



中国医院药学杂志

Chinese Journal of Hospital Pharmacy

ISSN 1001-5213, CN 42-1204/R

《中国医院药学杂志》网络首发论文

题目：曲美替尼联合达拉非尼对比维莫非尼治疗伴有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的成本-效用分析

作者：周晓莺，孙国君

收稿日期：2022-03-01

网络首发日期：2022-07-13

引用格式：周晓莺，孙国君. 曲美替尼联合达拉非尼对比维莫非尼治疗伴有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的成本-效用分析[J/OL]. 中国医院药学杂志.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20220712.1741.006.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

曲美替尼联合达拉非尼对比维莫非尼治疗伴有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的成本-效用分析

周晓莺, 孙国君

(浙江工业大学, 浙江 湖州 313200)

*通信作者 孙国君, 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 药事管理与药物经济学

摘要 目的: 对曲美替尼联合达拉非尼对比维莫非尼一线治疗伴有 BRAF V600 突变的不可切除或转移性黑色素瘤进行药物经济学评价, 为我国医疗卫生决策提供参考。方法: 从卫生体系角度出发, 结合 Combi-v 研究和针对东亚人群进行的临床试验中的患者生存数据, 建立马尔可夫模型模拟伴有 BRAF V600 突变的不可切除或转移性黑色素瘤患者 10 年的疾病进展情况, 模型循环周期为 1 个月, 贴现率为 5%, 收集成本为直接医疗成本。采用单因素敏感性分析和概率敏感性分析对基础分析结果的稳健性进行验证。结果: 达拉非尼和曲美替尼联合疗法与维莫非尼单药疗法的增量-成本效用比 (ICUR) 为 22117.06 元/质量调整生命年 (QALY)。敏感性分析表明基础分析结果可靠。结论: 在意愿支付阈值 (WTP) 为一倍中国人均 GDP 时, 达拉非尼联合曲美替尼治疗伴有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤患者十分具有经济性。

关键词 曲美替尼; 达拉非尼; 维莫非尼; 黑色素瘤; 成本-效用分析

中图分类号 R739.5; R956

文献标志码 A

Cost-utility analysis of trametinib plus dabrafenib versus vemurafenib in metastatic melanoma with BRAF V600 mutation

ZHOU Xiao-ying, SUN Guo-jun

(Zhejiang University of Technology, Zhejiang Huzhou 313200, China)

Abstract **OBJECTIVE** To evaluate the economics of trametinib combined with dabrafenib versus vemurafenib in the first-line treatment of unresectable or metastatic melanoma patients with BRAF V600 mutation, and to provide evidence-based basis for medical and health decision-making in China. **METHODS** From the perspective of the health system, a Markov model was developed by using the survival data of patients in the Combi-v study and clinical trials conducted for East Asian populations to simulate 10 years of direct medical cost for patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation, and the model cycle length was 1 month, the discount rate is 5%. At the same time, one-way sensitivity analysis and probability sensitivity analysis were used to verify the robustness of the basic analysis results. **RESULTS** The incremental cost utility ratio (ICUR) of dabrafenib plus trametinib therapy and vemurafenib therapy was ¥22117.06 per quality-adjusted life year (QALY). Sensitivity analysis shows that the basic analysis results are reliable. **CONCLUSION** Under the willingness to pay (WTP) threshold of China's per capita GDP in 2020, it is very economical to treat patients with metastatic melanoma with BRAF V600 mutation with dabrafenib combined with trametinib.

Key words trametinib; dabrafenib; vemurafenib; melanoma; cost-utility analysis

黑色素瘤是一种起源于黑色素细胞的肿瘤, 恶性程度高, 转移率高, 死亡率高, 预后差。据统计, 2020 年全球黑色素瘤新发病例数为 324635 例, 死亡人数为 57043 例^[1]。其中我国每年新增黑色

收稿日期: 2022-03-01

基金项目: 浙江省疫苗供应链安全监管风险要素识别评价及预警研究(编号: 2020C35045)

作者简介: 周晓莺, 女, 硕士在读, 研究方向: 药物经济学

网络首发时间: 2022-07-13 14:47:02 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20220712.1741.006.html>

瘤病例数约 6700 例,死亡人数高达 3200 例^[2-3]。早期黑色素瘤可通过手术切除治疗,但因为生长位置的差异及普及程度的不均化等因素导致亚洲黑色素瘤人群在确诊时多为中晚期,其 5 年生存率仅为 5%~10%^[4-5]。

大多数的黑色素瘤患者存在 MAPK 信号通路中 BRAF 基因的突变,常伴有 BRAF 和 MEK 等靶点的激活^[6-7],因此靶向治疗是治疗伴随 BRAF 突变的转移性黑色素瘤的重要策略之一^[8]。维莫非尼是一种有效的 BRAF 抑制剂,根据 Si L 等人^[9]进行的维莫非尼治疗 BRAF V600 突变阳性的无法切除或转移性黑色素瘤的 I 期临床研究结果,维莫非尼在中国患者中的药动学、安全性和有效性与在高加索人群中观察到的基本一致,有效提高患者的总存活期(OS)和无进展生存期(PFS),但有 50% 的患者会出现继发性耐药^[10-11],在接受治疗的第 6~8 个月出现疾病进展(PD)。MEK 是 BRAF 的下游蛋白,BRAF 抑制剂联合 MEK 抑制剂可以延缓耐药、减少不良反应^[12-14],达拉非尼为 BRAF 抑制剂,曲美替尼为 MEK 抑制剂。Combi-v 是一项随机、双盲的 III 期临床试验,该试验将达拉非尼联合曲美替尼与维莫非尼治疗黑色素瘤的疗效进行了比较^[15],在有 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤患者中,该研究表明联合疗法(中位 PFS 为 11.4 个月,中位 OS 未达)与维莫非尼单药治疗(中位 PFS 为 7.3 个月,中位 OS 为 17.2 个月)相比,PFS 和 OS 均有显著改善($P<0.05$, $P<0.05$),且安全可控。一项基于东亚人群进行的 IIa 期临床研究证实曲美替尼联合达拉非尼在治疗 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的临床疗效上,无明显的人种差异^[16]。

联合疗法虽具有良好的疗效和安全性,但价格昂贵,因此有必要探索联合疗法为黑色素瘤患者带来的生存获益与花费的成本是否具有经济性。鉴于此,本研究从我国卫生体系角度出发,在 Combi-v 试验的基础上,结合针对东亚人群的临床数据,建立 Markov 模型,通过成本-效用分析对这 2 种疗法的经济性进行比较,为治疗该疾病的临床用药和相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究关注的是携带 BRAF V600 突变的转移性黑色素瘤的人群,在寻找临床资料时,由于 Combi-v 研究的人群和干预方案符合本研究的需求,所以选择该研究作为临床资料。Combi-v 中研究人群为年龄 ≥ 18 岁,经病理学诊断为 IIIC 期无法切除或 IV 期转移性黑色素瘤患者,基因检测存在 BRAF V600E 或 V600K 突变^[15]。

1.2 治疗方案

携带 BRAF V600 基因突变的不可切除或转移性的黑色素瘤患者以 1:1 的比例随机分为达拉非尼联合曲美替尼治疗组和维莫非尼单药治疗组。联合治疗组患者口服达拉非尼 150mg, bid; 口服曲美替尼 2mg, qd。单药治疗组患者口服维莫非尼 960mg, bid^[15-16]。

1.3 模型结构

应用 TreeAge Pro2011 建立马尔可夫模型。马尔可夫模型包括无进展生存期(PFS)、疾病进展(PD)和死亡(Death)3 种相互排斥的健康状态,见图 1。模型的循环周期为 1 个月,根据本模型模拟显示,10 年后 2 组患者的累计死亡率达到 99%以上,因此研究时限设为 10 年。根据《中国药物经济学评价指南(2020)》^[17]推荐,采取 5% 的贴现率对成本和健康产出进行贴现;意愿支付阈值(WTP)设置为 1 倍人均 GDP,根据中国统计局数据统计,2020 年我国人均 GDP 为 72 447.00 元,即 WTP 阈值为 72 447.00 元/QALY。

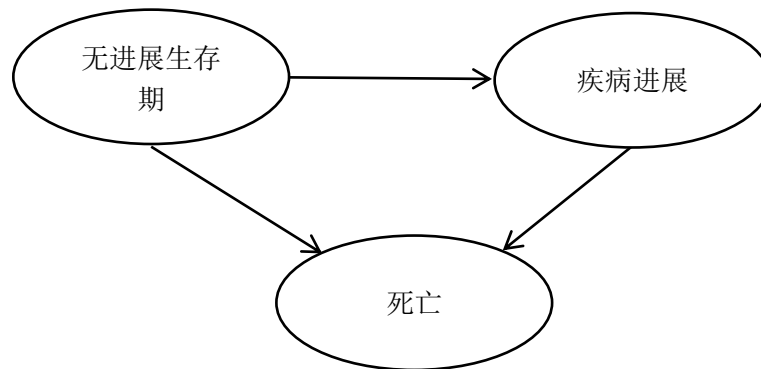


图 1.Markov 的状态转换模型
Fig 1 Markov's state transition model

1.4 模型参数

1.4.1 临床数据

结合 Combi-v 试验中患者的相关临床数据, 利用 Getdata Graph Digitizer、R Studio 软件重构患者个体数据, 并对生存曲线进行参数拟合。本研究对 2 组患者的 PFS 曲线和 OS 曲线均采用 weibull 分布进行拟合, 再代入生存函数公式计算各状态之间的转移概率^[18-20]。weibull 分布参数详见表 1。

表1生存曲线的weibull分布参数
Tab 1 The weibull distribution parameters of survival curve

生存曲线	λ	γ
达拉非尼联合曲美替尼 PFS 曲线	0.0231	1.3733
达拉非尼联合曲美替尼 OS 曲线	0.0044	1.6836
维莫非尼 PFS 曲线	0.0368	1.4429
维莫非尼 OS 曲线	0.0089	1.5422

1.4.2 成本和效用

本研究是站在我国卫生体系的角度, 因此模型仅纳入直接医疗成本, 包括药品费用、诊断黑色素瘤所需检查的一次性费用、在 PFS 和 PD 状态中的检验费用和不良反应管理费用。维莫非尼、曲美替尼以及达拉非尼的价格来源于药智网 2021 年公布价格, 维莫非尼 (0.24g) 的价格为 5022.64 元, 曲美替尼 (2mg) 为 11085.00 元, 达拉非尼 (75mg) 为 11085.60 元。检验费用来源于公共医疗机构, 包括心电图、眼科评估、血常规、全身皮肤检查、磁共振成像等。本研究仅纳入 3 级及以上不良反应, 联合疗法的不良反应来源于针对东亚人群开展的 IIa 期临床试验, 包括发热、白细胞减少、高血糖症、嗜中性白血球减少症; 单药疗法不良反应来源于 Combi-v 研究, 包括高血压、关节痛、皮疹等。根据专家给出的本土治疗方案, 采用浙江省某三甲医院公示的相关治疗的价格计算治疗不良反应的管理成本。

本研究中患者处于 PFS、PD 状态的效用值来源于已发表的文献, 联合治疗组和单药治疗组患者处于 PFS 状态的效用值分别为 0.823, 0.688, PD 状态的为 0.811, 0.665^[21-22]。

1.5 敏感性分析

本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析以考虑模型中输入的所有参数的不确定性。单因素敏感性分析中各因素的取值范围如表 2 所示。在概率敏感性分析中, 按照表 2 中各参数的分布进行 1000 次蒙特卡洛模拟。

表 2 Markov模型参数
Tab 2 The parameters of Markov model

参数	均值	范围		分布	来源
		下限	上限		
联合治疗组					
达拉非尼（75mg）	10346.6	7759.9	12933.2	gamma	药智网数据
曲美替尼（2mg）	10346.0	7759.5	12932.5	gamma	药智网数据
管理不良反应成本/元	79.36	63.50	95.23	gamma	[16]
患者处于 PD 状态的成本/元	2519.4	2015.5	3023.3	gamma	
肿瘤评估的成本/元	30.4	24.3	36.5	gamma	
检查成本/元	145.2	116.1	174.2	gamma	
PFS 效用	0.823	0.62	1.03	beta	[21,22]
PD 效用	0.811	0.61	1.01	beta	[21,22]
单药治疗组					
维莫非尼（240mg）	20090.6	15067.9	25113.2	gamma	药智网数据
管理不良反应成本/元	165.90	132.72	199.08	gamma	[16]
患者处于 PD 状态的成本/元	2476.7	1981.3	2972.0	gamma	
肿瘤评估的成本/元	30.4	24.3	36.5	gamma	
检查成本/元	145.2	116.1	174.2	gamma	
PFS 效用	0.688	0.52	0.86	beta	[21,22]
PD 效用	0.665	0.50	0.83	beta	[21,22]

2 结果

2.1 基础分析

本研究建立了马尔可夫模型，模拟时限为 10 年。基础分析结果如表 3 所示，单药治疗组可获得 13.05 QALYs，总成本为 223 012.08 元；联合治疗组可获得 17.92 个 QALYs，总成本为 330 721.46 元；两组比较 ICUR 为 22117.06 元/QALY，小于研究设定的 WTP 阈值，因此联合疗法极具有经济性。

表3 曲美替尼联合达拉非尼对比维莫非尼治疗黑色素瘤的成本-效用基础分析结果
Tab 3 Cost-utility base-case analysis of trametinib plus dabrafenib and vemurafenib as first-line treatment of metastatic BRAF V600-mutated melanoma

组别	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICUR/元·QALY ⁻¹
单药治疗组	223012.08	13.05			
联合治疗组	330721.46	17.92	107709.38	4.87	22117.06

2.2 敏感性分析结果

2.2.1 单因素敏感性分析

本研究对达拉非尼成本、曲美替尼成本、维莫非尼成本、不良反应管理成本、贴现率、2 组患者处于 PFS、PD 状态的效用值等因素进行敏感性分析，结果如图 2 所示。结果显示，联合治疗组处于 PFS 状态时效用、维莫非尼成本、联合治疗组患者处于 PD 状态效用、单药治疗组处于 PD、PFS 状态时效用、达拉非尼成本、曲美替尼成本对基础分析的结果有影响，但无论变量如何变化，ICUR 值均小于 WTP 阈值（72 447.00 元/QALY）。

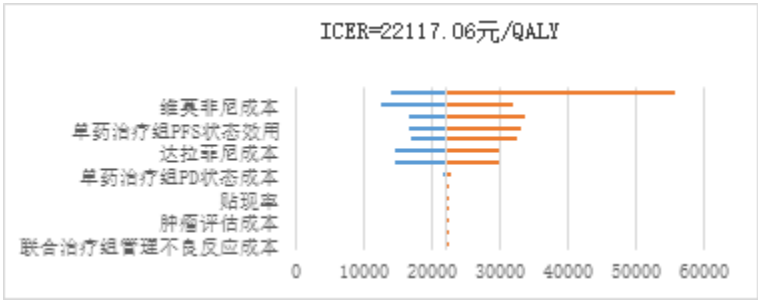


图 2 单因素敏感性分析旋风图
Fig 2 Tornado diagram for one-way sensitivity analysis

2.2.2 概率敏感性分析

概率敏感性分析结果如图 3、图 4 所示。从图 3 成本-效用散点图可以看出，所有的散点均处于阈值线以下，虽然联合疗法的药物成本高于单药疗法，但同时效用增加，疗效更好，不良反应更低，具有经济性。在图 4 的成本-效用可接受曲线中，当 WTP 为 21734.00 元/QALY 时，曲美替尼联合达拉非尼疗法具有经济性的概率为 42.6%，当 WTP=36223.00 元/QALY 时，联合疗法具有经济性的概率为 100%。

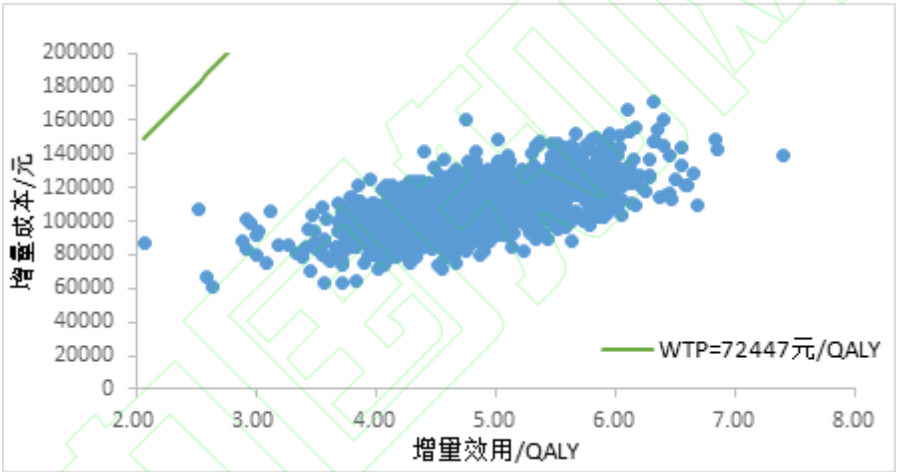


图 3 成本-效用散点图
Fig 3 Cost-utility scatter plot

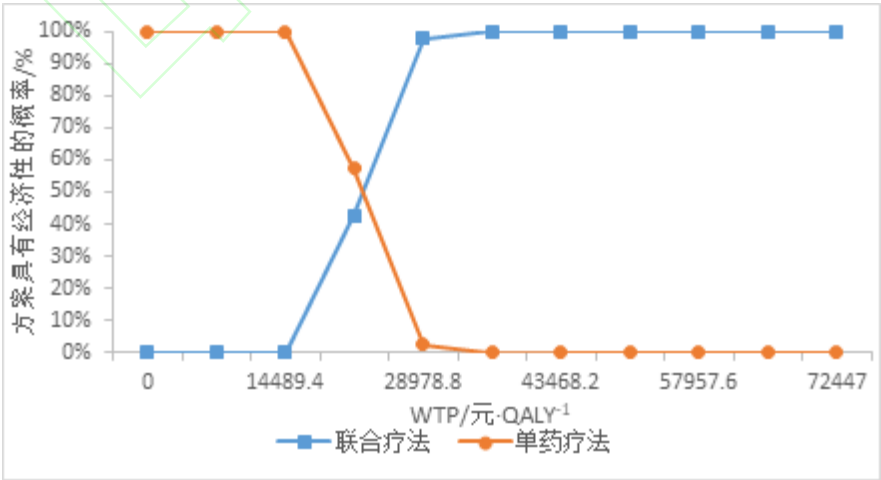


图 4 联合疗法对比单药疗法的成本-效用可接受曲线
Fig 4 Cost-utility acceptability curves of combination therapy versus monotherapy

3 讨论

黑色素瘤在中国相对罕见,但近几年发病率逐渐上升,患者预后较差,I期患者的5年存活率仅为4.6%^[4-5]。最新的中国抗癌协会临床肿瘤学协作中心(CSCO)黑色素瘤临床治疗指南将BRAFi+MEXi双靶方案作为治疗伴有BRAF突变的转移性或不可切除黑色素瘤的I级治疗方案。达拉非尼联合曲美替尼是目前国内唯一获批的BRAFi+MEXi双靶方案,我国已有学者从中国医疗卫生系统的角度,建立了分区生存模型,评估达拉非尼联合曲美替尼与维莫非尼作为BRAF V600突变阳性、无法切除或转移性黑色素瘤患者的一线治疗的成本-效果,但本研究在针对高加索人群的Combi-v临床数据的基础上纳入了基于东亚人群的部分临床数据,对达拉非尼和曲美替尼进行药物经济学评价,分析该治疗方案是否具有经济性,提高了研究结果的准确性,更适合为我国转移性黑色素瘤患者的临床诊疗提供参考。该研究结果表明,和单药疗法相比,联合疗法的ICUR值为22117.06元/QALY,远低于WTP阈值(72447.00元/QALY),表明联合疗法极具有经济性。单因素敏感性分析和概率敏感性分析的结果证明了模型分析结果的可靠性。

本研究有一定的局限性。本研究中维莫非尼临床疗效数据和效用值来源于Combi-v试验,该试验基于高加索人群,可能无法全面、精准的反映亚洲人群的健康偏好,为研究结果带来偏倚。

总之,虽然本文的研究结果显示,曲美替尼联合达拉非尼疗法与维莫非尼单药疗法相比具有经济性,但是无论是联合疗法还是单药疗法,价格都十分高昂,患者的疾病负担较重,还需进一步降价以降低患者疾病负担。

参考文献:

- [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[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Schadendorf D, van Akkooi ACJ, Berking C, et al. Melanoma[J]. Lancet, 2018, 392(10151): 971-984.
- [3] Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2018, 30(01): 1-12. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12.
- [4] Sun LD, Guan ZG, Wei SS, et al. Identification of long non-coding and messenger RNAs differentially expressed between primary and metastatic melanoma[J]. Front Genet, 2019, 10: 292.
- [5] 韩利民, 赵海龙. 转移性黑色素瘤靶向和免疫治疗研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(03): 321-325.
- [6] Mena E, Sanli Y, Marcus C, et al. Precision medicine and PET/computed tomography in melanoma[J]. PET Clin, 2017, 12(4): 449-458.
- [7] Zhou AY, Johnson DB. Combinatorial therapies in melanoma: MAPK inhibitors and beyond[J]. Am J Clin Dermatol, 2018, 19(2): 181-193.
- [8] Shahid K, Khalife M, Dabney R, et al. Immunotherapy and targeted therapy-the new roadmap in cancer treatment[J]. Ann Transl Med. 2019;7(20):595.
- [9] Si L, Zhang XS, Xu Z, et al. Vemurafenib in Chinese patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: an open-label, multicenter phase I study[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 520.
- [10] McArthur GA, Chapman PB, Robert C, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(3): 323-332.
- [11] Chapman PB, Robert C, Larkin J, et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2581-2587.
- [12] Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. dabrafenib: first global approval. Drugs[J]. 2013, 73(12): 1367-1376.
- [13] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9839): 358-365.
- [14] Latimer NR, Abrams KR, Amonkar MM, et al. Adjusting for the Confounding Effects of Treatment Switching-The BREAK-3 Trial: dabrafenib Versus Dacarbazine[J]. Oncologist, 2015, 20(7): 798-805.
- [15] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 30-39.
- [16] Si L, Zhang XS, Shin SJ, et al. Open-label, phase IIa study of dabrafenib plus trametinib in East Asian patients with advanced BRAF V600-mutant cutaneous melanoma[J]. Eur J Cancer, 2020, 135: 31-38.
- [17] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南 2020[M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27-46.
- [18] Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. BMC Med Res Methodol, 2012, 12: 9.
- [19] Djalalov S, Beca J, Ewara EM, et al. A Comparison of different analysis methods for reconstructed survival data to inform cost effectiveness analysis[J]. Pharmacoeconomics, 2019, 37(12): 1525-1536.
- [20] Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial[J]. Pharmacoeconomics, 2014, 32(2): 101-108.
- [21] Gao T, Liu J, Wu J. Cost-Effectiveness analysis of dabrafenib Plus trametinib and vemurafenib as first-Line treatment in patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma in China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(12): 6194.
- [22] Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1389-1398.