

PHÂN TÍCH CHI PHÍ-HIỆU QUẢ CỦA CÁC THUỐC EGFR-TKI TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN *EGFR*

Nguyễn Văn Chính^{1,✉}, Trần Thị Thanh Hương^{1,2}, Phạm Huy Tuấn Kiệt¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Phân tích chi phí-hiệu quả (CPHQ) của các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (EGFR-TKI) trong điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR dương tính. Mô hình sống sót phân vùng (PSM) kết hợp với cây quyết định được sử dụng để ước tính chi phí, hiệu quả (QALY) và chỉ số ICER của các thuốc EGFR-TKI. Phân tích độ nhạy một chiều (DSA) và xác suất (PSA) được thực hiện để đánh giá tính vững chắc của mô hình. Tổng chi phí (đã chiết khấu) của Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib cho trạng thái PFS lần lượt là 190,0; 216,8; 420,3; 910,7 triệu VNĐ; tương ứng với 0,82; 0,85; 1,04; 1,41 QALY trên mỗi người bệnh. Gefitinib bị loại do thống trị mở rộng. So với Erlotinib, chỉ số ICER của Afatinib là 1,05 tỷ VNĐ/QALY và Osimertinib là 1,22 tỷ VNĐ/QALY. Phân tích PSA cho thấy tại ngưỡng sẵn sàng chi trả (WTP: 305,7 triệu VNĐ/QALY), Erlotinib có xác suất đạt CPHQ cao nhất (89,85%), Afatinib (10,15%), Osimertinib là 0%. Để đạt CPHQ, Osimertinib cần giảm giá tối thiểu 70%. Erlotinib là lựa chọn tối ưu về CPHQ tại ngưỡng WTP hiện tại. Thuốc thế hệ mới (Osimertinib) cần chiến lược giảm giá để tăng khả năng tiếp cận cho người bệnh.

Từ khoá: Chi phí-hiệu quả, ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR-TKI, đột biến *EGFR*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là gánh nặng y tế hàng đầu với tỷ lệ tử vong cao nhất trong các loại ung thư trên thế giới.¹ Tại Việt Nam, UTP đứng thứ hai về tỷ lệ tử vong sau ung thư gan (2022), trong đó UTPKTBN chiếm đa số với 80 - 85%.² Đáng chú ý, đột biến *EGFR* chiếm tỷ lệ cao nhất (43,5%), nhưng có đến 88,6% người bệnh được phát hiện khi đã ở giai đoạn IV.³

Đối với nhóm đối tượng này, liệu pháp nhắm trúng đích bằng các thuốc ức chế tyrosine kinase (EGFR-TKI) đã chứng minh được ưu thế vượt trội về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) và sống thêm toàn bộ (OS) so với hóa trị truyền thống.⁴ Tuy nhiên,

kết quả CPHQ của các thuốc EGFR-TKI lại rất khác nhau tùy thuộc vào bối cảnh và hệ thống y tế của từng quốc gia. Chẳng hạn, trong khi Gefitinib được ghi nhận đạt CPHQ tại Trung Quốc và Tây Ban Nha, hay Afatinib tại Hà Lan, thì Osimertinib dù sở hữu hiệu quả lâm sàng vượt trội nhưng mức giá quá cao vẫn là rào cản lớn khiến thuốc chưa đạt chi phí-hiệu quả.⁵⁻⁷

Tại Việt Nam, hiện chưa ghi nhận nghiên cứu nào thực hiện phân tích CPHQ đồng thời cả bốn thuốc EGFR-TKI dựa trên quan điểm xã hội. Trên thực tế, dù Osimertinib đã chứng minh được khả năng vượt trội về hiệu quả lâm sàng nhưng vẫn chưa nằm trong danh mục Bảo hiểm y tế (BHYT) theo Thông tư số 20/2022/TT-BYT, dẫn tới khả năng tiếp cận thuốc của người bệnh UTPKTBN còn hạn chế. Thêm vào đó, theo Thông tư số 37/2024/TT-BYT, kết quả đánh giá công nghệ y tế (HTA) giúp cung cấp

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Chính

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: giaosuchinh@gmail.com

Ngày nhận: 25/04/2026

Ngày được chấp nhận: 18/05/2026

bằng chứng khoa học tiên quyết để xem xét phê duyệt danh mục và điều chỉnh tỷ lệ chi trả BHYT. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm bổ sung bằng chứng về CPHQ của các thuốc EGFR-TKI, hỗ trợ các nhà hoạch định chính sách ra quyết định chi trả BHYT phù hợp, từ đó gia tăng cơ hội tiếp cận thuốc tối ưu cho người bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên nhóm người bệnh UTPKTBN giai đoạn IV, có đột biến EGFR dương tính (xác định qua kỹ thuật Real-time PCR), đang được điều trị ngoại trú bước một bằng thuốc EGFR-TKI tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều trong thời gian từ tháng 10/2022 đến tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh đủ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định UTPKTBN bằng mô bệnh học, đang được điều trị bằng một trong các thuốc EGFR-TKI (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Osimertinib) ở trạng thái sống thêm không tiến triển (PFS) và đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu bằng văn bản. Để phục vụ mục tiêu ước tính chi phí và điểm tiện ích, người bệnh được chọn phải có đầy đủ hồ sơ bệnh án, hóa đơn và bảng kê chi phí tại bệnh viện, đồng thời có đủ sức khỏe và sự tinh táo để cung cấp chính xác các thông tin về chi phí trực tiếp (CPTT) ngoài y tế, chi phí gián tiếp và hoàn thành bộ câu hỏi EQ-5D-5L thông qua phỏng vấn trực tiếp. Trong quá trình thu thập dữ liệu, người chăm sóc đóng vai trò hỗ trợ cung cấp, bổ sung và xác nhận thông tin về CPTT ngoài y tế (ăn uống, đi lại, lưu trú) và chi phí gián tiếp (thời gian vắng mặt tại nơi làm việc, giảm năng suất lao động) để hạn chế sai số nhớ lại và đảm bảo tính chính xác cho dữ liệu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp mắc các bệnh cấp tính nặng, rối loạn thần kinh/tâm

thần, bệnh tiến triển (PD) hoặc đang được điều trị bước 2 hoặc 3 trở đi.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Được xác định dựa trên hai biến liên tục chính là chi phí và điểm tiện ích theo công thức ước tính cho một giá trị trung bình:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{\sigma^2}{\epsilon^2 \mu^2}$$

Với độ tin cậy 95% ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$), các giá trị khác được xác định như sau:

Tính theo chi phí: Dựa trên nghiên cứu của Xin Zhang và cộng sự (2017), với $\mu = 81.077.689,19$ VNĐ/tháng và $\sigma = 80.057.085,44$ VNĐ/tháng (Đã được quy đổi theo Thông báo số 5720/TB-KBNN của Kho bạc Nhà nước, ngày 30/11/2017, 1 USD = 22.451 VNĐ).⁸ Với sai số $\epsilon = 0,116$, cỡ mẫu cần thiết là $n = 278,35$ người bệnh.

Tính theo điểm tiện ích: Dựa trên nghiên cứu của Jeshika Singh và cộng sự (2022), với $\mu = 0,79$ và $\sigma = 0,20$.⁹ Với sai số $\epsilon = 0,0298$, cỡ mẫu cần thiết là $n = 277,26$ người bệnh.

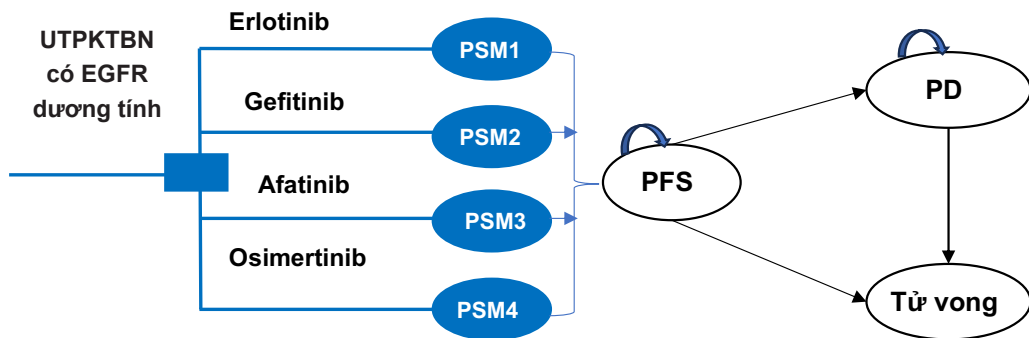
Lấy giá trị lớn nhất và cộng thêm 10% dự phòng sai sót, cỡ mẫu tối thiểu là 306. Thực tế, nghiên cứu đã thu thập được 310 người bệnh thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn.

Chọn mẫu: Sử dụng phương pháp lấy mẫu thuận tiện. Toàn bộ người bệnh đáp ứng các tiêu chí lựa chọn đến tái khám hằng tháng tại Khoa Nội 1 và Nội 2, Bệnh viện K từ tháng 10/2022 đến tháng 12/2023 được mời tham gia nghiên cứu.

Cấu trúc mô hình: Sử dụng thiết kế mô hình hóa dựa trên sự kết hợp giữa cây quyết định và mô hình sống sót phân vùng (PSM). Mỗi nhánh của cây quyết định gắn với một thuốc EGFR-TKI; trong đó, kết quả từ mô hình PSM với các trạng thái sức khỏe: (1) Sống thêm không tiến triển (PFS), (2) bệnh tiến triển (PD) và (3) tử

vong (Death) được sử dụng để so sánh chỉ số ICER giữa các thuốc EGFR-TKI. Nghiên cứu áp dụng khung thời gian trọn đời với chu kỳ 30

ngày (một đợt điều trị). Tỷ lệ chiết khấu 3%/năm được áp dụng cho cả chi phí và hiệu quả để quy đổi về giá trị hiện tại (2023).



Hình 1. Cấu trúc mô hình cây quyết định kết hợp PSM trong phân tích CPHQ của các thuốc EGFR-TKI

Tham số đầu vào của mô hình

Tham số sống còn và quy trình xử lý dữ liệu

Hiệu quả lâm sàng của các thuốc EGFR-TKI được tổng hợp từ 03 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) bản lề: CTONG0901, LUX-Lung 7 và FLAURA.¹⁰⁻¹² Trong đó, thử nghiệm FLAURA được chọn làm dữ liệu gốc do có đặc điểm tương đồng nhất với quần thể nghiên cứu (về tỷ lệ người Châu Á, giai đoạn bệnh, loại đột biến).¹² Theo đó, đường cong Kaplan–Meier về tỷ lệ người bệnh sống thêm không tiến triển (PFS) của nhánh Gefitinib/Erlotinib từ thử nghiệm này được sử dụng làm cơ sở để ngoại suy dữ liệu. Quy trình xử lý dữ liệu và xây dựng các đường cong sống còn trong mô hình PSM được thực hiện qua ba giai đoạn:

(1) Tái tạo dữ liệu: Tiến hành số hóa đường cong PFS bằng phần mềm WebPlotDigitizer, sau đó ứng dụng thuật toán Guyot để tái tạo dữ liệu cá nhân (IPD) cho nhánh tham chiếu Gefitinib/Erlotinib.

(2) Lựa chọn hàm phân phối: Để ngoại suy dữ liệu trọn đời, việc lựa chọn hàm phân phối được thực hiện dựa trên hai tiêu chí thống kê là: Tiêu chí Thông tin Akaike (AIC) và Tiêu chí Thông tin Bayes (BIC), với nguyên tắc giá trị

càng thấp thì độ phù hợp với dữ liệu thực tế càng cao. Kết hợp với đánh giá tính hợp lý về mặt lâm sàng, hàm Weibull đã được lựa chọn là hàm phân phối tối ưu cho cả hai đường cong sống còn (PFS và OS).^{7,13}

(3) Ngoại suy dữ liệu: Thực hiện phân tích gộp mạng lưới (NMA) để ngoại suy các thông số sống còn từ nhánh Gefitinib/Erlotinib cho các thuốc Afatinib và Osimertinib dựa trên tỷ số nguy cơ (HR) tương ứng từ các RCT.¹³

Ước tính tỷ lệ người bệnh ở từng trạng thái sức khỏe trong mô hình PSM

Tại mỗi chu kỳ t , tỷ lệ người bệnh ở từng trạng thái sức khỏe được xác định trực tiếp từ diện tích (S) dưới đường cong sống còn với tổng bằng 1⁷:

+ Trạng thái PFS: $S_{PFS}(t)$.

+ Trạng thái PD: $S_{PD}(t) = S_{OS}(t) - S_{PFS}(t)$.

+ Trạng thái tử vong: $S_{Tử\ vong}(t) = 1 - S_{OS}(t)$.⁷

Tham số chi phí: Dựa trên quan điểm xã hội, bao gồm: CPTT cho y tế (thuốc EGFR-TKI, dịch vụ y tế khác), CPTT ngoài y tế và chi phí gián tiếp.

Tham số hiệu quả: Tính bằng số năm sống điều chỉnh theo chất lượng (QALY). Điểm tiện ích cho trạng thái PFS được ước tính thông qua bộ công cụ EQ-5D-5L đã chuẩn hóa tại

Việt Nam. Dữ liệu về chi phí và điểm tiện ích được thu thập thông qua phỏng vấn trực tiếp 310 người bệnh tại Bệnh viện K trong thời gian nghiên cứu.

Các giả định của mô hình

Mô hình PSM được xây dựng dựa trên các giả định sau: (1) Quần thể nghiên cứu có đặc điểm nhân khẩu học và hiệu quả lâm sàng tương đồng với các RCT gốc; (2) Giới hạn tuổi tối đa là 100 tuổi nhằm phản ánh hiệu quả trọn đời của các thuốc EGFR-TKI; (3) Chi phí và điểm tiện ích là hằng định tại mỗi chu kỳ tương ứng với từng trạng thái sức khỏe (PFS và PD); (4) Các đường cong sống còn (PFS và OS) mô phỏng chính xác diễn biến tự nhiên của bệnh lý trong toàn bộ khung thời gian nghiên cứu; (5) Người bệnh duy trì điều trị liên tục với sự tuân thủ tuyệt đối cho đến khi xác định tình trạng bệnh tiến triển hoặc ghi nhận độc tính bất buộc phải dừng điều trị, tương tự điều kiện kiểm soát chặt chẽ của các RCT gốc.

Phân tích và xử lý số liệu

Dữ liệu được xử lý và phân tích trên Excel 2019, SPSS 26.0 và R 4.5.1.

Phân tích chi phí-hiệu quả: Tỷ số chi phí-hiệu quả gia tăng (ICER) giữa các thuốc EGFR-TKI được so sánh với ngưỡng sẵn sàng chi trả (WTP) là 305,7 triệu đồng/QALY (3 lần GDP

bình quân đầu người năm 2023 của Tổng cục Thống kê).

Phân tích tính bất định: Kiểm định tính vững chắc của kết quả qua phân tích độ nhạy một chiều (DSA – Biểu đồ ốc xoáy) và phân tích độ nhạy xác suất (PSA – Mô phỏng Monte Carlo 1.000 lần) để xác lập đường cong chấp nhận chi phí-hiệu quả (CEAC) giữa các thuốc EGFR-TKI.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đạo đức trong y sinh và đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh - Trường Đại học Y Hà Nội (Giấy chứng nhận số: 666 ngày 30/08/2022) và 974/GCN-HĐDDNCYSH-DHYHN ngày 06/08/2023. Bộ câu hỏi EQ-5D-5L đã được Tổ chức EuroQol Group phê duyệt bản quyền. Mọi thông tin của người bệnh được bảo mật và chỉ sử dụng cho nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Trong tổng số 310 người bệnh UTPKTBN, tỷ lệ sử dụng thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 chiếm đa số với 198 người bệnh (63,9%), bao gồm Erlotinib: 80 (25,8%) và Gefitinib: 118 (38,1%). Tỷ lệ người bệnh sử dụng thuốc thế hệ 2 (Afatinib) và thế hệ 3 (Osimertinib) lần lượt là 69 (22,2%) và 43 (13,9%).

Bảng 1. Kết quả phân tích chi phí-hiệu quả của các thuốc EGFR-TKI

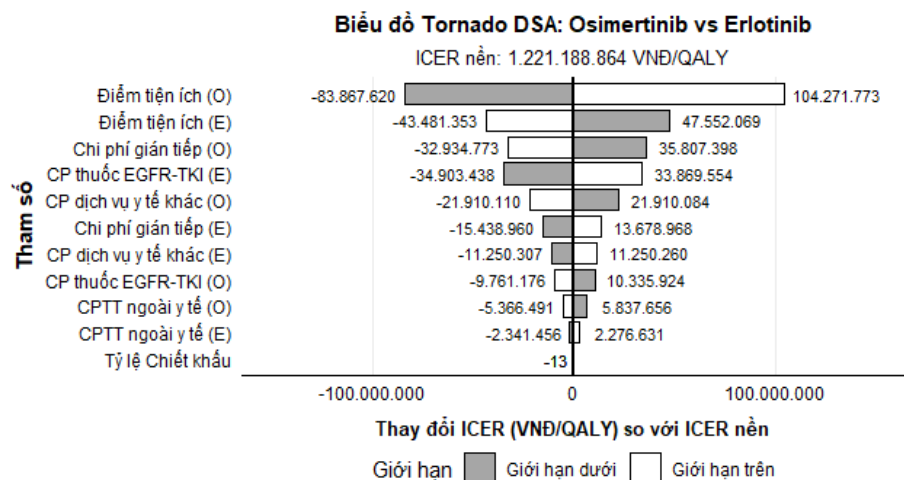
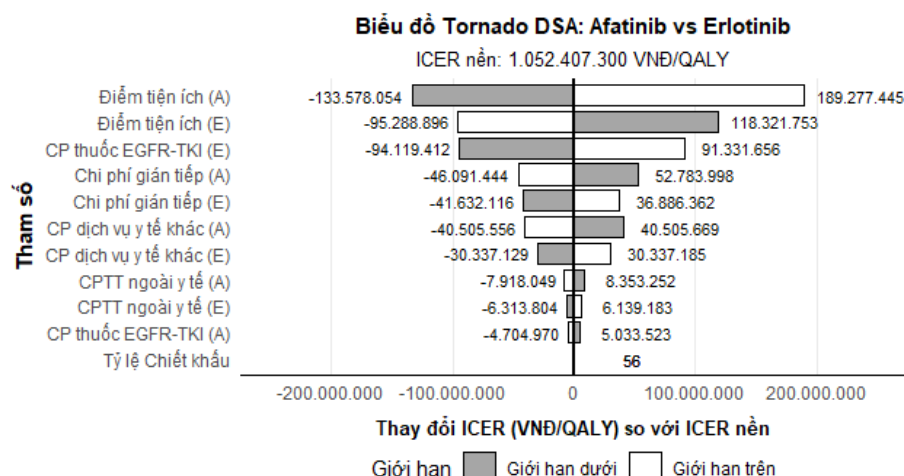
Thuốc EGFR-TKI	Tổng chi phí (VNĐ)	Tổng QALY (QALY)	Δ Chi phí (VNĐ)	Δ QALY (QALY)	ICER ^a (VNĐ/QALY)
Erlotinib	190.014.609	0,82	-	-	-
Gefitinib	216.808.119	0,85	26.793.510	0,03	Bị thống trị mở rộng ^b
Afatinib	420.349.284	1,04	230.334.675	0,22	1.052.407.300
Osimertinib	910.739.825	1,41	720.725.216	0,59	1.221.188.864

^aICER được tính toán so với thuốc nền Erlotinib; ^bICER_{Afatinib/Gefitinib} < ICER_{Gefitinib/Erlotinib} (1.040.790.903 VNĐ/QALY < 1.149.904.562 VNĐ/QALY)

Kết quả tại Bảng 1 cho thấy chi phí và hiệu quả (QALY) gia tăng thuận chiều theo từng thế hệ thuốc EGFR-TKI. Trong đó, Osimertinib mang lại hiệu quả vượt trội nhất (1,41 QALY), cao gấp 1,7 lần so với Erlotinib nhưng cũng đi kèm với mức chi phí lớn nhất (cao gấp gần 4,8 lần). Gefitinib bị loại theo nguyên tắc thống trị mở rộng, tại ngưỡng WTP (305,7 triệu VNĐ/QALY), Erlotinib là lựa chọn duy nhất đạt CPHQ. Các thuốc thế hệ mới (Afatinib, Osimertinib) dù cải thiện đáng kể lợi ích lâm sàng (tăng thêm 0,22 đến 0,59 QALY) nhưng đều có ICER vượt ngưỡng WTP từ 3,4 đến 4,0 lần.

Kết quả DSA (Hình 2) cho thấy điểm tiện

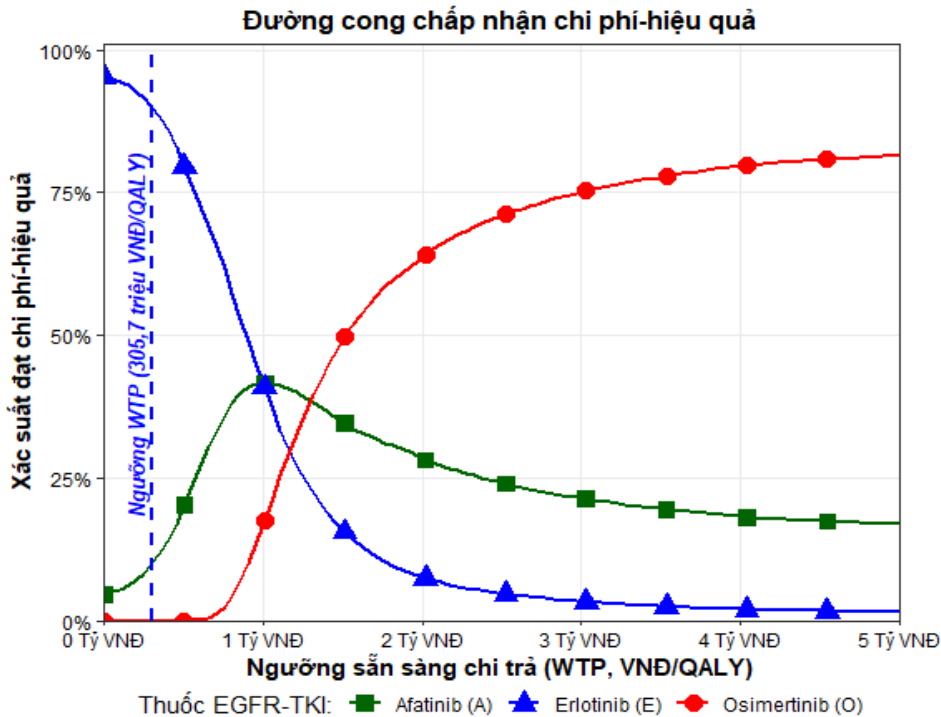
ích là tham số tác động lớn nhất đến chỉ số ICER. Khi các tham số biến thiên, giá trị ICER của Afatinib so với Erlotinib dao động từ 918.829.246 đến 1.241.684.745 VNĐ/QALY và ICER của Osimertinib so với Erlotinib dao động từ 1.137.321.244 đến 1.325.460.637 VNĐ/QALY. Các tham số khác như chi phí thuốc EGFR-TKI, chi phí gián tiếp có ảnh hưởng thấp hơn, trong khi tỷ lệ chiết khấu tác động không đáng kể. Tuy nhiên, toàn bộ phạm vi biến động của ICER trong các kịch bản đều cao hơn đáng kể so với ngưỡng WTP. Điều này khẳng định kết quả có tính vững chắc cao trước sự biến thiên của các tham số đầu vào.



Biểu đồ 1. Biểu đồ Tornado phân tích độ nhạy một chiều của Afatinib (A) và Osimertinib (O) so với Erlotinib (E)

Kết quả phân tích độ nhạy PSA qua 1.000 lần mô phỏng Monte Carlo qua đường cong CEAC (Biểu đồ 2) minh họa rõ nét sự thay đổi xác suất đạt CPHQ của các thuốc EGFR-TKI theo các ngưỡng WTP khác nhau. Tại ngưỡng WTP hiện tại, Erlotinib là lựa chọn

tối ưu với xác suất đạt CPHQ ở mức 89,85%. Xác suất đạt CPHQ của Osimertinib bắt đầu tăng dần khi ngưỡng WTP mở rộng và chỉ trở thành lựa chọn ưu tiên (xác suất > 50%) khi ngưỡng WTP vượt mốc 1.519.573.616 VNĐ/QALY.



Biểu đồ 2. Đường cong CEAC của các thuốc EGFR-TKI

Osimertinib là thuốc duy nhất có xác suất đạt CPHQ tối ưu (> 50%) khi ngưỡng WTP tăng lên trên 1.519.573.616 VNĐ/QALY. Kết

quả (Bảng 2) cho thấy tại mức WTP hiện tại, ICER của Osimertinib cao gấp 4,0 lần ngưỡng WTP.

Bảng 2. Kích bản giảm giá thuốc Osimertinib

Mức giảm giá Osimertinib	ICER _{Osimertinib/Erlotinib} (VNĐ/QALY)	Ngưỡng WTP (VNĐ/QALY)	Kết luận
0%	1.221.188.864	305.700.000	Không đạt CPHQ
50%	540.514.029	305.700.000	Không đạt CPHQ
60%	404.379.062	305.700.000	Không đạt CPHQ
65%	336.311.578	305.700.000	Không đạt CPHQ
70%	268.244.095	305.700.000	Đạt CPHQ

Osimertinib không đạt CPHQ ngay cả khi giảm giá 50% hoặc 65%. Chỉ khi mức giảm giá đạt tối thiểu 70%, chỉ số ICER mới giảm xuống dưới ngưỡng WTP (đạt 268.244.095 VNĐ/QALY). Kết quả này gợi ý rằng một chính sách giảm giá sâu hoặc cơ chế đàm phán giá là cần thiết để tăng khả năng tiếp cận thuốc cho người bệnh.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy mức độ gia tăng chi phí và hiệu quả tỷ lệ thuận với từng thể hệ thuốc EGFR-TKI. Cụ thể, so với thuốc nền Erlotinib, Afatinib giúp gia tăng thêm 0,22 QALY và Osimertinib là 0,59 QALY. Tuy nhiên, sự cải thiện về mặt hiệu quả đi kèm với gánh nặng tài chính rất lớn, thể hiện qua chỉ số ICER tương ứng là 1.052.407.300 VNĐ/QALY và 1.221.188.864 VNĐ/QALY. Kết quả này phản ánh rõ nét sự đánh đổi giữa lợi ích lâm sàng và chi phí gia tăng qua các thể hệ thuốc mới. Đối chiếu với ngưỡng WTP của Việt Nam (305.700.000 VNĐ/QALY), Erlotinib là thuốc EGFR-TKI duy nhất đạt CPHQ trong số bốn thuốc được phân tích.

Mặc dù, Gefitinib cho thấy hiệu quả tốt, nhưng nghiên cứu ghi nhận thuốc này bị thống trị mở rộng bởi Afatinib và bị loại khỏi các kịch bản so sánh tiếp theo. Đáng chú ý, chỉ số ICER của các thuốc thế hệ 2 (Afatinib) và thế hệ 3 (Osimertinib) đều vượt xa ngưỡng WTP tại Việt Nam. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của Marscha S. Holleman và cộng sự (2020) tại Hà Lan, nơi Afatinib đạt CPHQ nhờ quốc gia này áp dụng ngưỡng WTP cao hơn (80.000 EUR/QALY).⁷ Sự khác biệt này bắt nguồn từ sự chênh lệch GDP tại mỗi quốc gia, khiến ngưỡng WTP của Hà Lan đủ cao để chấp nhận thế hệ 2, trong khi đây vẫn là rào cản tài chính lớn tại Việt Nam.

Tương tự, kết quả nghiên cứu của Shaohong Luo và cộng sự (2021) tại Trung Quốc đã đưa

ra một góc nhìn khác về vai trò của chính sách hỗ trợ giá.⁵ Trong nghiên cứu của Luo, Gefitinib đạt CPHQ nhờ chương trình hỗ trợ người bệnh (PAP) - người bệnh chỉ cần trả tiền trong 8 tháng đầu tiên và được nhà sản xuất hỗ trợ điều trị suốt đời sau đó.⁵ Điều này cho thấy bên cạnh yếu tố GDP quyết định đến ngưỡng WTP, các chính sách hỗ trợ giá từ nhà sản xuất đóng vai trò tiên quyết trong việc thay đổi chỉ số ICER và gia tăng cơ hội tiếp cận thuốc của người bệnh.

Sự tương đồng về kết quả Osimertinib không đạt CPHQ khi so sánh với thể hệ 1 cũng được ghi nhận trong các kết quả nghiên cứu tại Úc (2021), Trung Quốc (2022) và Singapore (2020).¹³⁻¹⁵ Điều này minh chứng rằng dù mang lại hiệu quả vượt trội, Osimertinib vẫn khó đạt CPHQ nếu không có sự điều chỉnh giá tương xứng với ngưỡng WTP của từng quốc gia. Kết quả DSA và PSA trong nghiên cứu này cũng khẳng định tính vững chắc của mô hình – một phát hiện nhất quán với các báo cáo quốc tế tại Singapore và Hà Lan.^{7,13} Qua đó tái khẳng định giá trị của thuốc thế hệ mới phụ thuộc đáng kể vào khả năng cải thiện CLCS thay vì chỉ kéo dài thời gian sống đơn thuần.

Trong bối cảnh hướng tới việc thực thi Thông tư 37/2024/TT-BYT, phân tích kịch bản giảm giá cho thấy Osimertinib cần giảm giá tối thiểu 70% để đạt mức ICER lý tưởng là 268.244.095 VNĐ/QALY (thấp hơn ngưỡng WTP). Mức đề xuất này có sự tương đồng với các nghiên cứu tại Tây Ban Nha (giảm > 60%) và Úc (giảm 68,4%).^{6,14} Việc sử dụng bằng chứng đánh giá công nghệ y tế (HTA) dựa trên dữ liệu từ thực tiễn tại Việt Nam là cơ sở khoa học quan trọng trong việc đàm phán giá hoặc áp dụng các thỏa thuận chia sẻ rủi ro, nhằm tối ưu hóa quỹ BHYT và đảm bảo quyền lợi cho người bệnh UTPKTBN tại Việt Nam. Theo Thông tư 20/2022/TT-BYT, các thuốc EGFR-TKI thế hệ 1 và thế hệ 2 đã được đưa vào danh mục BHYT với tỷ lệ chi trả 50%. Do đó, việc áp

dụng mức chi trả 50% của BHYT kết hợp với đàm phán giá hoặc thỏa thuận chia sẻ rủi ro cho Osimertinib để đạt mức giảm giá 70% là hoàn toàn khả thi, giúp gia tăng cơ hội tiếp cận thuốc và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Hạn chế nghiên cứu

Mặc dù là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam phân tích chi phí-hiệu quả đồng thời bốn thuốc EGFR-TKI trong điều trị bước một UTPKTBN, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, thiết kế cắt ngang khiến dữ liệu về chi phí và CLCS có tính thời điểm, chưa phản ánh hết biến động dài hạn. Thứ hai, mô hình tập trung vào trạng thái PFS nên có thể chưa bao quát toàn bộ chi phí và hiệu quả trọn đời. Thứ ba, dữ liệu từ bệnh viện tuyến trung ương có thể có sự khác biệt về định mức sử dụng nguồn lực y tế so với các cơ sở y tế khác. Đặc biệt, việc ngoại suy dữ liệu lâm sàng (PFS, OS, HR) từ các RCT quốc tế có thể dẫn đến sai số nhất định khi áp dụng vào bối cảnh Việt Nam do sự khác biệt về nhân khẩu học và thực hành lâm sàng bản địa. Tuy nhiên, kết quả phân tích độ nhạy (DSA, PSA) cho thấy sự biến thiên của các tham số đầu vào không làm thay đổi kết luận cuối cùng, khẳng định tính vững chắc của mô hình trong hỗ trợ hoạch định chính sách y tế tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Với ICER của Afatinib và Osimertinib so với Erlotinib lần lượt là 1,05 và 1,22 tỷ VNĐ/QALY, Erlotinib là lựa chọn tối ưu về CPHQ tại ngưỡng WTP hiện tại. Các thuốc thế hệ mới như Osimertinib, dù mang lại hiệu quả vượt trội nhưng cần giảm giá tối thiểu 70% để đạt CPHQ. Nghiên cứu bổ sung thêm bằng chứng khoa học cho các nhà hoạch định chính sách trong việc đàm phán giá và xem xét đưa Osimertinib vào danh mục chi trả BHYT, nhằm tăng cơ hội

tiếp cận điều trị cho người bệnh. Đồng thời, cần tiến hành các nghiên cứu theo dõi dài hạn hoặc sử dụng dữ liệu thực tế (Real-world data) lâm sàng của các thuốc EGFR-TKI tại Việt Nam để củng cố thêm tính xác thực của mô hình và giảm thiểu sự không chắc chắn từ việc ngoại suy dữ liệu RCT quốc tế.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu xin gửi lời cảm ơn chân thành tới Ban Giám đốc Bệnh viện K, Phòng Kế hoạch tổng hợp cùng toàn thể cán bộ nhân viên Khoa Nội 1, Nội 2 (cơ sở Tân Triều) đã tạo điều kiện thuận lợi, hỗ trợ tận tình trong quá trình thu thập dữ liệu thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834.
2. Nguyen KT, Pham TH, Ngo VL, et al. Lung cancer outcomes in vietnam: a 6-year retrospective study. *J Immunother Precis Oncol.* 2025;8(4):254-262. doi:10.36401/JIPO-25-12.
3. Nguyen HB, Nguyen-Thi BS, Nguyen HH, et al. Assessing mutation-clinical correlations and treatment outcomes in Vietnamese non-small cell lung cancer patients. *Pract Lab Med.* 2025;45:e00477. doi:10.1016/j.plabm.2025.e00477.
4. Marin-Acevedo JA, Pellini B, Kimbrough EO, et al. Treatment strategies for non-small cell lung cancer with common EGFR mutations: a review of the history of EGFR TKIs approval and emerging data. *Cancers.* 2023;15(3):3. doi:10.3390/cancers15030629.
5. Luo S, Dong L, Li Y, et al. Cost-effectiveness analysis of tyrosine kinase inhibitors (erlotinib, gefitinib, afatinib and osimertinib) as first-line

therapy for epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small cell lung cancer. *J Chin Pharm Sci.* 2021;30(3):253. doi:10.5246/jcps.2021.03.021.

6. Aguilar-Serra J, Gimeno-Ballester V, Pastor-Cleriques A, et al. Cost-effectiveness analysis of the first-line EGFR-TKIs in patients with advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2022;22(4):637-646. doi:10.1080/14737167.2022.1987220.

7. Holleman MS, Al MJ, Zaim R, et al. Cost-effectiveness analysis of the first-line EGFR-TKIs in patients with non-small cell lung cancer harbouring EGFR mutations. *Eur J Health Econ.* 2020;21(1):153-164. doi:10.1007/s10198-019-01117-3.

8. Zhang X, Liu S, Liu Y, et al. Economic burden for lung cancer survivors in urban China. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(3):3. doi:10.3390/ijerph14030308.

9. Singh J, Bourke S, Dyer M, et al. An analysis of 5-level version of EQ-5D adjusting for treatment switching: the case of patients with epidermal growth factor receptor T790M-positive nonsmall cell lung cancer treated with osimertinib. *Value Health.* 2022;25(7):1205-1211. doi:10.1016/j.jval.2022.01.022.

10. Yang JJ, Zhou Q, Yan HH, et al. A phase III randomised controlled trial of erlotinib vs gefitinib in advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Br J Cancer.* 2017;116(5):568-574. doi:10.1038/bjc.2016.456.

11. Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. doi:10.1016/S1470-2045(16)30033-X.

12. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137.

13. Aziz MIA, Foo WYX, Toh CK, et al. Cost-effectiveness analysis of osimertinib for first-line treatment of locally advanced or metastatic EGFR mutation positive non-small cell lung cancer in Singapore. *J Med Econ.* 2020;23(11):1330-1339. doi:10.1080/13696998.2020.1819822.

14. Khoo T, Gao L. Cost-effectiveness of osimertinib versus standard EGFR-TKI as first-line treatment for locally advanced or metastatic EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer in Australia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021;21(3):415-423. doi:10.1080/14737167.2021.1847648.

15. Shu Y, Ding Y, He X, et al. Cost-effectiveness of osimertinib versus standard EGFR-TKI as first-line treatment for EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer in China. *Front Pharmacol.* 2022;13. Accessed October 15, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.920479>.

Summary

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF EGFR-TKIS FOR THE TREATMENT OF EGFR MUTATION-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

This study analyzed the cost-effectiveness of EGFR-Tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) as first-line treatment for stage IV EGFR-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). A partitioned survival model (PSM) combined with a decision tree was developed to estimate the costs, effectiveness in quality-adjusted life years (QALY), and the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of various EGFR-TKIs. One-way deterministic sensitivity analysis (DSA) and probabilistic sensitivity analysis (PSA) were performed to assess the robustness of the model. During the progression-free survival (PFS) state, total discounted treatment costs for Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, and Osimertinib were VND 190.0 million, VND 216.8 million, VND 420.3 million, and VND 910.7 million, yielding 0.82, 0.85, 1.04, and 1.41 mean QALYs per patient, respectively. Gefitinib was excluded due to extended dominance. Compared to Erlotinib, the ICERs for Afatinib and Osimertinib were VND 1.05 billion/QALY and VND 1.22 billion/QALY, respectively. At the current threshold of VND 305.7 million/QALY, Erlotinib demonstrated the highest probability of being cost-effective (89.85%), followed by Afatinib (10.15%), while Osimertinib stood at 0%. To achieve cost-effectiveness in the Vietnamese context, Osimertinib would require a minimum price reduction of 70%. Consequently, Erlotinib remains the most cost-effective option at the current threshold. Strategic price reductions for newer-generation drugs like Osimertinib are essential to improve their affordability and accessibility for patients.

Keywords: Cost-effectiveness, non-small cell lung cancer, EGFR-TKI, *EGFR* mutation.