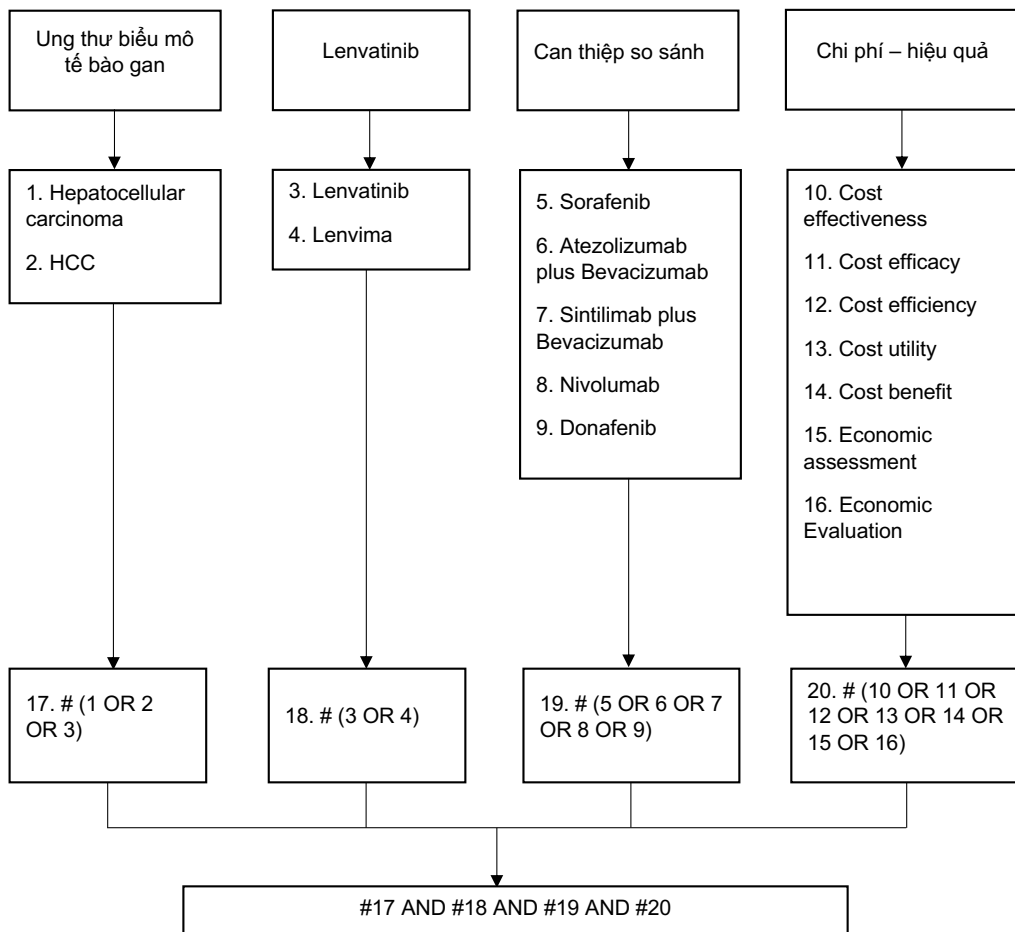
- Nghiên cứu không xuất bản dưới dạng một bài báo gốc.
- Nghiên cứu tổng quan, tóm tắt hội nghị, bình luận, sách.

2. Phương pháp

Nghiên cứu tổng quan tài được thực hiện từng bước theo bảng kiểm PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).⁸

Câu hỏi nghiên cứu:

Chi phí - hiệu quả của thuốc Lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan so với các can thiệp thuốc khác được đánh giá như thế nào ở các quốc gia trên thế giới từ trước đến tháng 12/2022



Hình 1. Chiến lược tìm kiếm tài liệu

Các nguồn cơ sở dữ liệu:

Các nghiên cứu được tìm kiếm trên các cơ sở dữ liệu bao gồm: Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science và Hinari.

Đánh giá chất lượng nghiên cứu: Các nghiên cứu sẽ được đánh giá chất lượng bằng bảng kiểm CHEERS.⁹ 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.

Quá trình tìm kiếm, quản lý và lựa chọn dữ liệu: Các tài liệu được tìm kiếm theo từng cơ

sở điện tử. Nghiên cứu sử dụng phần mềm Endnote X9 để quản lý, kiểm tra, loại bỏ các nghiên cứu trùng lặp. Tài liệu được hai nghiên cứu viên chọn lựa độc lập và sẽ thảo luận với người thứ ba nếu có bất kì bất đồng nào.

Trích xuất dữ liệu

Dữ liệu được trích xuất bởi nghiên cứu viên thứ nhất từ toàn văn của bài báo và tất cả bảng biểu chứa biến cần phân tích. Nghiên cứu viên thứ hai độc lập xác minh dữ liệu trích xuất.

Biến số và chỉ số nghiên cứu:

- Nhóm biến số về đặc điểm nghiên cứu:

Bảng 1. Biến số về đặc điểm nhiên cứu

Biến số	Định nghĩa
Tác giả	Người viết hoặc thực hiện nghiên cứu
Năm xuất bản	Năm nghiên cứu được công bố hoặc xuất bản
Năm quy đổi giá trị chi phí	Năm mà các giá trị chi phí trong nghiên cứu được chuyển đổi hoặc quy đổi về một năm cụ thể.
Quốc gia thực hiện nghiên cứu	Quốc gia mà nghiên cứu được thực hiện.
Quan điểm chi trả	Quan điểm hoặc phương pháp đánh giá hiệu quả của một chiến lược chăm sóc sức khỏe, trong đó người ta đánh giá chi phí và lợi ích của can thiệp để xác định liệu nó có đáng chi trả hay không.
Phương pháp đánh giá kinh tế sử dụng (mô hình hoặc thử nghiệm)	Phương pháp đánh giá kinh tế sử dụng để đánh giá chi phí và hiệu quả của các chiến lược chăm sóc sức khỏe khác nhau. Phương pháp này thường dựa trên các mô hình hoặc thử nghiệm để tính toán chi phí và lợi ích của các chiến lược khác nhau.
Khung thời gian	Khoảng thời gian mà một nghiên cứu hoặc phân tích được thực hiện.
Đơn vị tiền tệ	Loại tiền tệ được sử dụng để tính toán chi phí trong nghiên cứu.
Tỷ lệ chiết khấu	Tỷ lệ được sử dụng để tính toán giá trị hiện tại của các chi phí và lợi ích trong tương lai

- Nhóm biến số về chi phí – hiệu quả:

Bảng 2. Biến số về chi phí – hiệu quả

Biến số	Định nghĩa
Can thiệp so sánh	Nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các chiến lược chăm sóc sức khỏe khác nhau.
Chi phí gia tăng	Tổng số tiền mà một chiến lược chăm sóc sức khỏe mới gây ra so với chiến lược chăm sóc sức khỏe hiện tại
Hiệu quả gia tăng	Lợi ích sức khỏe mà một chiến lược chăm sóc sức khỏe mới mang lại so với chiến lược chăm sóc sức khỏe hiện tại
Tỷ lệ chi phí gia tăng (ICER)	Tỷ lệ giữa chi phí gia tăng và hiệu quả gia tăng. ICER được sử dụng để so sánh các chiến lược chăm sóc sức khỏe khác nhau và xác định chi phí hiệu quả của một chiến lược chăm sóc

Biến số	Định nghĩa
Ngưỡng sẵn sàng chi trả	Giá trị tối đa mà một tổ chức hoặc hệ thống chăm sóc sức khỏe có thể chấp nhận để chi trả cho một chiến lược chăm sóc sức khỏe mới.
Kết luận	Tổng kết các kết quả của nghiên cứu hoặc phân tích

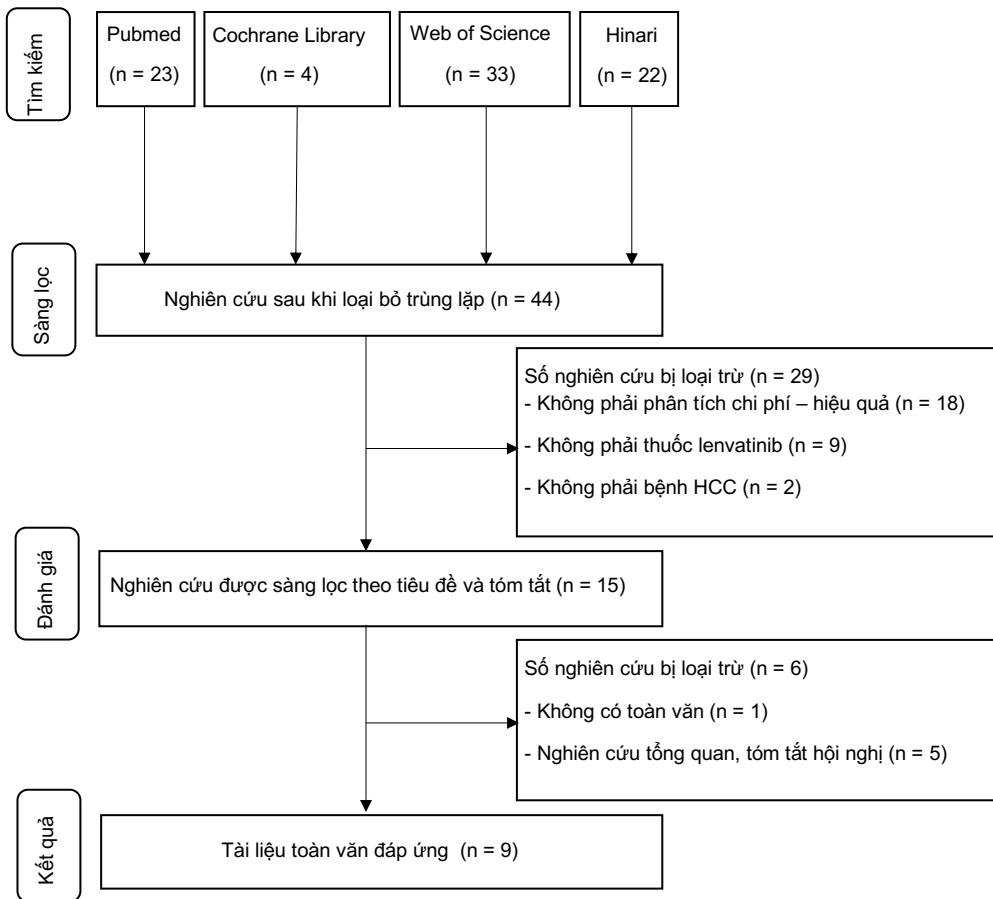
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên đối tượng là các dữ liệu nghiên cứu đã được công bố đảm

bảo các yêu cầu về đạo đức nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả tìm kiếm



Hình 2. Sơ đồ PRISMA

Dựa trên cơ sở dữ liệu và câu lệnh tìm kiếm, tổng cộng có 82 nghiên cứu được tìm thấy. Sau khi loại bỏ trùng lặp còn 44 nghiên cứu. Dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ còn 15 nghiên cứu, trong đó có 1 nghiên cứu không

có toàn văn, 5 nghiên cứu là các nghiên cứu tổng quan, tóm tắt hội nghị và bình luận, còn 9 nghiên cứu được đưa vào tổng quan.

2. Đặc điểm nghiên cứu

Bảng 3. Đặc điểm của các nghiên cứu

Tác giả	Năm xuất bản - Năm quy đổi	Quốc gia	Quan điểm chi trả	Loại mô hình	Khung thời gian	Đơn vị tiền tệ và tỷ lệ chiết khấu
Kobayashi M và cộng sự ¹⁰	2019 - 2018	Nhật Bản	Người bệnh chi trả	Mô hình PSM, CEA	65 năm	JPY 2%
Cai H và cộng sự ¹¹	2020 - 2018	Trung Quốc	HTCSSK	Mô hình Markov, CEA	10 năm	USD 3%
Saiyed M và cộng sự ¹²	2020 - 2020	Australia	HTCSSK	Mô hình PSM, CEA	10 năm	AUD 5%
Kim JJ và cộng sự ¹³	2020 - 2018	Canada	HTCSSK	Mô hình STM, CUA	5 năm	CAD 1,5%
Meyers BM và cộng sự ¹⁴	2021 - 2019	Canada	HTCSSK	Mô hình PSM, CUA	10 năm	CAD 1,5%
Ikeda S và cộng sự ¹⁵	2021 - 2018	Nhật Bản	HTCSSK	Mô hình PSM, CUA	20 năm	JPY 2%
Sun KX và cộng sự ¹⁶	2022 - 2021	Mỹ	Người bệnh chi trả	Mô hình Markov, CEA	10 năm	USD 3%
		Trung Quốc				USD 5%
Zhao M và cộng sự ¹⁷	2022 - 2020	Trung Quốc	HTCSSK	Mô hình Markov, CEA	10 năm	USD 5%
Zhou T và cộng sự ¹⁸	2022 - 2021	Trung Quốc	HTCSSK	Mô hình PSM, CEA	Cả đời	USD 5%

Ghi chú: HTCSSK: Hệ thống chăm sóc sức khỏe; PSM (Partitioned survival model): mô hình phân vùng sinh tồn; STM (State-transition modeling): Mô hình chuyển đổi trạng thái; CEA (Cost-effectiveness analysis): Phân tích chi phí hiệu quả; CUA (Cost utility analysis): Phân tích chi phí thoả dụng

Các nghiên cứu đều được công bố từ năm 2019 đến 2022 tại Nhật Bản, Trung Quốc, Australia, Canada, Mỹ dựa trên đơn vị tiền tệ,

tỷ lệ chiết khấu tương ứng với mỗi quốc gia. Có 7/9 nghiên cứu thực hiện trên quan điểm chi trả của hệ thống chăm sóc sức khỏe, còn lại 2 nghiên cứu dựa theo quan điểm chi trả của người bệnh. 4 nghiên cứu sử dụng mô hình PSM với 3 khung thời gian là 10, 20, 65 năm, cả đời; 3 nghiên cứu sử dụng mô hình Markov với khung thời gian 10 năm và chỉ có 1 nghiên cứu sử dụng mô hình STM với khung thời gian 5.

Bảng 4. Tổng quan bằng chứng chi phí - hiệu quả

Tác giả	Can thiệp so sánh	Ngưỡng sẵn sàng chi trả	Tỷ lệ chi phí hiệu quả gia tăng (ICER)	Kết quả	Kết luận
Kobayashi M và cộng sự ¹⁰	Lenvatinib <> Sorafenib	5.000.000 JPY	Vượt trội	CP gia tăng: - 406.307 JPY HQ gia tăng: 0,23 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	29.306,37 USD	< 60kg: 11.825,94 USD/QALY; > 60kg: 28.627,12 USD/QALY	CP gia tăng: < 60kg: 13.268,70 USD; > 60kg: 32.119,63 USD HQ gia tăng: 1.122 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
Saiyed M và cộng sự ¹²	Lenvatinib <> Sorafenib	50.000 AUD	33.028 AUD /QALY	CP gia tăng: 3.931 AUD HQ gia tăng: 0,119 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	0 CAD và 50.000 CAD	Vượt trội	CP gia tăng: -23.719,34 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
Kim JJ và cộng sự ¹³	Lenvatinib <> Sorafenib	50.000 CAD	Vượt trội	CP gia tăng: -15.378,09 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	giảm 20%	Vượt trội	CP gia tăng: -7.036,85 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	giảm 40%	Vượt trội	CP gia tăng: -7.036,85 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	giảm 60%	9.881,82 CAD/ QALY	CP gia tăng: 1.304,40 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	giảm 80%	73.073,11 CAD/ QALY	CP gia tăng: 9.645,65 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> Sorafenib	giảm 90%	104.668,71 CAD/ QALY	CP gia tăng: 13.816,27 CAD HQ gia tăng: 0,132 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.

Tác giả	Can thiệp so sánh	Ngưỡng sẵn sàng chi trả	Tỷ lệ chi phí hiệu quả gia tăng (ICER)	Kết quả	Kết luận
Meyers BM và cộng sự ¹⁴	Lenvatinib <> Sorafenib	50.000 CAD	ICUR: Vượt trội so với Sorafenib	CP gia tăng: -5.021 CAD HQ gia tăng: 0,17 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
Ikeda S và cộng sự ¹⁵	Lenvatinib <> Sorafenib	7.500.000 JPY	Vượt trội so với Sorafenib	CP gia tăng: - 156.799 JPY HQ gia tăng: 0,31 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
Sun KX và cộng sự ¹⁶	Lenvatinib <> A+T, Sorafenib, Nivolumab	69.375 USD	25.022,13 USD/ QALY	CP gia tăng: 107.457,99 USD HQ gia tăng: 4,29 QALY	Lenvatinib có CPHQ hơn.
	Lenvatinib <> A+T, D+A, Sorafenib, Donafenib	11.101,70 USD	1.651,47 USD/ QALY	CP gia tăng: 1274,49 USD HQ gia tăng: 0,77 QALY	
Zhao M và cộng sự ¹⁷	Lenvatinib <> Sorafenib	33.521 USD	40.667,92 USD/ QALY	CP gia tăng: 6.438,97 USD HQ gia tăng: 0,16 QALY	Donafenib có CPHQ hơn.
	Donafenib <> Lenvatinib		Vượt trội	CP gia tăng: -1.115,84 USD HQ gia tăng: 0,03 QALY	
	D+A <> Lenvatinib		66.487,88 USD/ QALY	CP gia tăng: 20.141,38 USD HQ gia tăng: 0,35 QALY	
	T+A <> Lenvatinib		160.062,01 USD/ QALY	CP gia tăng: 106.227,89 USD HQ gia tăng: 0,7 QALY	
Zhou T và cộng sự ¹⁸	Sintilimab + Bevacizumab <> Lenvatinib	37.547 USD	24.462 USD/QALY	CP gia tăng: 12.065 USD HQ gia tăng: 0,493 QALY	Sintilimab kết hợp với Bevacizumab có CPHQ hơn.

Ghi chú: CP: Chi phí; HQ: Hiệu quả; CPHQ: Chi phí - hiệu quả; D+A: Sintilimab + Bevacizumab; T+A: Atezolizumab + Bevacizumab

Mỗi nghiên cứu trong 9 kết quả được lựa chọn sẽ có những hạn chế riêng: phương pháp đánh giá, thời gian, 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). Có 7 trong 9 nghiên cứu nhận định rằng Lenvatinib là lựa chọn đạt được chi phí hiệu quả, ngoại trừ 2 nghiên cứu tại Trung Quốc cho rằng Donafenib và Sintilimab kết hợp với Bevacizumab là lựa chọn đạt chi phí hiệu quả nhất.¹⁷

IV. BÀN LUẬN

Lenvatinib là một loại thuốc được sử dụng để điều trị một số loại ung thư khác nhau, bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư tuyến giáp và ung thư thận. Lenvatinib có khả năng ức chế đa tyrosine kinase, làm giảm sự phát triển và lan truyền của các tế bào ung thư, giúp ngăn chặn sự phát triển của khối u, đồng thời ngăn chặn sự phát triển của mạch máu mới, một quá trình quan trọng trong sự phát triển của khối u. Hầu hết nghiên cứu đánh giá chi phí - hiệu quả của thuốc lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan được thực hiện ở các quốc gia khác nhau, do vậy sử dụng đơn vị tiền tệ và tỷ lệ chiết khấu khác nhau.

Về chỉ số hiệu quả QALY và LY, hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng đưa vào mô hình kết quả từ thử nghiệm ngẫu nhiên REFLECT, giai đoạn 3 so sánh giữa Lenvatinib và Sorafenib trên 954 bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật ở 20 quốc gia khác nhau.¹⁹ Đặc biệt, nghiên cứu của Ikeda S và cộng sự tại Nhật Bản 2021 và Zhao M và cộng sự tại Trung Quốc 2022 chỉ trích xuất dữ liệu trên nhóm bệnh nhân lần lượt tại Nhật Bản và Trung Quốc của thử nghiệm REFLECT để hạn chế sai số do sự khác biệt về đặc trưng quốc gia và các nhóm sắc tộc khác nhau. Việt Nam cũng nên cân nhắc chỉ lấy dữ liệu từ nhóm bệnh nhân châu Á để hạn chế sai số.

Về các loại chi phí, có 6 nghiên cứu chỉ bao gồm chi phí trực tiếp với hai loại chi phí được đưa vào phân tích, cụ thể là chi phí thuốc theo Danh mục thuốc và Bảo hiểm y tế tại quốc gia tương ứng và viện phí lấy từ nghiên cứu có trước. 3 nghiên cứu còn lại đến từ Canada và Úc đều là các phân tích chi phí toàn diện có bao gồm thêm cả chi phí gián tiếp, cụ thể qua hệ số chất lượng sống ở từng giai đoạn bệnh. 7 trên 9 nghiên cứu tính dữ liệu chi phí trên quan điểm hệ thống chăm sóc sức khỏe của đất nước đó, trong khi 2 nghiên cứu còn lại của Kobayashi M và cộng sự tại Nhật Bản và nghiên cứu của Sun KX và cộng sự ở Mỹ và Trung Quốc năm 2022 báo cáo thực hiện trên quan điểm người bệnh chi trả, bao gồm các loại chi phí như chi phí thuốc điều trị theo Danh mục thuốc và Bảo hiểm y tế tại quốc gia tương ứng, chi phí tại cơ sở y tế và các chi phí liên quan đến biến chứng điều trị và tiến triển bệnh.^{10,16}

Về mặt chi phí hiệu quả, có 7 trên 9 nghiên cứu chỉ ra Lenvatinib là lựa chọn mang lại giá trị chi phí hiệu quả hơn so với Sorafenib. Tại Nhật Bản và Canada, các nghiên cứu đều chỉ ra Lenvatinib vượt trội hơn về mặt chi phí hiệu quả khi so sánh với Sorafenib trong điều trị đầu tay ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật. Bên cạnh đó, với ngưỡng sẵn sàng chi trả là 50.000 CAD, nhóm nghiên cứu tại Canada cho thấy tỷ lệ ICER vẫn vượt trội hơn khi giảm giá Sorafenib đến 40%.^{13,14} Điểm chung về kết luận bằng chứng nghiên cứu chi phí hiệu quả của Nhật Bản và Canada, cụ thể về sự vượt trội của Lenvatinib khi so với Sorafenib làm lựa chọn đạt chi phí hiệu quả hơn, có thể được giải thích bởi nguyên do việc định giá của thuốc Lenvatinib và Sorafenib ở hai quốc gia này. Theo Kobayashi cùng cộng sự nhận xét, việc định giá một thuốc mới gia nhập thị trường Nhật Bản nói chung hay Lenvatinib nói riêng, phụ thuộc vào giá thuốc tương đương đã có sẵn trên thị trường, hay trong trường hợp này

là Sorafenib.¹⁰ Năm 2018, theo hệ thống Bảo hiểm Y tế Quốc gia Nhật Bản, giá cho 1 chu kỳ điều trị của Lenvatinib xấp xỉ bằng nửa giá của Sorafenib. Điểm này cũng tương đồng về mức giá thuốc được sử dụng trong mô hình của 2 nghiên cứu tại Canada, theo 2 nhóm tác giả Kim JJ và BM Meyers.

Đối với các đất nước phương Tây khác như Australia và Mỹ cũng đều chung một kết luận rằng Lenvatinib sẽ là phương án hiệu quả về chi phí so với Sorafenib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan với ngưỡng sẵn sàng chi trả tại quốc gia tương ứng. Nhóm nghiên cứu thực hiện tại Australia cho thấy Lenvatinib có ICER là 33.028 AUD/QALY, thấp hơn so với ngưỡng chi trả ở đất nước này là 50.000 AUD/QALY. Kể từ năm 2019, chính phủ Australia đã thoả thuận giảm giá thuốc với nhà sản xuất. Vì vậy, giá 1 liệu trình điều trị của Lenvatinib được hiệu chỉnh tương đương với 1 liệu trình Sorafenib đã được trợ giá.¹² Mặt khác, tại Mỹ, tác giả Sun KX và cộng sự thu được tỷ lệ ICER là 25.022,13 USD/QALY với ngưỡng sẵn sàng chi trả tại đất nước này là 69.375 USD. Phân tích độ nhạy của nghiên cứu cũng gợi ý, với ngưỡng sẵn sàng chi trả từ 29.245 USD trở lên tại Mỹ, Lenvatinib được cho là lựa chọn ưu tiên đạt được giá trị chi phí hiệu quả.¹⁶

Tại Trung Quốc, có 3 nghiên cứu được thực hiện và cho ra các kết quả và kết luận khác nhau. Sun KX và cộng sự thực hiện nghiên cứu vào năm 2021 cho thấy hiệu quả gia tăng với ICER là 1.651,47 USD/QALY và đưa ra nhận định rằng Lenvatinib là lựa chọn phù hợp trong điều trị đầu tay đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển tại Trung Quốc khi ngưỡng WTP là 11.101,70 USD/QALY.¹⁶ Trước đó, Zhao M và cộng sự thực hiện nghiên cứu vào năm 2020 đã cho thấy so với Sorafenib, Lenvatinib có tỷ lệ chi phí hiệu quả gia tăng ICER là 40.667,92 USD/QALY. Trong cùng nghiên cứu

đó nhóm tác giả đưa ra kết luận Donafenib là phương án kinh tế nhất cho bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật với WTP hiện tại, nhờ mức giá thấp của nó.¹⁷ Với nghiên cứu thứ ba, tác giả Zhou T và cộng sự thực hiện so sánh giữa liệu pháp kết hợp Sintilimab và Bevacizumab với Lenvatinib gián tiếp thông qua Sorafenib ở hai trường hợp. Khi sử dụng tỷ giá năm 2021, với ngưỡng sẵn sàng chi trả gấp 3 lần GDP đầu người tại Trung Quốc là 37.547 USD và ICER tăng là 24.462 USD/QALY, nhóm tác giả nhận định Stinilimab kết hợp Bevacizumab đạt chi phí hiệu quả. Sự bất đồng về kết quả của nhóm các nghiên cứu đến từ Trung Quốc có thể được giải thích bởi sự phụ thuộc vào sự biến thiên của giá thuốc theo Bảo hiểm Y tế Trung Quốc, tại thời điểm thực hiện các nghiên cứu. Các phân tích độ nhạy của các nghiên cứu cũng gợi ý đến việc này, ví dụ như phân tích độ nhạy một chiều mô hình của Zhao M và cộng sự cũng cho rằng, mức giá thuốc là yếu tố lớn nhất ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu này. Cụ thể hơn, nếu giá thuốc giảm, Levatinib có thể là một lựa chọn đạt chi phí - hiệu quả hơn so với Sorafenib.¹⁷ Sun KX và cộng sự cũng thu được kết quả tương tự khi thực hiện phân tích độ nhạy đơn biến, nếu chi phí của Lenvatinib tại Trung Quốc tăng lên 142,1%, Lenvatinib sẽ không còn được coi là lựa chọn đạt chi phí hiệu quả so với Donafenib tại Trung Quốc nữa. Tuy nhiên, nhóm tác giả cũng nêu ra rằng, từ tháng 3 năm 2021, Lenvatinib chính thức được đưa vào Danh mục Thuốc Bảo hiểm Y tế Quốc gia.¹⁶ Đối với nghiên cứu của Zhou T cùng cộng sự, yếu tố ảnh hưởng đến kết quả có thể là giá thuốc Bevacizumab và chi phí điều trị bổ sung trong nhóm Sintilimab. Đồng thời theo như nhóm tác giả nhận định, mới đây vào năm 2021, Sintilimab đã được Bảo hiểm Y tế Quốc gia Trung Quốc chi trả và được giảm 62% mức giá bán lẻ.¹⁸ Cũng cần lưu ý thêm, tính tới thời điểm thực hiện nghiên cứu tổng

quan này, lựa chọn được ưu tiên trong 2 nghiên cứu không đạt chi phí hiệu quả trên tại Trung Quốc đều hiện là các thuốc không nằm trong Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị Ung thư biểu mô tế bào gan - Ban hành kèm theo Quyết định số 3129/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020 tại Việt Nam.

Từ năm 2020, Lenvatinib cũng đã được Cục quản lý dược cấp phép lưu hành tại thị trường Việt Nam nhưng vẫn chưa được đưa vào danh mục của Bảo hiểm Xã hội. Tuy nhiên, giá thuốc Lenvatinib ở Việt Nam vẫn khá cao, khiến cho không phải bệnh nhân nào cũng có thể tiếp cận được với thuốc này. Theo dữ liệu của Cục quản lý Dược năm 2023, giá của Lenvatinib dạng viên nén 4mg là 1.073.100/viên cao hơn gần 600.000 so với Sorafenib.⁶ Mặt khác, Bảo hiểm y tế Việt Nam đã quyết định chỉ chi trả 50% kể từ năm 2015 thay vì 100% như trước đây với Sorafenib, điều này có thể làm tăng thêm gánh nặng về kinh tế cho bệnh nhân.²⁰ Dựa vào những bằng chứng khoa học trên, việc cân nhắc bổ sung Lenvatinib vào Danh mục thuốc Bảo hiểm y tế Việt Nam để có thể giảm bớt gánh nặng bệnh tật cũng như gánh nặng về kinh tế cho bệnh nhân và gia đình. Đây là một bước tiến quan trọng trong việc cải thiện chất lượng điều trị ung thư tại Việt Nam, đặc biệt là trong việc đối phó với một loại ung thư phổ biến như ung thư biểu mô tế bào gan.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một vài hạn chế. Thứ nhất, mặc dù Pubmed, The Cochrane Library, Web of Science và Hinari đều là những cơ sở dữ liệu y khoa lớn trên thế giới nhưng vẫn còn nhiều cơ sở dữ liệu khác. Việc chỉ tìm kiếm trên những cơ sở dữ liệu này có thể bỏ sót nghiên cứu. Thứ hai, vẫn còn tồn tại sự khác biệt trong việc so sánh các nghiên cứu giữa các quốc gia, nơi cung cấp dịch vụ, chi phí và mô hình chăm sóc khác nhau. Các nghiên cứu cũng sử dụng các loại tiền tệ và năm tài chính

khác nhau. Thứ ba, nghiên cứu này chỉ lựa chọn ngôn ngữ tiếng Anh và các nghiên cứu toàn văn được công bố, vì vậy không đại diện cho toàn bộ các nghiên cứu được thực hiện.

V. KẾT LUẬN

Lenvatinib là thuốc điều trị có chi phí – hiệu quả trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Việc giảm giá thuốc điều trị hệ thống thấp hơn so với ngưỡng chi trả của từng nước là yếu tố thuận lợi để người bệnh ung thư biểu mô tế bào gan không thể phẫu thuật có khả năng tiếp cận và gia tăng hiệu quả về chi phí. Nghiên cứu đã tổng hợp bằng chứng về chi phí – hiệu quả của thuốc Lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan, qua đó đưa ra bằng chứng khoa học chính xác cho các nhà hoạch định chính sách và các bác sĩ lâm sàng có thể xem xét đưa Lenvatinib vào Danh mục thuốc Bảo hiểm y tế Việt Nam.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả xin cảm ơn các nghiên cứu viên của 9 bài báo đã đưa ra tài liệu quý báu để có thể cung cấp một cái nhìn tổng quan về chi phí – hiệu quả của thuốc Lenvatinib trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis.* 2015; 19(2): 223-238. doi:10.1016/j.cld.2015.01.001.
3. Lang L. FDA Approves Sorafenib for Patients With Inoperable Liver Cancer.

- Gastroenterology*. 2008; 134(2): 379. doi:10.1053/j.gastro.2007.12.037.
4. EMA. Lenvima. European Medicines Agency. Published September 17, 2018. Accessed April 15, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima>.
 5. Research C for DE and. FDA approves lenvatinib for unresectable hepatocellular carcinoma. *FDA*. Published online March 11, 2018. Accessed April 15, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-lenvatinib-unresectable-hepatocellular-carcinoma>.
 6. Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế. Tổng hợp báo cáo KQTT của các đơn vị báo cáo, cập nhật đến ngày 06/02/2023. Published February 13, 2023. Accessed May 11, 2023. <https://dav.gov.vn/tong-hop-bao-cao-kqtt-cua-cac-don-vi-bao-cao-cap-nhat-den-ngay-06022023-n3835.html>.
 7. Riva JJ, Malik KMP, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc*. 2012; 56(3): 167-171. Accessed May 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3430448/>.
 8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. doi:10.1136/bmj.n71.
 9. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013; 346: f1049. doi:10.1136/bmj.f1049.
 10. Kobayashi M, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-effectiveness analysis of lenvatinib treatment for patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC) compared with sorafenib in Japan. *J Gastroenterol*. 2019; 54(6): 558-570. doi:10.1007/s00535-019-01554-0.
 11. Cai H, Zhang L, Li N, Zheng B, Liu M. Lenvatinib versus sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *J Comp Eff Res*. 2020; 9(8): 553-562. doi:10.2217/cer-2020-0041.
 12. Saiyed M, Byrnes J, Srivastava T, Scuffham P, Downes M. Cost-Effectiveness of Lenvatinib Compared with Sorafenib for the First-Line Treatment of Advanced Hepatocellular Carcinoma in Australia. *Clin Drug Investig*. 2020; 40(12): 1167-1176. doi:10.1007/s40261-020-00983-7.
 13. Kim JJ, McFarlane T, Tully S, Wong WWL. Lenvatinib Versus Sorafenib as First-Line Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Cost-Utility Analysis. *Oncologist*. 2020; 25(3): e512-e519. doi:10.1634/theoncologist.2019-0501.
 14. Meyers BM, Vogel A, Marotta P, et al. The Cost-Effectiveness of Lenvatinib in the Treatment of Advanced or Unresectable Hepatocellular Carcinoma from a Canadian Perspective. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021; 2021: e8811018. doi:10.1155/2021/8811018.
 15. Ikeda S, Kudo M, Izumi N, et al. Cost-Effectiveness of Lenvatinib in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinomas in Japan: An Analysis Using Data From Japanese Patients in the REFLECT Trial. *Value Health Reg Issues*. 2021; 24: 82-89. doi:10.1016/j.vhri.2020.05.009.
 16. Sun KX, Cao SS, Shi FH, et al. First-line treatments for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis and cost-effectiveness analysis in China and the United States. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; 15: 17562848221140662. doi:10.1177/17562848221140662.
 17. Zhao M, Pan X, Yin Y, et al. Cost-

Effectiveness Analysis of Five Systemic Treatments for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in China: An Economic Evaluation Based on Network Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022; 10: 869960. doi:10.3389/fpubh.2022.869960.

18. Zhou T, Wang X, Cao Y, et al. Cost-effectiveness analysis of sintilimab plus bevacizumab biosimilar compared with lenvatinib as the first-line treatment of unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Health Serv Res*. 2022; 22(1): 1367. doi:10.1186/s12913-022-08661-4.

19. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib

versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018; 391(10126): 1163-1173. doi:10.1016/S0140-6736(18)30207-1.

20. Cục Quản lý Dược - Bộ Y tế. Thông tư 30/2018/TT-BYT thanh toán thuốc hóa dược sinh phẩm của người tham gia bảo hiểm y tế. Published March 1, 2023. Accessed April 15, 2023. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/Bao-hiem/Thong-tu-30-2018-TT-BYT-thanh-toan-thuoc-hoa-duoc-sinh-pham-cua-nguoi-tham-gia-bao-hiem-y-te-400326.aspx>.

Summary

COST EFFECTIVENESS OF LENVATINIB AS TREATMENT FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA (HCC): A LITERATURE REVIEW

Hepatocellular carcinoma is a growing economic and disease burden, especially for patients who have advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. Lenvatinib treatment improves overall survival and slows disease progression compared to Sorafenib, but its high cost poses challenges for patients. A literature review was conducted to evaluate the cost-effectiveness on Lenvatinib compared to other treatment options for HCC based on PubMed, Cochrane, Web of Science, Hinari databases published within the last 10 years. 7 out of 9 studies showed Lenvatinib to be cost-effective in many countries, but 2 studies in China showed other options to be more favorable due to the high cost of Lenvatinib. Therefore, reducing the price of these systemic drugs below the payment threshold of each country is a favorable factor for patients with unresectable hepatocellular carcinoma for easier access and maximize cost effectiveness. On this basis, we suggest to add Lenvatinib to the Vietnam Health Insurance Drug List.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, cost-effectiveness, lenvatinib, literature review.