

Tổng quan các phân tích nghiên cứu chi phí – hiệu quả của Pembrolizumab trong điều trị ung thư hắc tố

Phạm Minh Tâm¹, Nguyễn Ngọc Mai Trúc¹ và Nguyễn Thị Thu Thủy^{2*}

¹Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

²Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Pembrolizumab (PEM) được chứng minh đạt hiệu quả hơn so với các liệu pháp điều trị ban đầu và hỗ trợ khác trong điều trị ung thư hắc tố. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có tổng quan chi phí - hiệu quả của PEM trong bệnh này được thực hiện. **Mục tiêu:** Tổng quan hệ thống các nghiên cứu (NC) đánh giá chi phí - hiệu quả (CP-HQ) của PEM trong điều trị ung thư hắc tố. **Đối tượng và phương pháp:** Tổng quan hệ thống được thực hiện theo hướng dẫn PRISMA trên 3 cơ sở dữ liệu Pubmed, Cochrane và Embase. Bảng kiểm CHEERS được sử dụng để đánh giá chất lượng các NC. Dữ liệu về đặc điểm, kết quả NC được trích xuất, tổng hợp và ICER được quy đổi giá trị về đơn vị USD 2020. **Kết quả:** Với 9 NC được chọn để tổng hợp và phân tích, kết quả tổng quan ghi nhận PEM đạt CP-HQ với ipilimumab, có 2 nghiên cứu kết luận cho kết luận trái chiều khi so với nivolumab. PEM không đạt CP-HQ với phối hợp nivolumab + ipilimumab (Nivlpi) trên toàn mẫu tuy nhiên vượt trội trên bệnh nhân nhóm BRAF+. Đồng thời, PEM cũng đạt chi phí – hiệu quả/vượt trội so với không điều trị trên toàn mẫu và trên bệnh nhân nhóm BRAF+. **Kết luận:** Các NC tương đối đồng thuận về tính CP-HQ của PEM so với can thiệp so sánh khác trong điều trị ung thư hắc tố. Phân tích CP-HQ cần được khuyến khích thực hiện trong tương lai, đặc biệt ở các quốc gia đang phát triển.

Từ khóa: chi phí-hiệu quả, pembrolizumab, ung thư hắc tố, tổng quan

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hắc tố chiếm tỷ lệ cao nhất trong số các ca tử vong do ung thư da, tần suất bệnh liên tục tăng trong những thập kỷ gần đây và hiện đang tăng 1.2% hàng năm [1 - 2]. Pembrolizumab (PEM) là một kháng thể đơn dòng mới có ái lực cao có tác dụng ngăn chặn hoạt động của thụ thể PD-1, kích hoạt lại phản ứng của tế bào lympho T gây độc tế bào đặc hiệu cho khối u [3 - 4]. Nhiều cơ quan quản lý y tế bao gồm Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) và Cơ quan Thuốc châu Âu (EMA) kể từ đó đã chấp thuận một chỉ định mở rộng cho PEM (sử dụng đầu tiên cho bệnh nhân ung thư hắc tố nặng) và Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) khuyến cáo PEM là một trong những phương pháp điều trị đầu tiên cho những bệnh nhân bị u ác tính tiến triển trong hướng dẫn thực hành lâm sàng [5 - 6]. Hiện nay, PEM đã được chứng minh cải thiện khả năng sống sót toàn bộ (OS) và sống còn

không tiến triển (PFS) so với các liệu pháp ban đầu và liệu pháp hỗ trợ khác như: phẫu thuật đơn thuần, quan sát toàn thời gian, interferon liều thấp, nivolumab, ipilimumab, v.v [7 - 8]. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu tổng quan về chi phí - hiệu quả của PEM so với các phương pháp điều trị chăm sóc tiêu chuẩn hiện đang được sử dụng cho khối u hắc tố. Do đó, chúng tôi thực hiện tổng quan hệ thống này nhằm tập trung tổng hợp các kết quả đánh giá chi phí hiệu quả của PEM trong điều trị ung thư hắc tố để có thêm cái nhìn khái quát và bằng chứng hỗ trợ các quyết định sử dụng thuốc phù hợp hơn cho người bệnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Câu hỏi nghiên cứu theo PICO

Câu hỏi nghiên cứu PICO được mô tả như trong Bảng 1

Tác giả liên lạc: PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Thủy
email: thuynt1@hiu.vn

Bảng 1. Từ khóa cho phương pháp PICO

P (Population)	Người bệnh ung thư hắc tố
I (Intervention)	Pembrolizumab trong điều trị ung thư hắc tố da
C (Comparator)	Can thiệp bằng thuốc khác trong điều trị
O (Outcome)	Chỉ số chi phí – hiệu quả là chỉ số ICER
S (Study)	Nghiên cứu chi phí-hiệu quả

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các nghiên cứu chi phí – hiệu quả của PEM so với các phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư hắc tố da trên 3 nguồn dữ liệu Pubmed, Cochrane và Embase.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Tổng quan hệ thống được thực hiện theo hướng dẫn PRISMA thông qua các bước tìm kiếm, lựa chọn nghiên cứu, trích xuất, tổng hợp, trình bày dữ liệu và đánh giá chất lượng nghiên cứu.

2.4. Tìm kiếm và lựa chọn nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tìm kiếm trên 3 nguồn cơ sở dữ liệu điện tử là Pubmed, Cochrane và Embase để thu thập dữ liệu các nghiên cứu đánh giá chi phí – hiệu quả của PEM trong điều trị ung thư hắc tố da từ năm 2017 đến tháng 2021. Câu lệnh tìm kiếm dựa trên các từ khóa: “Pembrolizumab”, “keytruda”, “MK03475”, “melanoma”, “malignant melanoma”, “cost effectiveness”, “cost-effectiveness”, “cost benefit”, “cost-benefit”, “costs and cost analysis”, “cost benefit analysis” và các toán tử AND, OR. Các nghiên cứu tìm thấy được lựa chọn thông qua các tiêu chí lựa chọn và loại trừ như sau:

- **Tiêu chí lựa chọn:** (i) Nghiên cứu chi phí – hiệu quả (CEA – Cost – effectiveness Analysis), (ii) quần thể nghiên cứu là người bệnh ung thư hắc tố, (iii) can thiệp nghiên cứu PEM, (iv) kết quả nghiên cứu có chỉ số ICER.
- **Tiêu chí loại trừ:** (i) Nghiên cứu lâm sàng, tổng quan hệ thống, thư gửi ban biên tập, (ii) chỉ đánh giá chi phí hoặc hiệu quả, (iii) không có chỉ số ICER, (iv) không có bài toàn văn, (v) nghiên cứu không viết bằng Tiếng Anh hoặc Tiếng Việt.

2.5. Trích xuất, tổng hợp và trình bày dữ liệu

Các nghiên cứu đáp ứng tiêu chí lựa chọn và loại trừ được trích xuất thông tin bao gồm đặc

điểm nghiên cứu và kết quả nghiên cứu. Kết quả được quy đổi về cùng đơn vị tiền tệ USD năm 2020 dựa trên chỉ số giá tiêu dùng (CPI) và tỷ giá hối đoái ngoại tệ theo công thức sau:

$$\text{CER}_{2020} = \text{CER năm nghiên cứu} * (\text{CPI}_{2020}/\text{CPI năm nghiên cứu}) * \text{Tỷ giá hối đoái}$$

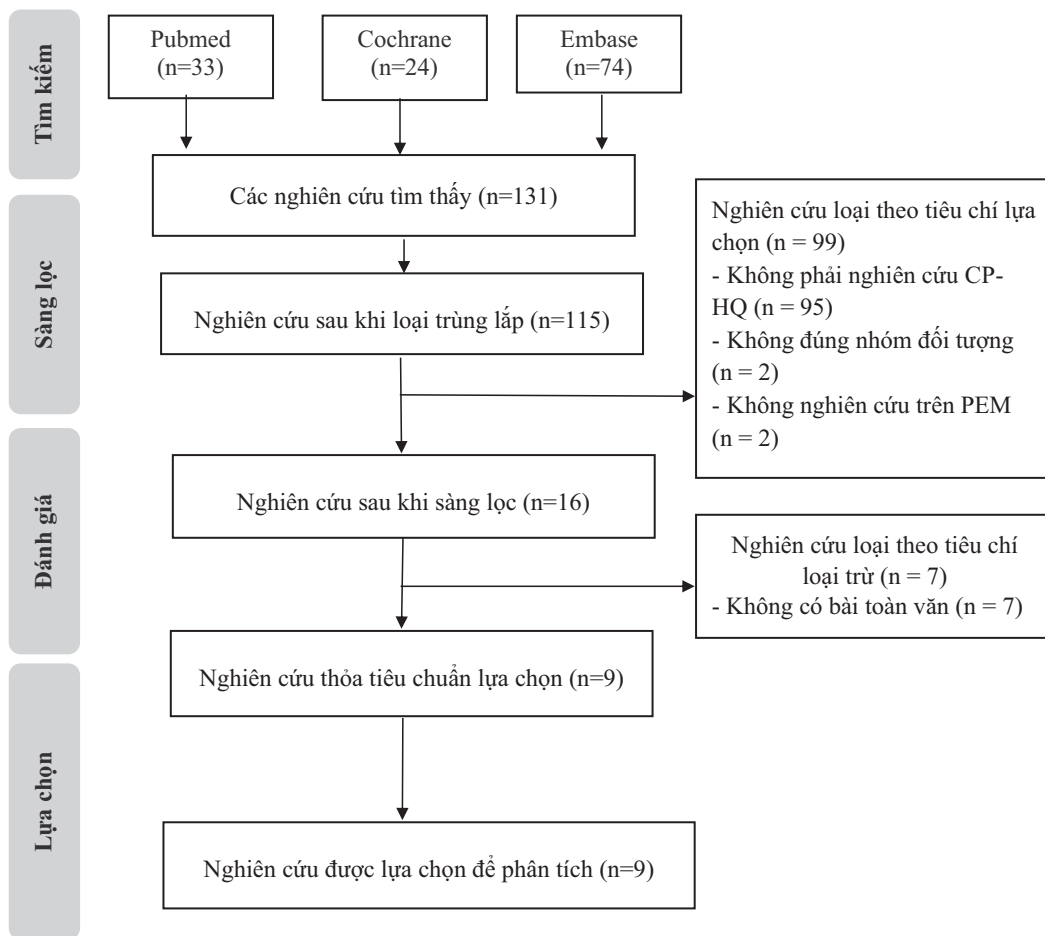
2.6. Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng bảng kiểm CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) để đánh giá chất lượng các nghiên cứu. Việc xem xét đánh giá chất lượng nghiên cứu được thực hiện độc lập bởi hai nghiên cứu viên. Trong trường hợp có bất đồng, một cuộc thảo luận giữa nghiên cứu viên và thành viên thứ ba được thực hiện để quyết định vấn đề và tìm ra giải pháp chung. Dựa trên bảng kiểm CHEERS, các nghiên cứu được đánh giá tiêu chí theo 24 nội dung, trong đó với mỗi nội dung, nghiên cứu được chấm điểm như sau: 0 – không đề cập, 1- có đề cập đầy đủ, 0.5 – có đề cập nhưng không đầy đủ hoặc không đạt nội dung theo qui định của bảng kiểm. Theo hướng dẫn của bảng kiểm CHEERS, dựa trên bảng điểm đánh giá có thể phân loại chất lượng nghiên cứu thành bốn nhóm: tốt (20 - 24 điểm), khá (17 - 19 điểm), trung bình (14 - 16 điểm), dưới mức trung bình (dưới 13 điểm)[11].

3. KẾT QUẢ

3.1. Tìm kiếm và lựa chọn nghiên cứu

Dựa trên cơ sở dữ liệu và câu lệnh tìm kiếm, có 115 nghiên cứu sau khi loại bài trùng lặp. Dựa trên tiêu chí lựa chọn, có 16 nghiên cứu thỏa mãn sau khi loại 98 nghiên cứu không đạt điều kiện. Dựa trên tiêu chí loại trừ, tiếp tục loại có 9 nghiên cứu thỏa mãn và 7 nghiên cứu không đạt điều kiện do không có bài toàn văn. Vì vậy, còn lại 9 nghiên cứu được lựa chọn để tổng hợp, phân tích và đánh giá. Lưu đồ phân tích tổng quan được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Lưu đồ kết quả tìm kiếm và lựa chọn nghiên cứu

3.2. Đánh giá chất lượng của các nghiên cứu

Các nghiên cứu đều đáp ứng các tiêu chí trong bảng kiểm, trong đó nhiều tiêu chí được thỏa mãn đầy đủ trong cả 9 nghiên cứu. Chất lượng của các nghiên cứu chênh lệch không đáng kể với giá trị dao động từ 20 đến 21 điểm. Trong đó, cả 9 nghiên cứu đều không trình bày phương pháp đo lường và lượng giá hiệu quả dựa trên mức độ ưa chuộng của can thiệp (mục 12) và không thực hiện phân tích

sự khác biệt/tính không đồng nhất trong bài nghiên cứu (mục 21). Nhìn chung các nghiên cứu đều đạt chất lượng tốt theo tiêu chí đã nêu trong bảng kiểm.

3.3. Đặc điểm các nghiên cứu

Các nghiên cứu thỏa tiêu chí lựa chọn và không bị loại trừ được sử dụng để tổng hợp dữ liệu có các đặc điểm chính được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm các nghiên cứu

Tác giả (năm nghiên cứu)	Quốc gia	Quan điểm	Mô hình	Khoảng thời gian	Loại chi phí	Loại hiệu quả	Chiết khấu	Phân tích độ nhạy
Standage, H. và cộng sự (2020) [9]	Hoa Kỳ	Xã hội	Mô hình cây quyết định, mô hình Markov	5 năm	Trực tiếp y tế	QALYs,	3%	PSA; DSA
Wurcel, V. và cộng sự (2020) [10]	Argentina	Hệ thống y tế	Mô hình Markov	46 năm	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	3%	PSA; DSA

Wu, B. và cộng sự (2020) [11]	Hoa Kỳ	Người chi trả	Mô hình sống còn toàn bộ	Trọn đời	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	3%	PSA; DSA
Bensimon, A.G. và cộng sự (2020) [12]	Hoa Kỳ	Hệ thống y tế	Mô hình Markov	Trọn đời	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	3%	DSA; PSA; ScA
Bregman, B. và cộng sự (2020) [13]	Pháp	Xã hội	Mô hình sống còn toàn bộ	5 năm	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	4%	DSA; PSA
Loong, H. và cộng sự (2019) [14]	Hong Kong	Người chi trả	Mô hình sống còn toàn bộ, mô hình Markov	30 năm	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	5%	DSA; PSA; ScA
Quon, P. L. và cộng sự (2019) [15]	Canada	Hệ thống y tế	Mô hình sống còn toàn bộ	20 năm	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	5%	PSA; DSA; ScA
Miguel, L. và cộng sự (2017) [16]	Bồ Đào Nha	Hệ thống y tế	Mô hình chuyển đổi trạng thái toàn bộ	40 năm	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	5%	DSA; PSA
Wang, J. và cộng sự (2017) [17]	Hoa Kỳ	Hệ thống y tế	Mô hình sống còn toàn bộ	20 năm	Trực tiếp y tế	QALYs, LYs,	3%	DSA; PSA

Ghi chú: DSA (Determine Sensitivity Analysis) - Phân tích độ nhạy xác định; PSA (probabilistic sensitivity analysis) - Phân tích độ nhạy xác suất; ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) - Tỷ lệ chi phí hiệu quả gia tăng; ICUR (Incremental cost-utility ratio) - Tỷ lệ chi phí lợi ích gia tăng; LYs (Life-years) - số năm sống; QALYs (Quality Adjusted Life Years) - số năm sống có chất lượng; ScA (Scenario analysis): phân tích kịch bản.

Theo Bảng 2, 9 nghiên cứu được thực hiện tại 6 quốc gia khác nhau bao gồm: Hoa Kỳ (4/9 nghiên cứu) [9, 11, 12, 17], Pháp [13], Hong Kong [14], Bồ Đào Nha [16], Canada [15], Argentina [10]. Các nghiên cứu được thực hiện trong khoảng thời gian từ năm 2017 đến 2020. Các nghiên cứu thực hiện đa số trên quan điểm hệ thống y tế [10, 12, 15-17], ngoài ra còn thực hiện trên quan điểm người chi trả [11, 14], xã hội [13]. Tất cả các nghiên cứu đều sử dụng phương pháp mô hình hóa trong đó đa số sử dụng mô hình Markov [9, 10, 12, 14], ngoài ra sử dụng mô hình sống còn toàn bộ với thời gian đánh giá khác nhau ở các nghiên cứu, dao động từ 5 năm đến trọn đời, một nghiên cứu sử dụng mô hình cây quyết định

[9] và một nghiên cứu sử dụng mô hình chuyển đổi trạng thái toàn bộ [16]. Các nghiên cứu đều sử dụng chi phí trực tiếp với các thành phần chi phí khác nhau được mô tả trong nghiên cứu. Chỉ số QALYs và LYs là chỉ số hiệu quả được sử dụng ở tất cả nghiên cứu, ngoại trừ nghiên cứu của Standage, H. và cộng sự (2020) chỉ sử dụng chỉ số QALYs [9]. Mức chiết khấu khác nhau ở các nghiên cứu và dao động từ 3-5% tùy nghiên cứu. Tất cả các nghiên cứu đều thực hiện phân tích độ nhạy nhằm đánh giá mức độ không chắc chắn của mô hình với nhiều phương pháp, trong đó tất cả nghiên cứu đều sử dụng phương pháp phân tích độ nhạy xác suất (PSA), một số nghiên cứu sử dụng phương pháp phân tích

độ nhạy xác định (DSA) [11-14, 16, 17] và phân tích kịch bản [12, 14, 15].

3.4. Chi phí - hiệu quả của các phương pháp điều trị

Theo Bảng 3, từ kết quả của 9 nghiên cứu, có 6 nghiên cứu cho thấy PEM vượt trội hoặc đạt chi phí – hiệu quả so với các can thiệp như ipilimumab đơn trị [12, 14, 16, 17], hóa trị liệu [14], các chất ức chế BRAF và MEK (dabrafenib + trametinib) [11 - 12], và không điều trị [10, 12]; có 3 nghiên cứu cho thấy nivolumab đơn trị hoặc phối hợp với ipilimumab [13, 15], hoặc không điều trị [9] giúp đạt chi phí – hiệu quả so với PEM.

Khi so sánh PEM với phác đồ đơn trị của các thuốc sinh học: với ipilimumab đơn trị trên toàn mẫu, PEM đạt chi phí – hiệu quả, cụ thể làm tăng ít nhất 0.96 QALY [17] và nhiều nhất 4.41 QALY [11], ngoài ra cũng giúp tiết kiệm chi phí nhiều nhất lên đến 487,371 USD mỗi năm với ngưỡng chi trả 100,000 USD/QALY [12], các chỉ số ICER dao động từ 10,055 USD/QALY đến 88.547 USD/QALY [12, 14, 16, 17]. Với nivolumab đơn trị trên toàn mẫu, Bregman, B. và cộng sự (2020) cho rằng PEM cho hiệu quả kém hơn và làm gia tăng chi phí 16.364 USD, với kết luận nivolumab vượt trội [13], trong khi đó Wu, B. và cộng sự (2020) cho rằng PEM giúp tăng hiệu quả 2,089 QALY và gia tăng chi phí là 5,091 USD, với kết luận PEM là một lựa chọn đạt chi phí – hiệu quả so với nivolumab [11]. Với interferon liều thấp, chỉ có một nghiên cứu của Bregman, B. và cộng sự (2020) tiến hành trên can thiệp này, với kết quả PEM làm gia tăng hiệu quả và gia tăng chi phí hơn 71,000 USD.

Khi so sánh PEM với các phác đồ phối hợp giữa các thuốc sinh học: với nivolumab + ipilimumab (Nivlpi) trên toàn mẫu, Nivlpi giúp

gia tăng hiệu quả 2,66 QALY, tiết kiệm chi phí 168,159 USD, với chỉ số ICER 127,143 USD/QALY [11], ngoài ra, Nivlpi cũng được cho rằng đạt chi phí – hiệu quả khi so với PEM dùng trong 24 tháng với ICER 69,276 USD/QALY, và vượt trội khi so với PEM dùng trong giai đoạn tiến triển [15]. Với các phác đồ phối hợp trên bệnh nhân nhóm BRAF+, bao gồm: các phối hợp có xuất hiện chất ức chế BRAF và MEK (dabrafenib + trametinib) có hay không có PEM, các phối hợp giữa PEM và Nivlpi, hoặc giữa nivolumab và Nivlpi, kết quả cho rằng PEM đều vượt trội, với các ngưỡng chi trả 50,000, 100,000 và 150,000 USD/QALY [11].

Bên cạnh thuốc sinh học, có một nghiên cứu của Loong, H. và cộng sự (2019) quan tâm so sánh PEM với các can thiệp hóa trị, cụ thể là temozolomid (TMZ), dacarbazine (DTIC), phối hợp paclitaxel-carboplatin (PC), kết quả PEM đạt chi phí – hiệu quả với chỉ số ICER lần lượt là 37,261 USD/QALY, 36,758 USD/QALY, 40,768 USD/QALY. Theo đó, PEM giúp gia tăng 2,6 QALY và chi phí tiết kiệm dao động khoảng 40,000 USD khi so với cả 3 can thiệp trên [14].

Ngoài các can thiệp so sánh, có 4 nghiên cứu so sánh PEM và các phương pháp không dùng thuốc, bao gồm phương pháp quan sát hạch (không điều trị) và hoàn thành giải phẫu hạch bạch huyết (CLND). Khi so sánh với không điều trị, có 2/3 nghiên cứu cho rằng PEM đạt chi phí – hiệu quả trên toàn mẫu và vượt trội trên bệnh nhân nhóm BRAF+ [10, 12], một nghiên cứu của Standage, H. và cộng sự (2020) cho rằng PEM và CLND-PEM không đạt chi phí – hiệu quả do giá thành PEM cao và CLND làm giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [9]. Theo đó, nếu giảm chi phí xuống dưới 14,404 USD/bệnh nhân, PEM sẽ đạt chi phí – hiệu quả [9].

Bảng 3. Kết quả chi phí - hiệu quả của các phương pháp điều trị

Tác giả (năm nghiên cứu)	Can thiệp nghiên cứu	Chênh lệch hiệu quả (QALY)	Chênh lệch chi phí (USD 2020)	ICER/QALY	ICER/QALY (USD 2020)	WTP/QALY (năm nghiên cứu)	Kết luận
Standage, H. và cộng sự (2020) [9]	PEM với OBS	0.104	124,608 (126,145)	1,197 USD	1,212	100.000 USD	Không đạt chi phí – hiệu quả
Wurcel, V. và cộng sự (2020) [10]	PEM với OBS	2.95	730,878	3,428 USD		29,935 USD	Đạt chi phí – hiệu quả

Tác giả (năm nghiên cứu)	Can thiệp nghiên cứu	Chênh lệch hiệu quả (QALY)	Chênh lệch chi phí (USD 2020)	ICER/QALY	ICER/QALY (USD 2020)	WTP/QALY (năm nghiên cứu)	Kết luận	
Wu, B. và cộng sự (2020) [11]	Toàn mẫu	PEM với Niv	2,089	5,029 (5,091)	8,593 USD	8,699	Đạt chi phí – hiệu quả	
		PEM với Ipi	4,409	-30,201 (-30,574)	Vượt trội		Vượt trội	
		PEM với Niv/Ipi	-2,663	-166,110 (-168,159)	125.593 USD	127.143	Không đạt chi phí – hiệu quả	
	Nhóm BRAF+	PEM với PEM-DT	2,067	-179,000 (-181,208)	Vượt trội		150,000 USD	Vượt trội
		PEM với Niv-DT	0.946	-204,704 (-207.230)	Vượt trội			
		PEM với Niv/Ipi-PEM	1,096	-42,614 (-43,140)	Vượt trội			
	PEM với Niv/Ipi-Niv	-0.013	-68,318 (-69,161)	Vượt trội				
Bensimon, A.G. và cộng sự (2020) [12]	Toàn mẫu	PEM với Ipi	2.15	-481,431 (-487,371)	Vượt trội		Vượt trội	
		PEM với OBS	3.29	49,868 (50,483)	15,155 USD	15,342	Đạt chi phí – hiệu quả	
	Nhóm BRAF+	PEM với DT	0.92	-62,776 (-63,551)	Vượt trội		100.000 USD	Vượt trội
		PEM với OBS	3.1	-11,250 (-11,389)	Vượt trội			
Bregman, B. và cộng sự (2020) [13]	PEM với OBS		1.35	69,122 (79,136)	51,201 EUR	58,618	Đạt chi phí – hiệu quả	
	PEM với Interferon liều thấp		1.12	62,461 (71,510)	55,769 EUR	63.848	Không đạt chi phí – hiệu quả	
	PEM với Niv		-0.15	14,293 (16,364)	Bị vượt trội		Bị vượt trội	

Ghi chú: ICER (Incremental cost - effectiveness ratio) - Chỉ số gia tăng chi phí hiệu quả, QALY (Quality – adjusted life – years gained) - Số năm sống được điều chỉnh bởi chất lượng sống,

PEM: Pembrolizumab, CLND (completion lymph node dissection) - Hoàn thành giải phẫu hạch bạch huyết, OBS (nodal observation) – Quan sát hạch (không điều trị), Niv: Nivolumab, Ipi: Ipilimumab, NivIpi: phác đồ phối hợp nivolumab và ipilimumab, DT: dabrafenib +trametinib, PC (paclitaxel-carboplatin combination) - Phối hợp paclitaxel-carboplatin, TMZ: Temozolomid, DTIC: Dacarbazine.

4. BÀN LUẬN

Bài tổng quan đã tổng hợp các kết quả đánh giá đã được công bố về chi phí hiệu quả của PEM trong điều trị ung thư hắc tố, được thực hiện từ năm 2017 đến năm 2020. Nghiên cứu đã tiến hành tìm kiếm dữ liệu bằng phương pháp tổng quan hệ thống với câu lệnh và từ khóa chặt chẽ trên các nguồn dữ liệu đáng tin cậy bao gồm Pubmed, Cochrane và Embase. Kết quả tìm kiếm cho thấy từ 131 kết quả tìm kiếm, có 9 nghiên cứu thỏa tiêu chí được lựa chọn để tổng hợp, phân tích và đánh giá. Hầu hết các nghiên cứu đều được đánh giá trong thời gian dài hạn dựa trên mô hình và quan điểm đa dạng. Các nghiên cứu được đưa vào tổng quan có đối tượng bệnh nhân phần lớn từ các quốc gia phát triển và có điểm chung là sử dụng chi phí trực tiếp y tế để đánh giá chi phí – hiệu quả. Tất cả nghiên cứu đều đạt mức điểm chất lượng cao trên thang điểm CHEERS, với số điểm từ 20-21 điểm, tuy nhiên có điểm chung là đều không trình bày phương pháp đo lường và lượng giá hiệu quả dựa trên mức độ ưa chuộng của can thiệp và đều không nêu ra sự khác biệt hay tính không đồng nhất trong nghiên cứu.

Dựa trên kết quả tổng quan, PEM đã chứng minh việc đạt chi phí – hiệu quả trên tất cả đối tượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu khi được so sánh với ipilimumab đơn trị [12, 14, 16, 17] và hóa trị liệu (PC, TMZ, DTIC) [14]; đặc biệt trên nhóm bệnh nhân BRAF+, PEM đều đạt chi phí – hiệu quả hoặc vượt trội so với các phối hợp có chất ức chế BRAF và MEK (dabrafenib +trametinib), hoặc phối hợp giữa PEM, nivolumab và nivolumab + ipilimumab [11]. Điều này đưa đến một đề xuất về việc lựa chọn phác đồ đầu tay cho bệnh nhân nhóm BRAF+ nên là PEM thay vì các chất ức chế BRAF và MEK nêu trên [11]. Trong khi đó, khi so sánh với phối hợp nivolumab + ipilimumab, PEM đều không đạt chi phí –

hiệu quả [11, 15].

Có sự khác biệt khi kết luận về chi phí – hiệu quả của PEM so với phương pháp không điều trị. Cụ thể, có 2/3 nghiên cứu cho rằng PEM đạt chi phí – hiệu quả trên toàn mẫu và vượt trội trên bệnh nhân nhóm BRAF+ [10, 12], một nghiên cứu của Standage, H. và cộng sự (2020) cho rằng PEM không đạt chi phí – hiệu quả [9]. Sự khác biệt về kết luận này có thể chủ yếu do khoảng thời gian nghiên cứu khác nhau giữa các nghiên cứu, vì việc sử dụng PEM hay bất kỳ thuốc nào cũng cần thời gian lâu dài để theo dõi hiệu quả trên bệnh nhân. Cụ thể, Standage, H. đưa ra khoảng thời gian nghiên cứu là 5 năm, thấp hơn nhiều so với Wurcel, V. là 46 năm và Bensimon, A.G. là trọn đời, do đó có thể thấy trong kết quả của Standage, H., PEM dù giúp gia tăng hiệu quả nhưng không đáng kể (dưới 1 QALY), trong khi chi phí tăng trên 120, 000 USD. Ngược lại, nghiên cứu của Wurcel, V. và Bensimon, A.G. cho kết quả PEM giúp gia tăng từ 1-3 QALY, nên có thể dù chi phí có gia tăng thì PEM vẫn được xem là đạt chi phí – hiệu quả so với không điều trị.

Nghiên cứu không tìm thấy mối liên hệ giữa sự khác biệt trong kết quả chi phí-hiệu quả của các nghiên cứu và khu vực địa lý xuất xứ, mặc dù hầu hết các nghiên cứu được thực hiện ở các nước có thu nhập trung bình đến cao. Tất cả các nghiên cứu được đánh giá về chất lượng khoa học dựa trên bảng kiểm CHEERS và tương đối đồng đều, dao động từ 83.3% đến 87.5% so với tổng điểm yêu cầu.

Giống như tất cả các bài đánh giá có hệ thống, bài tổng quan cũng có một số hạn chế nhất định. Những hạn chế vốn có trong tổng quan này có thể đã dẫn đến một số nghiên cứu bị bỏ sót trong các tìm kiếm tài liệu do giới hạn về ngôn ngữ hay do giới hạn

về cơ sở dữ liệu. Tuy nhiên, hiện vẫn chưa có bài nghiên cứu tổng quan hệ thống nào về chi phí - hiệu quả của PEM trong điều trị ung thư hắc tố được thực hiện trên thế giới, vì vậy có thể xem đây là bài đầu tiên được thực hiện liên quan đến chủ đề này.

Từ kết quả của 9 nghiên cứu cho thấy, PEM vẫn đang là một lựa chọn được quan tâm và cân nhắc nhiều ở các quốc gia đặc biệt là các nước đang phát triển vì các vấn đề liên quan giá thành thuốc và hiệu quả mang lại. Điều này cũng đặt ra vấn đề về tính cấp bách trong việc khuyến khích thực hiện những nghiên cứu tương tự các quốc gia đang phát triển, để nhằm có thêm các bằng chứng hỗ trợ các quyết định sử dụng thuốc phù hợp hơn trên lâm sàng cho người bệnh ung thư hắc tố.

5. KẾT LUẬN

Tổng quan các nghiên cứu phân tích chi phí - hiệu quả của PEM trong điều trị ung thư hắc tố da đã tổng hợp 9 nghiên cứu đều ở các quốc gia phát triển, cho kết quả tương đối đồng thuận về tính chi phí - hiệu quả của PEM so với phác đồ hóa trị khác khi sử dụng đơn trị liệu hoặc phối hợp với hóa trị, hoặc so với các phác đồ có chất ức chế BRAF và MEK trên bệnh nhân nhóm BRAF+. Tuy nhiên, bài tổng quan cũng ghi nhận những kết luận trái chiều về tính chi phí - hiệu quả của PEM so với các thuốc sinh học khác như nivolumab, hoặc với phương pháp không điều trị. Vì vậy, các nghiên cứu đánh giá chi phí - hiệu quả của PEM so với các thuốc sinh học cần được khuyến khích thực hiện trong tương lai, đặc biệt ở các quốc gia đang phát triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] National Cancer Institute, "Cancer Facts & Figures 2020", *CA Cancer J Clin*, 1–76, 2020

[3] Atkins, M. B., et al., "High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update", *The cancer journal from Scientific American*, 6(1), S11–S14, 2000.

[4] Schuchter L. M., et al., "Adjuvant Melanoma Therapy - Head-Spinning Progress", *The New England journal of medicine*, 377(19), 1888–1890, 2017.

[5] Coit, D. G., et al., "Melanoma, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology", *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 14(4), 450–473, 2016.

[6] Robert, C., et al., "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma", *The New England journal of medicine*, 372(26), 2521–2532, 2015.

[7] Eggermont, A., et al., "Adjuvant

Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma", *The New England journal of medicine*, 378(19), 1789–1801, 2018.

[8] Wang, J., et al., "Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States", *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 23(2), 184–194, 2017.

[9] Standage H., et al., "What is the Cost-Effective Treatment for Melanoma Patients with a Positive Sentinel Node?", *Annals of surgical oncology*, 28(5), 2913–2922, 2021.

[10] Wurcel V., et al., "Cost-Effectiveness of pembrolizumab for the Adjuvant Treatment of Melanoma Patients with Lymph Node Involvement Who Have Undergone Complete Resection in Argentina", *Oncology and therapy*, 9(1), 167–185, 2021.

[11] Wu B., et al. (2020), "Frontline BRAF Testing-Guided Treatment for Advanced Melanoma in the Era of Immunotherapies: A

Cost-Utility Analysis Based on Long-term Survival Data”, *JAMA dermatology*, 156(11), 1177–1184, 2020.

[12] Bensimon A. G., et al., “An Economic Evaluation of pembrolizumab Versus Other Adjuvant Treatment Strategies for Resected High-Risk Stage III Melanoma in the USA”, *Clinical drug investigation*, 40(7), 629–643, 2020.

[13] Bregman B., et al., “Cost-Utility Analysis of Nivolumab in Adjuvant Treatment of Melanoma in France”, *Dermatology and therapy*, 10(6), 1331–1343, 2020.

[14] Loong H. H., et al., “Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab compared to standard of care as first line treatment for patients with advanced melanoma in Hong Kong”, *Cost effectiveness and resource*

allocation: C/E, 18, 2, 2020.

[15] Quon P. L., et al., “Economic Evaluation of Nivolumab Plus Ipilimumab Combination as First-Line Treatment for Patients with Advanced Melanoma in Canada”, *PharmacoEconomics - open*, 3(3), 321–331, 2019.

[16] Miguel L. S., et al., “Cost Effectiveness of pembrolizumab for Advanced Melanoma Treatment in Portugal”, *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 20(8), 1065–1073, 2017.

[17] Wang J., et al., “Cost-Effectiveness of pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States”, *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 23(2), 184–194, 2017.

Overview of research analysis of cost – effectiveness of Pembrolizumab for cancer treatment

Pham Minh Tam, Nguyen Ngoc Mai Truc
and Nguyen Thi Thu Thuy

ABSTRACT

Background: Pembrolizumab (PEM) has been shown to be more effective than other primary and adjuvant therapies in the treatment of melanoma. However, at present no cost-effectiveness review of PEM in this disease has been performed. Objectives: A systematic review of studies evaluating the cost-effectiveness of PEM in the treatment of melanoma. Materials and method: The systematic review was performed according to PRISMA guidelines on 3 databases Pubmed, Cochrane and Embase. The CHEERS checklist was used to evaluate the quality of the studies. Data on characteristics, studies results are extracted, aggregated and ICER converted to USD 2020. Results: With 9 studies selected for synthesis and analysis, the review results showed that PEM achieved cost-effectiveness with ipilimumab, there were 2 studies that gave mixed results when compared with nivolumab. PEM did not achieve cost-effectiveness with the combination of nivolumab + ipilimumab (Nivlpi) in the whole sample, but was superior in patients in the BRAF + group. At the same time, PEM was also cost-effective/outcompetent compared to no treatment in the whole sample and in patients in the BRAF+ group. Conclusion: The studies are relatively in agreement on the cost-effectiveness of PEM compared with other comparable interventions

in the treatment of melanoma. Cost-effectiveness analysis should be encouraged in the future, especially in developing countries.

Keywords: *cost-effectiveness, pembrolizumab, melanoma, review*

Received: 15/05/2023

Revised: 22/05/2023

Accepted for publication: 22/05/2023