

阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼一线治疗慢性淋巴细胞白血病的成本-效用分析^Δ

嵇欣悦^{1,2*}, 王雨菲^{1,2}, 田磊^{1,2#} (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学药物经济学评价研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)15-2016-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.15.14



摘要 目的 评估阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼一线治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的经济性。方法 构建分区生存模型模拟初治CLL患者的10年疾病进程,循环周期为4周,成本和效果的年折现率均为4.5%。系统检索相关临床试验文献,提取各干预方案的生存数据,以RESONATE-2试验的伊布替尼组为锚定组,通过锚定间接比较法获取阿可替尼组和泽布替尼组相对于伊布替尼组的疗效参数,结合锚定组生存数据构建各干预方案的无进展生存期和总生存期生存曲线。以质量调整生命年(QALY)为模型产出指标计算增量成本-效果比和增量净货币效益(INMB),将意愿支付(WTP)阈值设定为2倍2025年中国人均国内生产总值,即199 330元/QALY,比较3种方案的经济性。采用单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析验证基础分析结果的稳健性。结果 基础分析结果显示,与伊布替尼组相比,阿可替尼组和泽布替尼组方案均表现出成本节约和健康获益优势;阿可替尼组方案的INMB为149 361.37元,泽布替尼组为194 783.94元,两者在经济性上均具有绝对优势。单因素敏感性分析结果显示,药品价格、不同治疗方案间的风险比和效用值为主要影响因素。概率敏感性分析表明,当WTP阈值低于450 000元/QALY时,阿可替尼组和泽布替尼组方案具有经济性的概率始终高于伊布替尼组。情境分析结果显示,在采用不同锚定组、高危患者队列数据及20年研究时限等假设下,阿可替尼组和泽布替尼组方案相较于伊布替尼组仍具有经济性。结论 泽布替尼和阿可替尼相比于伊布替尼一线治疗CLL更具有经济性,且泽布替尼的经济性优势更为显著。

关键词 阿可替尼;泽布替尼;伊布替尼;布鲁酪氨酸酶抑制剂;慢性淋巴细胞白血病;药物经济学评价;分区生存模型;成本-效用分析

Cost-utility analysis of acalabrutinib, zanubrutinib, and ibrutinib as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia

Ji Xinyue^{1,2}, WANG Yufei^{1,2}, TIAN Lei^{1,2} (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Center of Pharmacoeconomic Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the cost-effectiveness of acalabrutinib, zanubrutinib, and ibrutinib as first-line treatments for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). **METHODS** A partitioned survival model was developed to simulate the 10-year disease progression of treatment-naïve CLL patients. The model used a 4-week cycle length, and an annual discount rate of 4.5% was applied to both costs and health outcomes. Relevant clinical trial literature was systematically reviewed, and survival data for each treatment strategy were extracted. Using the ibrutinib arm from the RESONATE-2 trial as the anchor arm, an anchored indirect comparison approach was performed to estimate the relative treatment effects of acalabrutinib group and zanubrutinib group versus ibrutinib group. Survival curves for progression-free survival and overall survival for each treatment strategy were generated by combining the relative efficacy estimates with the survival data from the anchor arm. Quality-adjusted life year (QALY) were used as the model outcome measure. The incremental cost-effectiveness ratio and incremental net monetary benefit (INMB) were calculated to assess the economic value of the three treatment regimens. The willingness-to-pay (WTP) threshold was set at twice the 2025 per capita gross domestic product of China, corresponding to 199 330 yuan/QALY. One-way sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis, and scenario analyses were conducted to evaluate the robustness of the base-case results. **RESULTS** In the base-case analysis, compared with ibrutinib group, both acalabrutinib group and zanubrutinib group demonstrated cost-saving and health-improving advantages. The INMBs were 149 361.37 yuan for acalabrutinib group and 194 783.94 yuan for zanubrutinib group, indicating that both strategies were dominant over ibrutinib. One-way sensitivity analysis showed that drug prices, hazard ratios between treatment strategies, and utility values were the major factors influencing the results. Probabilistic sensitivity analysis demonstrated that when the WTP threshold was below 450 000 yuan/QALY,

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.72274217)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药物经济学评价。E-mail: jxy01162222@126.com

通信作者 副教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学评价、卫生政策。E-mail: cputianlei@163.com

acalabrutinib group and zanubrutinib group regimens consistently had higher probabilities of being cost-effective than ibrutinib group. Scenario analyses showed that acalabrutinib group and zanubrutinib group remained cost-effective compared with ibrutinib group under alternative assumptions, including different anchor arms, high-risk patient cohorts, and an extended 20-year time horizon. **CONCLUSIONS** Compared with ibrutinib, zanubrutinib and acalabrutinib can provide greater economic value as first-line treatments for CLL, with zanubrutinib demonstrating a more pronounced cost-effectiveness advantage.

KEYWORDS acalabrutinib; zanubrutinib; ibrutinib; Bruton's tyrosine kinase inhibitor; chronic lymphocytic leukemia; pharmacoeconomic evaluation; partitioned survival model; cost-utility analysis

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是一种主要发生于中老年人群的成熟B淋巴细胞克隆增殖性肿瘤。近20年来,CLL的全球发病率与死亡率均呈上升趋势^[1]。该疾病常见于西方国家,其发病率较我国高10~20倍^[2]。然而,随着人口老龄化加剧及诊断水平的提升,东亚地区尤其我国CLL的发病率近年增长显著,且发病年龄趋于年轻化^[3]。

对于需要治疗的中晚期CLL患者,氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗、苯达莫司汀+利妥昔单抗(bendamustine plus rituximab, BR)和苯丁酸氮芥+奥妥珠单抗(chlorambucil plus obinutuzumab, ClbO)等化学免疫治疗方案曾长期作为一线标准治疗方案。然而,上述方案普遍存在骨髓抑制、感染风险增加及总体耐受性较差等问题,中老年及伴有合并症患者往往难以长期耐受。随着小分子靶向药物的研发进展,CLL治疗逐渐步入以信号通路抑制为基础的靶向治疗时代。

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi)是一类靶向抑制B细胞受体信号通路的小分子药物,通过阻断B细胞增殖和存活信号发挥抗肿瘤作用。多项随机对照试验证明,BTKi可显著改善患者生存获益情况,已被美国国家综合癌症网络(NCCN)指南、《中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南2025》等推荐用于CLL的一线治疗^[4-5]。目前,多种BTKi已在我国获批用于CLL的一线治疗,包括阿可替尼、泽布替尼、奥布替尼及伊布替尼。尽管上述药物已陆续通过谈判纳入国家医保目录,但CLL的长期持续治疗模式仍使患者面临较高的经济负担;同时,不同BTKi在疗效、安全性等方面存在一定差异,这可能导致治疗成本、医疗资源消耗及健康产出不同,从而影响其成本-效果表现。因此,有必要开展药物经济学评价,进一步优化医疗资源配置。由于目前奥布替尼尚缺乏公开发表的随机对照试验长期生存数据,无法满足疗效参数估计的需要,因此本研究将基于中国卫生体系视角,评估阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼一线治疗CLL的经济性,以期为临床合理用药、医保支付等决策提供一定的循证依据。

1 资料与方法

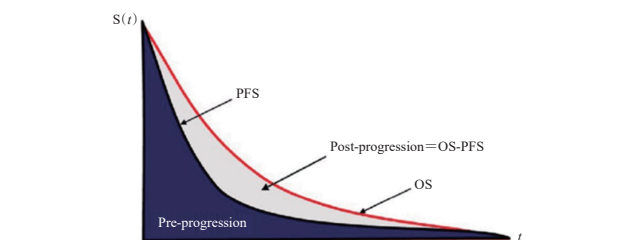
1.1 目标人群与干预方案

本研究的目标人群为具有治疗指征的中晚期初治CLL患者。本研究比较的是阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼3种一线干预方案:(1)方案一——阿可替尼100 mg口服,每日2次;(2)方案二——泽布替尼160 mg口

服,每日2次;(3)方案三——伊布替尼420 mg口服,每日1次。以上3种方案均以4周为1个疗程,持续治疗至疾病进展(progressive disease, PD)、不可耐受或死亡。患者发生PD后应接受二线治疗或最佳支持治疗(best supportive care, BSC),其中二线治疗方案包括靶向治疗(维奈克拉)、化学免疫治疗(BR)、免疫治疗(奥妥珠单抗)和化疗(苯丁酸氮芥)^[6],BSC主要包括输血、抗感染治疗、症状控制、营养支持及常规随访监测等支持性医疗措施。

1.2 模型结构

本研究构建了包含无进展生存(progression-free survival, PFS)、PD和死亡3个健康状态的分区生存模型,以模拟疾病的长期转归(图1)。假设所有患者自PFS状态进入并接受治疗,设定循环周期为4周;考虑到不同BTKi治疗方案间的长期疗效差异在10年后趋于稳定,且进一步延长模拟时限将增加生存数据外推的不确定性,本研究将模拟时限设定为10年。患者发生PD后,将接受二线治疗或BSC。模型产出指标为各方案的总成本、质量调整生命年(quality-adjusted life year, QALY)、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)和增量净货币效益(incremental net monetary benefit, INMB)。



$S(t)$: 生存率; Pre-progression: 进展前; Post-progression: 进展后; OS: 总生存。

图1 模型结构示意图

1.3 模型参数

1.3.1 疗效参数

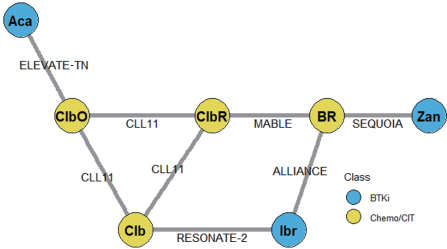
由于阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼之间尚无“头对头”比较的临床试验,因此本研究采用间接比较法估计相对疗效参数。系统检索PubMed、Embase和Cochrane数据库中一线治疗CLL的相关随机对照试验文献,检索时间为建库至2025年9月29日。对于同一项临床试验的多篇研究,采用最新随访数据。经过严格筛选,最终纳入6项临床试验,分别为ELEVATE-TN、SEQUOIA、RESONATE-2、ALLIANCE、MABLE和CLL11,其基本特征见表1。

表1 纳入试验的基本特征

试验名称	试验编号	研究设计	干预方案	对照方案	PFS期		OS期	
					中位值(干预组/对照组)/月	HR(95%CI)	中位值(干预组/对照组)/月	HR(95%CI)
ELEVATE-TN ^[6-8]	NCT02475681	Ⅲ期随机多中心、开放标签试验	阿可替尼(n=179)	CibO(n=177)	NR/27.8	0.24(0.17,0.32)	NR/NR	0.89(0.58,1.35)
SEQUOIA ^[9-10]	NCT03336333	Ⅲ期随机多中心、开放标签试验	泽布替尼(n=241)	BR(n=111)	NR/44.1	0.29(0.21,0.40)	NR/NR	0.89(0.55,1.34)
RESONATE-2 ^[11-14]	NCT01722487	Ⅲ期随机多中心、开放标签试验	伊布替尼(n=136)	苯丁酸氮芥(n=133)	106.8/15.6	0.16(0.11,0.22)	NR/60 ^a	0.45(0.27,0.76)
ALLIANCE ^[15]	NCT01886872	Ⅲ期随机试验	伊布替尼(n=182)	BR(n=183)	NR/43.0	0.39(0.26,0.58)	NR/NR	NA
MABLE ^[16]	NCT01056510	Ⅲb期随机开放标签试验	BR(n=121)	苯丁酸氮芥+利妥昔单抗(n=120)	39.6/29.9	0.52(0.34,0.81)	43.8/NR	0.97(0.50,1.88)
CLL11 ^[17-18]	NCT01010061	Ⅲ期随机开放标签试验	CibO(n=333); 苯丁酸氮芥+利妥昔单抗(n=330)	苯丁酸氮芥(n=118)	31.1/16.5/11.1	0.18(0.13,0.24) ^b ;0.44(0.34,0.57) ^c ;0.49(0.41,0.58) ^d	NR/74.9/66.7	0.41(0.23,0.74) ^b ;0.66(0.39,1.11) ^c ;0.76(0.60,0.97) ^d

HR: 风险比; CI: 置信区间; NR: 未达到; NA: 未报道; a: 中位随访60个月, 停止对照组PD患者的OS期随访; b: CibO对比苯丁酸氮芥; c: 苯丁酸氮芥+利妥昔单抗对比苯丁酸氮芥; d: CibO对比苯丁酸氮芥+利妥昔单抗。

使用Cochrane 偏倚风险评估工具评估临床试验的质量。结果显示, 纳入试验整体质量较高, 3项试验^[15-17]在开放标签情况下未明确说明独立盲评, 因此在结局测量方面被评为具有不确定风险。证据网络关系如图2所示。考虑到网络结构稀疏且各试验间对照重复有限, 随机效应模型难以稳定估算治疗效应的试验间异质性, 故本研究采用固定效应模型进行间接比较分析。



Aca: 阿可替尼; ClbR: 苯丁酸氮芥+利妥昔单抗; Zan: 泽布替尼; Clb: 苯丁酸氮芥; Ibr: 伊布替尼; Chemo: 化疗; CIT: 化学免疫治疗。

图2 证据网络关系图

1.3.2 生存曲线重构、拟合与外推

由于纳入试验的生存曲线较多, 暂无成熟方法能同时合并拟合不同试验的生存曲线, 故本研究采用锚定间接比较法, 以单个锚定组的生存曲线为基准, 结合相对HR推算其他干预方案的生存曲线。考虑到RESONATE-2试验随访时间较长, 生存曲线成熟度较高, 因此以该试验的伊布替尼组作为锚定组。采用Guyot等^[19]的方法重建患者个体数据后, 分别使用标准参数模型(Exponential、Gamma、Gompertz、Weibull、log-Logistic、log-Normal)、一阶分数多项式(fractional polynomial, FP)模型^[20]和Royston-Parmar(RP)模型^[21]($K=1\sim5$)进行拟合。结合赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)、视觉检验和临床合理性, 最终选用RP模型($K=1$, hazard)和RP模型($K=2$, hazard)作为锚定组PFS期和OS期生存曲线的最优拟合模型。

通过绘制对数累积风险图, 笔者发现多数生存曲线存在不平行或交叉的现象, 提示比例风险假设不成立, 因此采用不依赖比例风险假设的模型来估计干预组的相对疗效。其中, 一阶FP模型可通过整合不同干预方案的生存数据获得时变HR, 幂参数 P 的取值包括-2、

-1、-0.5、0、0.5、1、2、3。对于PFS期, 一阶FP模型($P=-0.5$)的AIC、BIC值最小, 且拟合及外推结果较为稳定。对于OS期, 虽然 $P=2$ 时AIC、BIC值最小, 但此时干预组的长期HR远高于锚定组, 显然不符合临床规律, 该现象可能与试验后期患者脱落或尾部数据稀疏有关。因此, 综合考虑拟合效果(表2)、长期外推稳定性及临床合理性, 最终选择一阶FP模型($P=-0.5$)估计干预组相对于锚定组的时变HR。

表2 一阶FP模型的拟合优度参数

P	PFS期		OS期	
	AIC	BIC	AIC	BIC
-2	1 257.17	1 338.80	883.85	965.21
-1	1 208.58	1 290.21	879.15	960.51
-0.5	1 202.95	1 284.57	872.77	954.13
0	1 217.38	1 299.01	863.41	944.76
0.5	1 246.04	1 327.67	854.09	935.44
1	1 278.95	1 360.58	847.73	929.09
2	1 336.42	1 418.05	843.84	925.20
3	1 373.98	1 455.61	845.54	926.89

1.3.3 不良反应发生率

BTKi 治疗引起的不良反应主要有中性粒细胞减少、感染、腹泻和心血管事件等。本研究纳入在任一治疗组中发生率 $\geq 5\%$ 的3级及以上不良反应, 并假设各阶段治疗相关不良反应均在治疗开始时以设定概率发生1次。纳入的PFS期^[6,9,11]、PD期^[9,11,22-23]不良反应及其发生率见表3、表4。

表3 PFS期不良反应发生率(%)

不良反应	阿可替尼	泽布替尼	伊布替尼
中性粒细胞减少	11.7	12.5	13.3
感染	27.9	30.0	20.0
贫血	8.9	0.8	8.2
腹泻	0.6	1.7	8.9
高血压	5.0	5.0	12.0
房颤	1.7	7.8	6.0
出血事件	4.5	7.5	7.0

表4 PD期不良反应发生率(%)

不良反应	靶向治疗	化学免疫治疗	免疫治疗	Chemo
中性粒细胞减少	41.0	51.1	46.8	18.0
感染	7.0	22.5	15.4	9.0
贫血	12.0	2.6	6.9	8.0
血小板减少	12.0	8.4	11.2	14.0

1.3.4 成本与效用参数

本研究基于卫生体系视角,因此仅纳入直接医疗成本,包括药物成本、医疗资源消耗成本、后续治疗成本和不良反应管理成本。阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼等药品价格均来自米内网(<https://www.menet.com.cn/>)2025年数据。本研究根据临床试验确定了随访项目和频率(表5),医疗服务价格采用中国上海、河北、湖南、江苏、辽宁、山西、宁夏、安徽、广西、海南、河南、湖北、吉林、江西、青海、山东、天津、浙江、新疆、福建20个省份的医疗服务中位价格,来源为各省级医保局官方网站公开发布的医疗服务价格相关文件,其余未公开医疗服务项目价格信息的省份未纳入分析。考虑到患者在PD后接受二线治疗或BSC,本研究基于NCCN、CSCO指南推荐和临床试验报道结果确定二线治疗的用药方案及患者比例^[4-6,11]。由于SEQUOIA试验未报道接受二线治疗的患者比例,故本研究假设泽布替尼组的患者比例与阿可替尼组相同。BSC成本和不良反应管理成本来自公开文献^[24-26]。此外,本研究还考虑了PFS期间因不良反应停药带来的药品成本节约,其中永久停药比例来自ELEVATE-TN、SEQUOIA和RESONATE-2试验,停药时间为中位治疗时间与中位致停药不良反应出现时间的差值。由于缺乏针对中国CLL患者的健康效用值数据,本研究的效用值采用Kosmas等^[27]的研究结果,PFS和PD状态效用值分别为0.71和0.55,死亡状态效用值为0。治疗相关的不良反应也会降低患者效用,不良反应负效用值及其持续天数均来自文献[28—30]。模型相关参数见表6。

表5 随访监测与疾病管理项目及其随访频率

项目	频率	来源
随访监测		
血常规	前3个周期每个周期1次,之后每3个周期1次	[9]
血生化	前3个周期每个周期1次,之后每3个周期1次	[9]
心电图	前3个周期每个周期1次,之后每3个周期1次	[9]
CT	前24个周期每3个周期1次,之后每6个周期1次	[9]
疾病管理		
诊疗费	PFS、PD期:每个周期1次	根据给药方案假设
护理费	PD期:每个周期1次	根据给药方案假设
床位费	PD期:每个周期1次	根据给药方案假设
静脉输液费	PD期:每个周期1次	根据给药方案假设

表6 模型参数汇总

参数	基础值	下限	上限	分布	来源
药品价格/(元/周期)					
阿可替尼(100 mg)	10 006.08	8 004.86	12 007.30	Gamma	米内网
泽布替尼(160 mg)	9 339.68	7 471.74	11 207.62	Gamma	米内网
伊布替尼(420 mg)	13 202.28	10 561.82	15 842.74	Gamma	米内网
后续治疗成本/(元/周期)					
维奈克拉	10 115.10	8 092.08	12 138.13	Gamma	根据米内网药品价格估算
苯达莫司汀	2 511.94	2 009.55	3 014.32	Gamma	根据米内网药品价格估算
利妥昔单抗	25 644.83	20 515.86	30 773.80	Gamma	根据米内网药品价格估算
奥妥珠单抗	780.75	624.60	936.90	Gamma	根据米内网药品价格估算
苯丁酸氮芥	16.84	13.47	20.21	Gamma	根据米内网药品价格估算
BSC	2 035.65	1 628.52	2 442.78	Gamma	[23]

f_0 :FP模型常数项系数; f_i :FP模型时间变量幂函数的回归系数。

续表6

参数	基础值	下限	上限	分布	来源
疾病管理成本/(元/次)					
诊疗费	10.00	8.00	12.00	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
护理费	25.00	20.00	30.00	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
床位费	26.00	20.80	31.20	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
静脉输液费	9.00	7.20	10.80	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
随访成本/(元/次)					
血常规	20.00	16.00	24.00	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
血生化	171.40	137.10	205.60	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
CT	572.00	457.60	686.40	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
心电图	10.00	8.00	12.00	Gamma	中国上海、天津等20个省份的医疗服务中位价格
不良反应管理成本/(元/次)					
中性粒细胞减少	7 121.62	5 697.30	8 545.95	Gamma	[23]
感染	9 671.50	7 737.20	11 605.80	Gamma	[26]
贫血	2 169.47	1 735.58	2 603.37	Gamma	[23]
腹泻	1 009.00	807.20	1 210.80	Gamma	[24]
高血压	6 572.99	5 258.39	7 887.59	Gamma	[26]
房颤	9 163.00	7 330.40	10 995.60	Gamma	[25]
出血事件	13 986.00	11 188.80	16 783.20	Gamma	[26]
血小板减少	9 215.13	7 372.11	11 058.16	Gamma	[23]
健康效用值					
PFS状态效用值	0.71	0.57	0.85	Beta	[27]
PD状态效用值	0.55	0.44	0.66	Beta	[27]
中性粒细胞减少负效用值	0.16	0.13	0.19	Beta	[28]
感染负效用值	0.22	0.18	0.26	Beta	[29]
贫血负效用值	0.09	0.07	0.11	Beta	[28]
腹泻负效用值	0.09	0.07	0.11	Beta	[29]
高血压负效用值	0.02	0.02	0.02	Beta	[28]
房颤负效用值	0.24	0.19	0.29	Beta	[30]
出血事件负效用值	0.22	0.18	0.26	Beta	[28]
血小板减少负效用值	0.11	0.09	0.13	Beta	[28]
PFS的HR相关参数					
f_0 :阿可替尼	-0.58	-1.48	0.31	Uniform	间接比较
f_1 :阿可替尼	-2.33	-5.23	0.57	Uniform	间接比较
f_0 :泽布替尼	-0.22	-1.14	0.71	Uniform	间接比较
f_1 :泽布替尼	-0.99	-3.57	1.59	Uniform	间接比较
OS的HR相关参数					
f_0 :阿可替尼	0.47	-0.90	1.84	Uniform	间接比较
f_1 :阿可替尼	-6.35	-11.88	-0.81	Uniform	间接比较
f_0 :泽布替尼	-0.11	-1.33	1.11	Uniform	间接比较
f_1 :泽布替尼	-1.26	-4.79	2.27	Uniform	间接比较

1.4 证据网络的传递性假设评估

由于证据网络连通性有限,无法进行一致性检验,因此有必要评估各试验的可比性。结果显示,纳入试验均为Ⅲ期随机对照试验,研究对象为老年或伴有合并症的CLL患者,各试验PFS期及OS期随访成熟度不一,且后续治疗策略存在差异;患者基线特征总体相近,年龄为70~73岁,男性比例为60%~66%。但高危遗传学特征分布存在差异,如17p染色体短臂缺失[del(17p)]比例为0~9.0%,TP53突变比例为6.1%~11.2%,这些遗传学

异常属于CLL的不良预后因素,与PD风险增加及治疗反应下降相关。患者基线特征见表7。总体而言,各试验在试验设计与患者基线特征层面具有一定可比性,但仍存在异质性,可能增加间接比较的不确定性。

表7 纳入试验的患者基线特征

试验名称	样本量	中位年龄 (范围)/岁	男性 比例/%	del(17p) 患者比例/%	TP53突变 患者比例/%	IGHV未突变 患者比例/%	晚期患者 比例/%
ELEVATE-TN	356	70(66~76)	61.0	9.0	11.2	66.0	46.3 ^a
SEQUOIA	241	70(66~75)	62.2	0	6.1	52.9	29.0 ^b
RESONATE-2	269	73(65~90)	62.8	0	NA	43.9	45.3 ^a
ALLIANCE	365	71(65~89)	66.3	6.3	8.5	40.5	54.2 ^a
MABLE	241	72(38~91)	62.2	5.4	NA	54.8	33.2 ^b
CLL11	781	73(39~90)	61.7	6.7	NA	54.8	36.1 ^b

a:当纳入试验采用Rai分期时,以Rai III~IV期患者比例代表晚期患者比例;b:当纳入试验采用Binet分期时,以Binet C期患者比例代表晚期患者比例;NA:未报道。

1.5 增量分析

以伊布替尼组方案为对照,计算阿可替尼组和泽布替尼组方案的ICER和INMB。ICER=增量成本/增量效果,INMB=增量效果×意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值-增量成本。根据《中国药物经济学评价指南(2025中英双语版)》,本研究采用2倍2025年中国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)作为WTP阈值,并对成本和效果均采用4.5%的年折现率进行折现。根据国家统计局公布数据,2025年中国人均GDP为99 665元^[31],故本研究WTP阈值设定为199 330元/QALY。当ICER<WTP阈值或INMB>0时,认为干预方案具有经济性。

1.6 敏感性分析

通过单因素敏感性分析检验模型参数对基础分析结果的影响,以旋风图呈现对INMB影响较大的参数。通过5 000次蒙特卡罗模拟进行概率敏感性分析(probabilistic sensitivity analysis, PSA),假设疗效参数服从Uniform分布、成本参数服从Gamma分布、效用参数服从Beta分布。PSA结果以成本-效果平面散点图和成本-效果可接受曲线呈现。各参数范围及分布见表6。

1.7 情境分析

为检验研究假设带来的结构不确定性,本研究开展以下情境分析:(1)考虑到选择不同锚定组可能得到不同的生存外推结果,本研究分别以ALLIANCE试验的BR组和ELEVATE-TN试验的C1bO组作为替代锚定组,其余参数保持不变,比较其经济学结果;(2)考虑到del(17p)患者的PD风险及预后特征与总体人群存在差异,故对泽布替尼组与阿可替尼组分别使用SEQUOIA试验和ELEVATE-TN试验高危人群队列的疗效数据,以评估患者特征对结果的影响;(3)由于CLL为慢性进展性疾病,故将模型时限延长至20年,以检验长期外推结果的稳定性。

2 结果

2.1 基础分析结果

经过10年模拟,与伊布替尼组相比,阿可替尼组和泽布替尼组方案的ICER分别为-163 902.46、-631 505.30元/QALY,INMB分别为149 361.37、194 783.94元,表明后两者在经济性上具有绝对优势。成本-效用分析结果见表8。

表8 成本-效用分析结果

干预方案	总成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICER/(元/QALY)	INMB/元
阿可替尼	932 258.43	5.49	-67 396.77	0.41	-163 902.46	149 361.37
泽布替尼	851 602.89	5.31	-148 052.32	0.23	-631 505.30	194 783.94
伊布替尼	999 655.21	5.08				

2.2 敏感性分析结果

单因素敏感性分析结果显示,泽布替尼组对比伊布替尼组方案的INMB始终大于0,经济性结果较稳健;而阿可替尼组方案的经济性结果对药品价格比较敏感——当阿可替尼价格升高17.5%或对照药伊布替尼价格下降18.5%时,其INMB小于0,即经济性结果发生翻转(图3)。药品价格是本研究分析结果的关键影响因素,其次为PFS和PD状态效用值、HR和后续靶向治疗成本等参数。

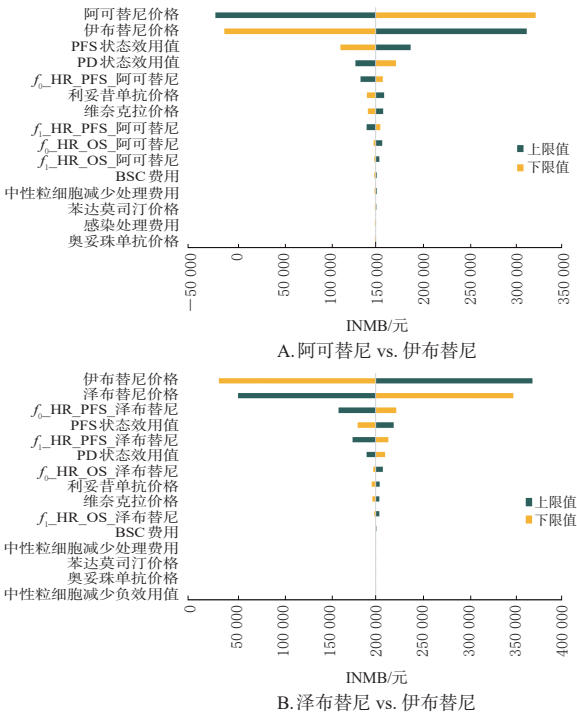


图3 单因素敏感性分析的旋风图

由成本-效果平面散点图(图4)可知,在以2倍2025年中国人均GDP设定的WTP阈值下,阿可替尼组和泽布替尼组方案的大部分散点位于WTP阈值线下方,表明两者相比于伊布替尼组方案具有经济性的概率较高。由成本-效果可接受曲线(图5)可知,当WTP阈值低于450 000元/QALY时,泽布替尼组或阿可替尼组方案具有经济性的概率始终高于伊布替尼组。随着WTP阈值

升高,泽布替尼组方案成为最经济方案的概率呈下降趋势,而阿可替尼组方案的优势逐渐上升。在以1、2、3倍2025年中国人均GDP设定的WTP 阈值下,泽布替尼组方案最经济的概率分别为67.1%、63.1%和57.2%,阿可替尼组方案分别为30.5%、35.4%和41.8%。

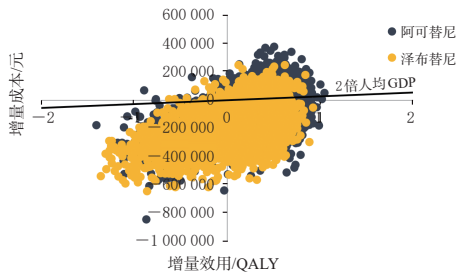


图4 成本-效果平面散点图

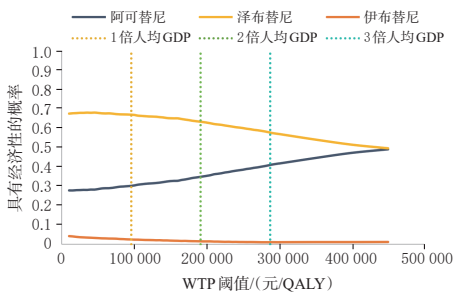


图5 成本-效果可接受曲线

2.3 情境分析结果

情境一结果显示,无论是以BR组还是ClbO组为锚定组,阿可替尼组和泽布替尼组方案较伊布替尼组均保持经济性优势。情境二结果显示,虽然阿可替尼组和泽布替尼组方案的QALY产出减少,但PFS期缩短带来的成本节约部分抵消了该影响,使泽布替尼组与阿可替尼组方案的INMB 仍大于0,经济性优势得以维持。情境三将研究时限延长至20年后,各方案累计成本与QALY 均增加,但经济性结论与基础分析结果一致,提示长期假设下结论稳健。结果见表9。

表9 情境分析结果

情境	阿可替尼的INMB/元	泽布替尼的INMB/元
情境一(BR组为锚定组)	176 145.23	228 356.19
情境一(Clbo组为锚定组)	66 345.63	82 296.70
情境二	147 361.31	190 256.80
情境三	240 889.08	291 468.73

3 讨论

在既往相关研究中,多数药物经济学评价集中于BTKi与化疗或化学免疫方案的比较^[25,32-33],而针对不同BTKi之间的经济性比较相对有限。本研究在统一方法学框架下对3种常用BTKi进行横向比较,为现有证据提供了补充。本研究基于锚定间接比较法构建分区生存模型,评估了阿可替尼、泽布替尼和伊布替尼在初治CLL患者中的经济性。基础分析结果显示,泽布替尼经济性最优,其次是阿可替尼,伊布替尼经济性相对较差。其中,阿可替尼在健康获益方面更有优势,而泽布替尼的成本节约表现更佳。而单因素敏感性分析显示,在极

端价格假设下,阿可替尼相较于伊布替尼的经济性结果可能发生翻转,提示其经济性优势并不完全稳健。

本研究尚存在一定的局限性:(1)本研究采用锚定间接比较法,结果依赖于传递性假设,尽管纳入试验总体具有较好的可比性,但在高危遗传学特征患者比例及随访成熟度等方面仍存在差异,可能带来残余异质性和潜在偏倚;(2)RESONATE-2 试验和SEQUOIA 试验的主队列排除了del(17p)患者,可能导致伊布替尼和泽布替尼的生存获益被高估,虽然本研究通过情境分析评估了该项影响,但无法完全消除人群选择带来的外推不确定性;(3)部分成本参数来源于文献或假设,在DRG/DIP 支付改革背景下,医疗资源消耗及支付标准可能发生动态变化,从而增加结果的不确定性,因此未来需基于中国真实世界数据进一步验证;(4)效用值主要来源于国外研究,可能无法充分反映中国CLL 患者的真实健康偏好,从而对结果的适用性产生一定影响。

综上所述,在中国卫生体系视角和2倍2025年中国人均GDP 设定的WTP 阈值下,阿可替尼、泽布替尼相较于伊布替尼一线治疗CLL 更具有经济性,且泽布替尼的经济性优势更为显著。

参考文献

[1] Ou Y, Long Y C, Ji L L, et al. Trends in disease burden of chronic lymphocytic leukemia at the global, regional, and national levels from 1990 to 2019, and projections until 2030: a population-based epidemiologic study[J]. Front Oncol, 2022, 12: 840616.

[2] Gale R P. Chronic lymphocytic leukemia in China[J]. Chin Med J Engl, 2022, 135(8): 883-886.

[3] 田紫竹. 慢性淋巴细胞白血病的基因突变及预后分析[D]. 长沙:中南大学, 2023: 1-3.

[4] Wierda W G, Brown J, Abramson J S, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, version 2.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(3): 175-204.

[5] 中国临床肿瘤学会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南2025[M]. 北京:人民卫生出版社, 2025: 530-537.

[6] Sharman J P, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 395(10232): 1278-1291.

[7] Sharman J P, Egyed M, Jurczak W, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia[J]. Leukemia, 2022, 36(4): 1171-1175.

[8] Sharman J P, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib-obinutuzumab improves survival vs. chemoimmunotherapy in treatment-naïve CLL in the 6-year follow-up of

ELEVATE-TN[J]. *Blood*, 2025, 146(11): 1276-1285.

- [9] Tam C S, Brown J R, Kahl B S, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA) : a randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): 1031-1043.
- [10] Shadman M, Munir T, Robak T, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naive chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: median 5-year follow-up of SEQUOIA[J]. *JCO*, 2025, 43(7): 780-787.
- [11] Burger J A, Tedeschi A, Barr P M, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2425-2437.
- [12] Burger J A, Barr P M, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study[J]. *Leukemia*, 2020, 34(3): 787-798.
- [13] Barr P M, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(11): 3440-3450.
- [14] Burger J A, Barr P M, Robak T, et al. Final analysis of the RESONATE-2 study: up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL[J]. *Blood*, 2025, 146(18): 2168-2176.
- [15] Woyach J A, Ruppert A S, Heerema N A, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(26): 2517-2528.
- [16] Michallet A S, Aktan M, Hiddemann W, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study[J]. *Haematologica*, 2018, 103(4): 698-706.
- [17] Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(12): 1101-1110.
- [18] Goede V, Fischer K, Robrecht S, et al. Long-term outcomes of chemoimmunotherapy with obinutuzumab/chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood Adv*, 2025, 9(10): 2431-2435.
- [19] Guyot P, Ades A, Ouwens M J, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2012, 12(1): 9.
- [20] Wiksten A, Hawkins N, Piepho H P, et al. Nonproportional hazards in network meta-analysis: efficient strategies for model building and analysis[J]. *Value Heal*, 2020, 23(7): 918-927.
- [21] Royston P, Parmar M K B. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects[J]. *Stat Med*, 2002, 21(15): 2175-2197.
- [22] Roberts A W, Davids M S, Pagel J M, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4): 311-322.
- [23] Luo X, Zhou Z, Zeng X H, et al. Cost-effectiveness of ensartinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in China[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 985834.
- [24] Liu J, Zheng L, Chuang L H. Cost-effectiveness of brentuximab vedotin for relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in China[J]. *J Med Econ*, 2022, 25(1): 99-107.
- [25] Hong Y, Chen X C, Hong Y Q, et al. Ibrutinib versus bendamustine plus rituximab for first-line treatment of 65 or older patients with untreated chronic lymphocytic leukemia without del(17p)/TP53 mutation in China: a lifetime economic research study[J]. *BMC Heal Serv Res*, 2023, 23(1): 1355.
- [26] 北京市医疗保障局. 北京市医疗保障局关于开展国家医疗保障按病组(DRG)付费2.0版工作有关问题的通知[EB/OL]. (2024-12-27) [2025-10-04]. https://ybj.beijing.gov.cn/zwgk/2024zwcwj/202412/t20241231_3978283.html.
- [27] Kosmas C E, Shingler S L, Samanta K, et al. Health state utilities for chronic lymphocytic leukemia: importance of prolonging progression-free survival[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(5): 1320-1326.
- [28] Munir T, Genovez V, Genestier V, et al. Cost-effectiveness of acalabrutinib regimens in treatment-naive chronic lymphocytic leukemia in the United States[J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2023, 23(5): 579-589.
- [29] Casado L F, Hernández J Á, Jarque I, et al. Cost-utility analysis of idelalisib in combination with rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia[J]. *European J Haematology*, 2018, 100(3): 264-272.
- [30] Berg J, Lindgren P, Nieuwlaar R, et al. Factors determining utility measured with the EQ-5D in patients with atrial fibrillation[J]. *Qual Life Res*, 2010, 19(3): 381-390.
- [31] 国家统计局. 中华人民共和国2025年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2026-02-28) [2026-03-12]. https://www.stats.gov.cn/sj/zxfb/202602/t20260228_1962662.html.
- [32] Li M Y, Zhong X Y, Zhang C B, et al. Cost-effectiveness of acalabrutinib monotherapy or with obinutuzumab versus chemoimmunotherapy for untreated chronic lymphocytic leukemia in China[J]. *Ther Adv Hematol*, 2024, 15: 20406207241295559.
- [33] Nie J, Liu L H, Wu H N, et al. Cost-effectiveness of zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia[J]. *Clin Ther*, 2024, 46(11): 877-882.

(收稿日期: 2026-04-07 修回日期: 2026-06-05)

(本文责编: 胡晓霖)