

· 论著 · 二次研究 ·

维奈克拉治疗非M3型急性髓系白血病的快速卫生技术评估



张雅卓¹, 李慧玲¹, 段银银¹, 史玉叶²

1. 南京医科大学附属淮安第一医院药学部 (江苏淮安 223300)

2. 南京医科大学附属淮安第一医院血液科 (江苏淮安 223300)

【摘要】目的 快速评估维奈克拉在非 M3 型急性髓系白血病 (non-M3 AML) 中的有效性、安全性和经济性, 为临床治疗提供循证学依据。**方法** 检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data 数据库及卫生技术评估 (HTA) 相关机构网站, 搜集维奈克拉治疗 non-M3 AML 的系统评价 / Meta 分析、药物经济学研究及 HTA 报告, 检索时限为建库 / 网站起至 2024 年 11 月 1 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料和评价质量, 并对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入 11 篇文献, 包括 5 篇系统评价 / Meta 分析, 4 篇药物经济学研究, 2 篇 HTA 报告。有效性方面, 与对照组相比, 接受维奈克拉治疗的 non-M3 AML 患者临床缓解率更高 ($P < 0.05$), 总生存期持续时间相似或更长 ($P < 0.05$), 无事件生存期更长 ($P < 0.05$)。安全性方面, 相较于阿扎胞苷单药, 维奈克拉联合阿扎胞苷导致 non-M3 AML 患者发生发热性中性粒细胞减少症的可能性更高 ($P < 0.05$); 接受维奈克拉 + 低剂量阿糖胞苷治疗的 non-M3 AML 患者相较于单纯低剂量阿糖胞苷治疗, 发生血小板减少症的风险更高 ($P < 0.05$); 但维奈克拉 + 化疗组的早期 30 d 死亡率低于单纯化疗组 ($P < 0.05$), 总体上呈现可接受的安全性。经济性方面, 维奈克拉与对照组相比, 在 non-M3 AML 患者中具备成本 - 效益。**结论** 维奈克拉在 non-M3 AML 患者中展现出良好的有效性和可接受的安全性, 是一种中长期的经济有效的治疗方法。

【关键词】 维奈克拉; 非 M3 型急性髓系白血病; 快速卫生技术评估

【中图分类号】 R 979.1 **【文献标识码】** A

Venetoclax in the treatment of non-M3 acute myeloid leukemia: a rapid health technology assessment

ZHANG Yazhuo¹, LI Huiling¹, Duan Yinyin¹, SHI Yuyue²

1. Department of Pharmacy, the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China

2. Department of Hematology, the Affiliated Huaian No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian 223300, Jiangsu Province, China

Corresponding author: SHI Yuyue, Email: jshysyy@163.com

【Abstract】Objective To rapidly evaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of venetoclax (Ven) in non-M3 acute myeloid leukemia (AML), and to provide an evidence-based basis for rational clinical treatment. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI, WanFang

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202412044

基金项目: 淮安市卫生健康科研项目 (HAWJ202109)

通信作者: 史玉叶, 博士, 副主任医师, Email: jshysyy@163.com

Data databases, and relevant health technology assessment (HTA) websites were searched to collect relevant literature and reports on Ven treatment for non-M3 AML, with a search timeframe from the establishment of the database/website to November 1st, 2024. Two researchers independently screened literature, extracted data, and assessed quality, and then qualitatively described and analyzed the results. **Results** A total of 11 pieces of literature were included, including 5 systematic reviews/Meta-analysis, 4 pharmacoeconomic studies, and 2 HTA reports. In terms of efficacy, compared with the control group, non-M3 AML patients receiving Ven treatment had a higher clinical remission rate ($P<0.05$), a longer event-free survival (EFS) ($P<0.05$) and a similar or longer overall survival (OS) ($P<0.05$). Regarding safety, compared to Azacitidine(Aza) monotherapy, Ven+Aza resulted in a higher likelihood of febrile neutropenia in non-M3 AML patients ($P<0.05$). Non-M3 AML patients receiving Ven+low-dose cytarabine (LDAC) had a higher risk of developing thrombocytopenia compared with LDAC monotherapy ($P<0.05$). However, the early 30-day mortality rate was lower in the Ven+chemotherapy group than that in the chemotherapy alone group ($P<0.05$), presenting an acceptable security profile overall. In terms of cost-effectiveness, Ven was cost-effective in non-M3 AML patients compared with the control group. **Conclusion** Ven has manifested remarkable efficacy and acceptable security profile among patients with non-M3 AML, thus proving to be a medium to long-term cost-effective treatment modality.

【Keywords】 Venetoclax; Non-M3 acute myeloid leukemia; Rapid health technology assessment

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种恶性克隆性疾病, 特征为骨髓原始细胞增殖和分化阻滞, 导致正常造血功能障碍, 并导致危及生命的血细胞减少和输血依赖。AML 可累及所有年龄段的人群, 但最常见于老年, 诊断时的中位年龄为 68 岁, 且 2/3 的患者超过 55 岁^[1]。全球每年有超过 80 000 例 AML 患者死亡, 预计在未来 20 年这一数字将增加一倍。SEER (The Surveillance, Epidemiology, and End Results) 数据库显示, 65 岁以下患者 5 年总生存期 (overall survival, OS) 不足 40%, 65 岁及以上患者的 5 年 OS 仅为 11%^[2]。目前 AML 的治疗方案仍以联合化疗、造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 为主。然而传统治疗方案复发率较高, 5 年 OS 较低。近年来, 靶向疗法的出现为 AML 治疗提供了新的选择^[3]。维奈克拉 (venetoclax, Ven) 是全球首个高选择性 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B cell lymphoma 2, *Bcl-2*) 抑制剂, 通过靶向结合 *Bcl-2*, 释放出 BIM 螯合蛋白, 后者激活凋亡效应分子 Bax / Bak, 导致线粒体外膜透化 (mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 和肿瘤细胞凋亡^[4]。

2020 年 12 月, 我国国家药品监督管理局批准 Ven 与阿扎胞苷 (azacitidine, Aza) 联用治疗因合并症不适合接受强诱导化疗, 或者年龄 75

岁及以上的新诊断成人 AML 患者。《成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2023 版)》^[5] 中, 对于可以耐受化疗的非 M3 型 (non-M3) AML, 新增了化疗联合靶向药物作为初始诱导治疗方案; 对于不耐受化疗的非-M3 AML, Ven+Aza / 地西他滨已成为一线诱导治疗方案。然而, Ven 在我国上市时间较短, 临床经验尚有限, 与其他一线方案相比, Ven 的联合用药优势需进一步评估。为了综合评价 Ven 在 non-M3 AML 中的有效性、安全性和经济性, 结合国内外 Ven 的应用情况, 本研究采用快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 方法, 简化评估流程, 缩短评估时间^[6], 以为临床决策提供可靠的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

系统评价 (systematic review, SR) / Meta 分析、药物经济学研究和 (health technology assessment, HTA) 报告, 语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象

诊断为 non-M3 AML 的患者, 其种族、国籍、病程不限。

1.1.3 干预措施

研究组为包含 Ven 的治疗方案, 剂量和疗程

不限；对照组为安慰剂或其他阳性对照药物的治疗方案，剂量和疗程不限。

1.1.4 结局指标

(1) 有效性指标：①完全缓解 (complete remission, CR) 率；②完全缓解伴不完全血细胞计数恢复 (complete remission with incomplete blood count recovery, CRi)；③完全缓解 / 完全缓解伴不完全血细胞计数恢复 (CR/CRi)；④部分缓解 (partial remission, PR)；⑤无事件生存期 (event-free survival, EFS)；⑥总生存期 (overall survival, OS)；⑦总缓解率 (overall response rate, ORR)；⑧形态学无白血病状态 (morphology leukemia-free status, MLFS)。

(2) 安全性指标：不良事件 (adverse effect, AE)，分为血液学相关 AE (发热性中性粒细胞减少和血小板减少) 和非血液学相关 AE (便秘、腹泻、恶心、呕吐、低钾血症和肺炎)。

(3) 经济性指标：①成本-效果比 (cost-effectiveness ratio, CER)；②增量成本-效果比 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER)；③成本-效用分析 (cost-utility analysis, CUA)；④增量成本-效用比 (incremental cost-utility ratio, ICUR)；⑤质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALY)；⑥生命年 (life year, LY)。

1.1.5 排除标准

(1) 研究对象不符：①未能明确应用 Ven 的治疗，或将 Ven 作为靶向药物之一整合分析，且无法单独评估 Ven 的文献；②未能明确 non-M3 AML 的诊断，或将 non-M3 AML 与其他病种整合分析，且无法单独评估 non-M3 AML 的文献。(2) 文献类型不符：①单臂临床试验；②无明确对照组的研究；(3) 文献数据缺失；(4) 重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI、WanFang Data 等文献数据库，及 HTA 相关机构网站，包括国际卫生技术评估机构网络 (International Network of Agencies for HTA, INAHTA)、英国国家健康与临床卓越研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、加拿大药物卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)。中文检索词包括：维奈克拉、

急性髓系白血病、Meta 分析、系统评价、经济、成本、费用，英文检索词包括：Venetoclax、Acute myeloid leukemia、AML、systematic review、Meta analysis、cost、economic。检索时限均为建库至 2024 年 11 月 1 日。以 PubMed 为例，具体检索策略如框 1。

```
#1 Venetoclax [MeSH Terms] OR Venetoclax [Title/Abstract]
#2 Acute myeloid leukemia [Title/Abstract] OR AML [Title/Abstract]
#3 Systematic review [Title/Abstract] OR Meta analysis
  [Title/Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR economic
  [Title/Abstract]
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者独立完成文献筛选和资料提取，并交叉核对，如有分歧进行讨论并交由第三方裁定。SR/Meta 分析主要提取资料数据包括第一作者、纳入研究数、研究类型、患者例数、患者人群、干预措施、对照措施和结局指标；经济学研究主要提取第一作者、研究国家、研究视角、研究人群、干预措施、对照措施、经济性指标、阈值、研究年限和决策模型等信息。

1.4 纳入文献的质量评价

采用国际卫生技术评估组织协会制订的 HTA 清单评价纳入 HTA 报告的质量，共 17 个条目^[7]；采用系统评价质量评估工具 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2) 评价纳入 SR/Meta 分析的质量，共 16 个条目^[8-9]；采用 2022 版卫生经济学评价报告标准 (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022) 量表评价纳入经济学研究的质量，共 28 个条目^[10]。

1.5 证据梳理与分析

对纳入的各项研究结果，综合考虑文献发表年限、文献质量及纳入的样本量等因素进行分类评估和描述性分析。指标以比值比 (odds ratio, OR)、危险比 (hazard ratio, HR)、风险比 (risk ratios, RR)、95% 置信区间 (confidence interval, CI) 表示。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索文献共 284 篇，经去重、初筛和

复筛后，最终纳入文献 11 篇，包括 SR/Meta 分析 5 篇^[11-15]，均为英文文献；药物经济学评价 4 篇^[16-19]，其中 3 篇英文文献，1 篇中文文献；HTA 报告 2 篇^[20-21]，均来自 NICE。文献筛选流程及结果如图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

纳入 4 篇 Meta 分析^[11-14]、1 篇 SR/Meta 分析^[15]，基本特征见表 1。4 篇经济学研究^[16-19]，分别来自美国、加拿大和中国，基本特征见表 2。2 篇来自 NICE 的 HTA 报告^[20-21]，主要结局指标涉及有效性、安全性和经济性三方面，基本特征见表 3。

2.3 纳入文献的质量评价结果

5 篇 SR/Meta 分析总体质量较高（3 篇高质量，1 篇中等质量，1 篇低质量，见表 4），主要缺陷是没有考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响以及纳入研究的偏倚风险^[11]。4 篇经济学研究 CHEERS 2022 评价研究质量较好（见表 5）。2 篇 HTA 报告整体质量较高（见表 3）。

2.4 有效性评价

2.4.1 缓解率

4 篇 SR/Meta 分析^[12-15]的结果表明，Ven 组的临床缓解率优于对照组，具体见表 6。

Xie 等^[13]结果显示，Ven+Aza 的联合治疗相较于 Aza 单药治疗有更高的 CR。He 等^[12]的研

究中 Ven+Aza 的 CR/CRi 显著高于 Aza 单药。同样，Ven+ 低剂量阿糖胞苷（low-dose cytarabine, LDAC）的 CR/CRi 也明显高于 LDAC 单药组。Zhu 等^[15]的结果中，与单独接受化疗组相比，Ven+ 化疗组表现出更高的 CR、CRi、MLFS 和 ORR。

Qureshi 等^[14]从老年 non-M3 AML 患者（年龄 ≥ 55 岁）的角度进行分析：接受 Ven+ 低甲基

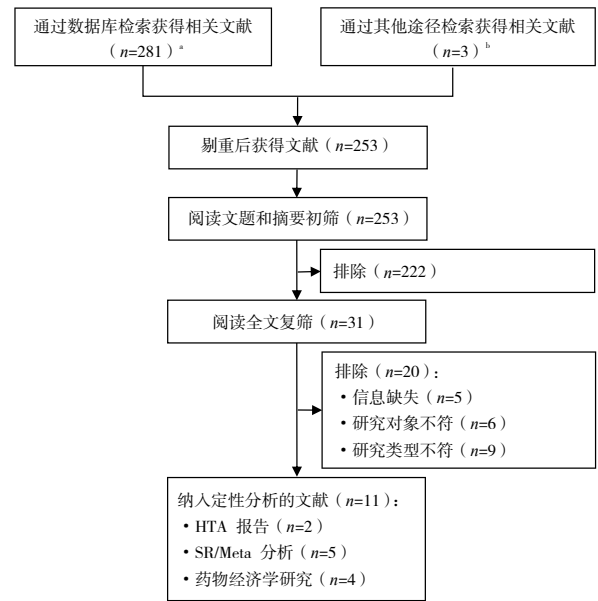


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：^a所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=47)、Embase (n=228)、Cochrane Library (n=0)、CNKI (n=4)、WanFang Data (n=2)；^b所检索的HTA网站及检出文献数具体如下：NICE (n=3)、CADTH (n=0)、INAHTA (n=0)。

表1 纳入SR / Meta分析的基本特征

Table 1. General characteristics of SR/Meta-analysis

纳入研究	研究类型	纳入研究数	纳入研究类型	患者例数	患者人群	干预措施	对照措施	结局指标	治疗方案
Wang 2024 ^[11]	网状 Meta 分析	3	RCT	345	既往未治疗或不适合强化疗的non-M3 AML合并 IDH1/2 突变	Ven+Aza	Ena+Aza和 Ivo+Aza	①②③	一线
He 2024 ^[12]	Meta分析	9	RCT+ non-RCT	1 232	既往未经治疗的 non-M3 AML	Ven+HMAs/ Ven+LDAC	HMA或 LDAC单药	①③⑩ ⑪⑫⑬ ⑭⑮⑯	一线
Xie 2024 ^[13]	Meta分析	10	RCT+ 队列研究	1 988	non-M3 AML	Ven+Aza	Aza单药	①④⑤ ⑱	一线
Qureshi 2024 ^[14]	Meta分析	12	RCT+ non-RCT	1 432	non-M3 AML (年龄 ≥ 55岁)	Ven+HMA/ Ven+LDAC	无/仅接受 HMA/LDAC	③⑥⑦ ⑩⑯⑰	一线/ 二线
Zhu 2024 ^[15]	SR/Meta 分析	9	队列研究 +RCT	3 124	成年non-M3 AML	Ven+化疗 (Aza/decitabine/ IC/cytarabine)	单独化疗	①②③ ⑦⑧⑨ ⑱	一线

注：RCT. 随机对照试验；HMA. 低甲基化药物；Ena. 恩西地平；Ivo. 艾伏尼布；IC. 包括MEC方案、FLANG方案或FLAG-IDA方案。①CR；②CRi；③OS；④PR；⑤NR；⑥CR/CRi；⑦ORR；⑧MLFS；⑨EFS；⑩发热性中性粒细胞减少；⑪血小板减少；⑫便秘；⑬腹泻；⑭恶心；⑮呕吐；⑯低钾血症；⑰肺炎；⑱AE。

表2 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 2. General characteristics of pharmacoeconomic studies

纳入研究	国家	研究视角	研究人群	干预措施	对照措施	研究年限	决策模型	阈值	经济性指标
Pratz 2022 ^[16]	美国	第三方支付	不适合强化疗的non-M3 AML	Ven+Aza	Aza	25年 (终身)	分区生存	150 000 美元 / QALY	①②
Patel 2021 ^[17]	美国	支付方	既往未治疗的 non-M3 AML	Ven+Aza	Aza	终身	分区生存	150 000 美元 / QALY	①②
Guinan 2022 ^[18]	加拿大	国家卫生系统	75 岁或以上或因合并症而无法使用强化疗的新诊断non-M3 AML	Ven+Aza	Aza	终身	分区生存	100 000 美元 / QALY	②③④
Zhou 2024 ^[19]	中国	国家卫生系统	初治non-M3 AML	Ven+Aza	Aza	20年	马尔可夫	3倍2022年中 国人均国内生 产总值	①②

注：①ICER；②QALY；③CUA；④ICUR。

表3 纳入HTA报告的基本特征

Table 3. General characteristics of HTA report

纳入研究	国家	研究对象	干预措施	对照措施	纳入研究数	患者数量	结局指标	质量等级
NICE 2022 ^[20]	英国	骨髓原始细胞为20%~30%和超过30%的non-M3 AML	Ven+Aza、 Ven+LDAC	Aza/LDAC	2	431	OS、CR	较高
NICE 2022 ^[21]	英国	骨髓原始细胞超过30%的non-M3 AML	Ven+LDAC	LDAC	1	211	OS、CR	较高

表4 纳入SR / Meta 分析的质量评价

Table 4. Quality evaluation results of systematic review/Meta-analysis

纳入研究	质量评价条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Wang 2024 ^[11]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	低
He 2024 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Xie 2024 ^[13]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Qureshi 2024 ^[14]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	部分	是	是	是	是	中
Zhu 2024 ^[15]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高

注：1. 研究问题和纳入标准是否包括PICO？ 2. 是否在系统评价实施前确定系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明？ 3. 是否说明纳入研究的类型？ 4. 是否采用全面的检索策略？ 5. 是否采用双人重复式文献选择？ 6. 是否采用双人重复式数据提取？ 7. 是否提供排除文献清单并说明其原因？ 8. 是否详细描述纳入的研究？ 9. 是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险？ 10. 报告纳入各个研究的资助来源？ 11. 如进行Meta分析，是否使用适当的统计方法进行结果合并分析？ 12. 如进行Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响？ 13. 讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险？ 14. 是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论？ 15. 是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响？ 16. 是否报告所有潜在利益冲突的来源？

表5 纳入经济学研究的质量评价

Table 5. Quality evaluation results of economic researches

纳入研究	评价条目																												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Pratz 2022 ^[16]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	否	是	是	是
Patel 2021 ^[17]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是
Guinan 2022 ^[18]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是
Zhou 2024 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是

注：1. 标题； 2. 摘要； 3. 背景和目标； 4. 卫生经济分析计划； 5. 研究人群； 6. 现场和地点； 7. 比较对象； 8. 角度； 9. 时间范围； 10. 贴现率； 11. 结果指标选择； 12. 结果指标测量； 13. 结果评估； 14. 资源和成本的测量与评价； 15. 币种、价格日期和兑换； 16. 模型的基本原理和描述； 17. 分析和假设； 18. 描述异质性； 19. 描述分布效应； 20. 描述不确定性； 21. 描述患者及其他受研究影响人群参与研究的方法； 22. 研究参数； 23. 主要结果总结； 24. 不确定性影响分析； 25. 患者和其他相关人群参与研究的影响； 26. 研究结果、局限性、普遍性和当前知识； 27. 资金来源； 28. 利益冲突。

表6 维奈克拉治疗non-M3 AML患者的有效性评价
Table 6. Effectiveness evaluation of Venetoclax in the treatment of non-M3 AML

项目	人群类型	干预组	对照组	统计结果	参考文献
CR		Ven+Aza	Aza	OR=3.16, 95%CI (2.30, 4.34), $P<0.001$	[13]
	ND	Ven+Aza	Aza	RR=2.17, 95%CI (1.15, 3.12), $P<0.001$	[12]
	ND	Ven+LDAC	LDAC	RR= 0.80, 95%CI (0.56, 1.15), $P=0.230$	[12]
		Ven+化疗组	化疗组	OR=1.74, 95%CI (1.12, 2.69), $P=0.01$	[15]
CR/CRi	ND	Ven+Aza	Aza	RR=2.42, 95%CI (1.85, 3.15), $P<0.001$	[12]
	IDH1突变+ND	Ven+Aza	Ivo+Aza	RR=3.09, 95%CI (0.03, 281.25)	[11]
	IDH1突变+ND	Ven+Aza	Aza	RR=19.88, 95%CI (0.54, 734.05)	[11]
	IDH2突变+ND	Ven+Aza	Ena+Aza	RR=14.34, 95%CI (0.02, 10 950.12)	[11]
	IDH2突变+ND	Ven+Aza	Aza	RR=57.31, 95%CI (0.48, 6 895.69)	[11]
	ND	Ven+LDAC	LDAC	RR=2.57, 95%CI (1.58, 4.17), $P<0.001$	[12]
		Ven+LDAC (<i>NPM1</i> 或 <i>IDH1/2</i> 突变)	Ven+LDAC (<i>TP53</i> 或 <i>FLT3</i> 突变)	81%和64% vs. 22%和44%, $P<0.001$	[12]
	≥55岁	Ven+HMAs (≥75岁)	Ven+HMAs (55~75岁)	OR=0.82, 95%CI (0.47, 1.43), $P=0.48$	[12]
		Ven+HMAs (ND)	Ven+HMAs (R/R)	66% vs. 33%, OR=0.69, $P=0.38$	[12]
		Ven+HMAs (<i>NPM1</i> 或 <i>IDH1/2</i> 突变)	Ven+HMAs (<i>TP53</i> 或 <i>FLT3</i> 突变)	87% 和74% vs. 56%和57%, $P=0.001$	[12]
CRi		Ven+化疗组	化疗组	OR=2.88, 95%CI (1.99, 4.18), $P<0.001$	[15]
MLFS		Ven+化疗组	化疗组	OR=3.49, 95%CI (1.80, 6.74), $P<0.001$	[15]
ORR		Ven+化疗组	化疗组	OR=3.05, 95%CI (1.58, 5.86), $P<0.001$	[15]
		Ven+HMAs (ND)	Ven+HMAs (R/R)	71% vs. 45%, $P=0.001$	[14]
OS	ND	Ven+Aza	Aza	RR=5.10, 95%CI (4.81, 5.39), $P<0.01$	[12]
	IDH1突变+ND	Ven+Aza	Ivo+Aza	HR=0.69, 95%CI (0.28, 1.70), $P=0.42$	[11]
	IDH1突变+ND	Ven+Aza	Aza	HR=0.26, 95%CI (0.13, 0.52)	[11]
	IDH2突变+ND	Ven+Aza	Ena+Aza	HR=0.30, 95%CI (0.13, 0.69), $P=0.005$	[11]
	IDH2突变+ND	Ven+Aza	Aza	HR=0.32, 95%CI (0.17, 0.59)	[11]
	ND	Ven+LDAC	LDAC	RR=2.19, 95%CI (0.56, 3.83), $P>0.05$	[12]
		Ven+LDAC	LDAC+安慰剂	HR=0.77, 95%CI (0.55, 1.08), $P=0.13$	[14]
		Ven+HMAs	HMAs/强化疗	HR=0.57, 95%CI (0.47, 0.68), $P<0.001$	[14]
EFS		Ven+化疗组	化疗组	HR=0.68, 95%CI (0.61, 0.76), $P<0.001$	[15]
		Ven+化疗组	化疗组	HR=0.53, 95%CI (0.43, 0.64), $P<0.001$	[15]

注: ND. 新诊断 (new dignosis) ; HMA. 低甲基化药物 (hypomethylating agents) ; R/R. 复发/难治 (relapsed/refractory) ; Ivo. 艾伏尼布; Ena. 恩西地平。

化药物 (hypomethylating agents, HMAs) 治疗的患者中, ORR 和 CR/CRi 分别为 64% 和 59%, 老年新诊断 (new diagnosis, ND) non-M3 AML 患者的总缓解率 ORR 显著高于复发/难治 (relapsed/refractory, R/R) non-M3 AML 患者; CR/CRi 的发生率不随年龄 (≥ 75 岁 vs. 55~75 岁) 或 non-M3 AML 类型 (继发性 vs. 新发性) 而变化。亚组分析显示, ND non-M3 AML 患者的 CR/CRi 率高于 R/R non-M3 AML 患者; *NPM1* 或 *IDH1/2* 体细胞突变老年患者的 CR/CRi 发生率显著高于 *TP53* 或

FLT3 突变患者。

接受 Ven+LDAC 治疗的患者中, 老年 non-M3 AML 患者中有 50% 达到 CR/CRi, 亚组分析显示, 与 *TP53* 或 *FLT3* 突变患者相比, *NPM1* 或 *IDH1/2* 突变患者的 CR/CRi 发生率要高得多。

1 篇网状 Meta 分析 [11] 间接比较了 *IDH1* 和 *IDH2* 突变的 non-M3 AML 患者人群, Ven+Aza、恩西地平+Aza 和 Aza 单药的 3 种治疗方案, 在 OS 和 CR/CRi 方面, Ven+Aza 成为最佳干预方案的概率最高。

2.4.2 OS

2篇SR/Meta分析^[14-15]、1篇网状Meta分析^[11]和2篇HTA报告^[20-21]的结果均表明,相较于对照组,Ven组的OS持续时间相似或更长,具体见表6。

Zhu等^[15]的SR/Meta分析结果表明,与单纯化疗组相比,Ven+化疗组的OS更长。Qureshi等^[14]的老年non-M3 AML患者(年龄 ≥ 55 岁)研究中,与单独使用HMAs和强化疗相比,Ven+HMAs联合治疗有显著的生存获益;Ven+LDAC治疗患者与LDAC+安慰剂治疗患者的OS相似。Wang等^[11]的网状Meta分析间接比较了IDH1和IDH2突变的non-M3 AML患者人群的OS,对于ND IDH2突变的non-M3 AML患者,Ven+Aza相较于恩西地平+Aza显著提高了生存率;与艾伏尼布+Aza相比,Ven+Aza对ND IDH1突变的non-M3 AML患者的生存趋势更好。

2篇HTA报告^[20-21]中提及,对于骨髓原始细胞为20%~30%的non-M3 AML患者,与Aza单药相比,Ven+Aza可提高OS;对于骨髓原始细胞超过30%的non-M3 AML患者,Ven+LDAC相较于LDAC单药可提高OS。

2.4.3 EFS

1篇SR/Meta^[15]结果显示,与单纯化疗组相比,Ven+化疗组的EFS更长,具体见表6。

2.5 安全性评价

虽然纳入的SR/Meta分析中大多表明Ven组的AE更明显,但干预组大多是在对照组的基础上加用Ven,且由AE导致的治疗中断或死亡率较低^[15],因此相对安全。

2.5.1 血液学相关AE

3篇SR/Meta分析^[12-14]中提及血液学相关AE。

He等^[12]的研究中Ven+Aza组发热性中性粒细胞减少症的发生率高于Ven+地西他滨组或Aza单药组[RR=0.69, 95%CI(0.53, 0.90), $P=0.006$ 和RR=2.19, 95%CI(1.58, 3.03), $P < 0.001$]。Xie等^[13]结果显示,接受Aza单药治疗的non-M3 AML患者发生血液学相关AE的概率明显低于接受Ven+Aza治疗的患者[OR=1.96, 95%CI(1.45, 2.65), $P < 0.0001$]。Qureshi等^[14]的研究表明,Ven+HMAs组中最常见的3级或以上血液学AE是发热性中性粒细胞

减少症,发生率为39%;Ven+LDAC组中最常见的3级或以上血液系统疾病是血小板减少症,总发生率为41%。

2.5.2 非血液学相关AE

4篇SR/Meta分析^[12-15]中提及非血液学相关AE,具有一定的差异。

He等^[12]的研究中,Ven+LDAC组的便秘、腹泻、恶心和呕吐发生率明显高于LDAC单药组,RR及其95%CI分别为0.61 [95%CI(0.44, 0.83), $P=0.002$]、1.81 [95%CI(1.22, 2.67), $P=0.003$]、1.39 [95%CI(1.06, 1.82), $P=0.016$]和1.80 [95%CI(1.19, 2.72), $P=0.005$]。Xie等^[13]的结果显示,Aza单药组的胃肠道AEs发生率低于Ven+Aza组[OR=1.86, 95%CI(1.27, 2.72), $P=0.001$];食欲减退发生率低于Ven+Aza[OR=1.72, 95%CI(1.06, 2.77), $P=0.03$]。

Qureshi等^[14]研究表明,Ven+HMAs组中3级或以上最常见的非血液学不良事件是低钾血症(12%),肺炎是接受Ven+HMA治疗的患者最常见的感染原因(19%);Ven+LDAC组中最常见的3级或以上非血液学不良事件有低钾血症(15%)、高血压(11%)、疲劳(6%)、食欲下降(6%)和发热(6%)。此外,Ven+LDAC组患者中分别有12%和11%的可能性存在肺炎和败血症等感染。

Xie等^[13]研究中Ven+Aza组和Aza单药组在感染性AE、严重AE、低钾血症或肝功能不全方面,均未观察到明显差异($P > 0.05$)。Zhu等^[15]的SR/Meta分析结果中,Ven+化疗组的严重不良反应(severe adverse effect, SAE)率高于单纯化疗组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);且Ven+化疗组的早期30d死亡率低于单纯化疗组[OR=0.23, 95%CI(0.12, 0.48), $P < 0.0001$]。

2.6 经济性评价

纳入的4篇经济学研究中,3篇来自国外^[16-18],1篇来自国内^[19]。

Patel等^[17]2020年从美国第三方支付角度,Ven按照 $400 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量,月均花费为11 741.61美元。与单用Aza比,Ven+Aza可提高0.61 QALYs。然而,联合用药导致终身医疗费用明显增加(增量成本为159 595美元),ICER为260 343美元/QALY。如果Ven+Aza的价格下降60%,那么在150 000美元/QALY的支付意愿

(willing-to-pay, WTP) 阈值下, Ven+Aza 对于 non-M3 AML 患者才具有成本-效益。

Pratz 等^[16] 2021 年从美国第三方支付角度, 第一个用药周期 (28 d) Ven+Aza 和 Aza 的花费分别为 11 056.97 美元和 4 238.96 美元; Ven+Aza 与 Aza 单药相比, 虽然终身 (25 年) 总费用较高 (250 486 美元 vs. 110 034 美元), 但增加了 1.89 LYs、1.45 QALYs, 据估算每 QALY 收益为 96 579 美元, 每 LY 的 ICER 为 74 141 美元, 低于 150 000 美元 / QALY 的 WTP 阈值, 因此总体具备经济性。

Guinan 等^[18] 2020 年从加拿大卫生部的角度, 第一个用药周期 (28 d) Ven+Aza 和 Aza 的花费分别为 10 526 美元和 6 355 美元; 在终身范围内, Ven+Aza 和 Aza 单药的总成本分别为 204 305 美元和 82 333 美元; 与 Aza 单药相比, Ven+Aza 可带来 1.65 QALYs 的收益; ICER 为 73 841 美元 / QALY, 低于加拿大 100 000 美元 / QALY 的 WTP 阈值, 具备经济性。

周洁等^[19] 2024 年从中国医疗卫生体系角度, 一个用药周期 (28 d), Ven 和 Aza 的用药成本分别为 13 160 元和 4 522 元 (数据来自 2023 年 11 月药智网的平均价格^[23])。采用马尔可夫决策模型^[24], 在 20 年范围内, Ven+Aza 相较于 Aza 单药患者总成本增加 274 776.43 元, 但多获得 1.13 QALYs, ICER 值为 243 056.96 元 / QALY, 低于 3 倍中国 2022 年人均国内生产总值的 WTP 阈值, 即降价后的 Ven 对于 non-M3 AML 患者是一种经济有效的治疗策略。

2 篇来自 NICE 的 HTA 报告^[20-21] 均表明, 对于 non-M3 AML 患者, 含 Ven 的联合治疗方案具有经济学优势。其中, 在骨髓原始细胞为 20%~30% 的 non-M3 AML 患者中, 与单独使用 Aza 相比, Ven+Aza 的 ICER 为 26 760 英镑 / QALY (WTP 阈值为 50 000 英镑 / QALY)^[20]; 在骨髓原始细胞大于 30% 的 non-M3 AML 患者中, 与 LDAC 相比, Ven+LDAC 的 ICER 为 10 948 英镑 / QALY (WTP 阈值为 50 000 英镑 / QALY)^[21]。

3 讨论

近年来, 靶向药物在国内血液肿瘤的治疗中取得显著进展, 然而除 Ven 外, AML 仅有 2 个新型靶向药物获批, 吉瑞替尼 (gilteritinib) 2021

年获批, 用于 *FLT3* 突变的 R/R AML; 艾伏尼布 (ivosidenib) 2022 年获批, 用于治疗 *IDH1* 突变的 R/R AML; 但两药在国内均未纳入医保, 且需要基因检测确认适应人群。2018 年 11 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 加速批准 Ven 联合 Aza 用于治疗 75 岁以上或不能耐受强化疗的初诊 non-M3 AML 患者。《成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2023 版)》中, Ven 已纳入一线诱导治疗方案^[5]。

本研究显示, Ven 的联合治疗方案对于 non-M3 AML 患者延长 OS 和提高 CR 方面表现出显著的临床疗效。同时国内医保数据显示, 与安慰剂+Aza 对比, Ven+Aza 可以显著延长患者中位总生存期 (14.7 个月 vs 9.6 个月); 显著提升复合缓解率 (66.4% vs 28.3%); 脱离输血依赖比例提升 72%, 显著改善患者生活质量。国内外真实世界研究^[24] 结果均显示 Ven 联合治疗方案的疗效与 3 期临床试验结果相当, 显示了良好的安全性, 且无黑框警告。Ven 作为医保目录内唯一获批的用于一线治疗 non-M3 AML 患者的新型靶向药物, 无基因突变限制, 无需基因检测, 治疗人群范围更广。Wang 等^[11] 的网状 Meta 结果表明, 相较于 Aza+*IDH1/2* 抑制剂 (ivosidenib/enasidenib), Ven+Aza 可能是 *IDH1/2* 突变患者的更佳选择。Qureshi 等^[14] 研究中, Ven+HMAs 的方案中, 老年患者的 CR/CRi 与年龄段 (≥ 75 岁 vs. 55~75 岁) 和 AML 类型 (继发性 vs. 新发性) 无关; 同时, Ven+HMAs 和 Ven+LDAC 方案均显示, 相较于 *TP53* 或 *FLT3* 突变, *NPM1* 或 *IDH1/2* 突变患者的 CR/CRi 更高。在安全性方面, Ven 的联合治疗方案相较其他对照组导致血液学相关 AE 的可能性更高, 因此需要定期监测血生化和凝血指标。此外, Ven+Aza 方案的第一疗程中, Ven 需进行爬坡给药, 且 Ven 与强效或中效 CYP3A4 抑制剂或 P 糖蛋白抑制剂合并用药时需进行剂量调整^[22]。在经济性方面, 调价后的 Ven 在 non-M3 AML 治疗中具备成本-效果优势, 是相对经济的靶向药物选择。Ven (100 mg) 的价格从 2020 年国内刚上市的 5 950 元 / 盒降至 2022 年的 3 835 元 / 盒, 降幅为 36%; 2023 年 1 月进入国家医保目录, 2024 年最新报销后价格 2 800 元 / 盒。在已上市的国家地区中, Ven 在中国的定

价最低, 仅为国际最低价的一半。Ven+Aza 的治疗方案的花费仅为同治疗领域其他靶向药物花费的 1/10。因此, 相较于其他靶向药物, 逐步降价的 Ven 以更低的成本为患者带来了更高的获益。

本文存在一定的局限性: ①采用 rHTA 方法, 对有效性、安全性和经济性等是定性描述; ②由于 Ven 上市时间较短, 同时排除了单臂研究, 因此纳入评估的系统性评价 /Meta 分析数量较少, 且部分文献质量不高; ③未纳入中英文语言以外发表的文献; ④在经济性方面, 纳入的人群中国人占比较小, 国内经济学评价证据有限, 同时无法排除政策、经济水平因素对成本的影响; 因此未来需要基于我国医疗背景和真实世界的更大范围的临床应用研究, 进一步完善对 Ven 的有效性、安全性及经济性评价。

综上, Ven 可被视为 non-M3 AML 患者, 尤其是老年或不能耐受强化疗的 non-M3 AML 患者经济有效的选择。此外, 随着研究的不断深入、适应证范围的连续扩大, Ven 有望为更多血液病患者带来益处。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- DiNardo CD, Erba HP, Freeman SD, et al. Acute myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2023, 401(10393): 2073–2086. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)00108-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00108-3).
- 李贺, 陈智超. 维奈克拉在急性髓系白血病中的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(2): 4004–4011. [Li H, Chen ZC. Advances in the study of venetoclax in acute myeloid leukemia[J]. *Progress in Clinical Medicine*, 2024, 14(2): 4004–4011.] DOI: [10.12677/acm.2024.142556](https://doi.org/10.12677/acm.2024.142556).
- Thol F, Heuser M. Treatment for relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Hemasphere*, 2021, 5(6): e572. DOI: [10.1097/HS9.0000000000000572](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000572).
- Diepstraten ST, Anderson MA, Czabotar PE, et al. The manipulation of apoptosis for cancer therapy using BH3-mimetic drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(1): 45–64. DOI: [10.1038/s41568-021-00407-4](https://doi.org/10.1038/s41568-021-00407-4).
- 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病 (非急性早幼粒细胞白血病) 中国诊疗指南 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(9): 705–712. [Leukemia Lymphoma Group of the Hematology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese diagnosis and treatment guidelines for adult acute myeloid leukemia (non-acute promyelocytic leukemia) (2023 edition)[J]. *Chinese Journal*

- of Hematology, 2023, 44(9): 705–712.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.09.001).
- 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(2): 1–4. [Tang HL, Men P, Zhai SD. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. *Clinical Medication Journal*, 2016, 14(2): 1–4.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.001).
- Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1–7. DOI: [10.1017/s0266462303000011](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
- 李安娜, 夏铮铮, 蔡佳立, 等. CDK4/6 抑制剂一线治疗 HR+/HER2- 晚期乳腺癌的快速卫生技术评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(9): 1017–1029. [Li AN, Xia ZZ, Cai JL, et al. CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of HR+/HER2- advanced stage breast cancer: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(9): 1017–1029.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202404064](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202404064).
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. CHEERS 2022 ISPOR Good Research Practices Task Force. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3–9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
- Wang L, Song J, Xiao X, et al. Comparison of venetoclax and ivosidenib/enasidenib for unfit newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia and *IDH1/2* mutation: a network Meta-analysis[J]. *J Chemother*, 2024, 36(3): 202–207. DOI: [10.1080/1120009X.2023.2247200](https://doi.org/10.1080/1120009X.2023.2247200).
- He H, Wen X, Zheng H. Efficacy and safety of venetoclax-based combination therapy for previously untreated acute myeloid leukemia: a Meta-analysis[J]. *Hematology*, 2024, 29(1): 2343604. DOI: [10.1080/16078454.2024.2343604](https://doi.org/10.1080/16078454.2024.2343604).
- Xie Y, Wei X, Wang W, et al. Metaanalysis of the efficacy of venetoclax and azacitidine combination therapy and azacitidine monotherapy for treating acute myeloid leukemia[J]. *Exp Ther Med*, 2024, 27(4): 164. DOI: [10.3892/etm.2024.12452](https://doi.org/10.3892/etm.2024.12452).
- Qureshi Z, Altaf F, Jamil A, et al. Safety, efficacy, and predictive factors of venetoclax-based regimens in elderly acute myeloid leukemia patients: a Meta-analysis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2024, 24(11): e835–e851. DOI: [10.1016/j.cml.2024.07.004](https://doi.org/10.1016/j.cml.2024.07.004).
- Zhu J, Fan J, Xie T, et al. Venetoclax combined chemotherapy versus chemotherapy alone for acute myeloid leukemia: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1361988. DOI: [10.3389/fonc.2024.1361988](https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1361988).
- Pratz KW, Chai X, Xie J, et al. Cost-effectiveness analysis of venetoclax in combination with azacitidine versus azacitidine monotherapy in patients with acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy: from a US third party payer

- perspective[J]. *Pharmacoeconomics*, 2022, 40(8): 777–790. DOI: [10.1007/s40273-022-01145-7](https://doi.org/10.1007/s40273-022-01145-7).
- 17 Patel KK, Zeidan AM, Shallis RM, et al. Cost-effectiveness of azacitidine and venetoclax in unfit patients with previously untreated acute myeloid leukemia[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(4): 994–1002. DOI: [10.1182/bloodadvances.2020003902](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003902).
- 18 Guinan K, Mathurin K, Au Y, et al. Venetoclax in combination with azacitidine for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia: a Canadian cost-utility analysis[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(10): 7524–7536. DOI: [10.3390/curroncol29100592](https://doi.org/10.3390/curroncol29100592).
- 19 周洁, 刘梦颖, 汪思亮, 等. 维奈克拉联合阿扎胞苷初治急性髓系白血病的成本-效果分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(19): 2261–2267. [Zhou J, Liu MY, Wang SL, et al. Cost-effectiveness analysis of the initial treatment of acute myeloid leukemia with venetoclax combined with azacitidine[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(19): 2261–2267.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2024.19.10](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2024.19.10).
- 20 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with azacitidine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable[EB/OL]. (2022-02-22) [2024-11-01]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta765>.
- 21 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venetoclax with low dose cytarabine for untreated acute myeloid leukaemia when intensive chemotherapy is unsuitable[EB/OL]. (2022-04-27) [2024-11-01]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ta787>.
- 22 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 白血病专家委员会. 含维奈克拉方案治疗新诊断不适合强烈化疗急性髓系白血病的专家建议 (2024 年版) [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2024, 33(11): 641–648. [Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Leukemia Expert Committee. Expert recommendations for venetoclax-containing regimens for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia not amenable to intense chemotherapy (2024 edition)[J]. *Leukemia-Lymphoma*, 2024, 33(11): 641–648.] DOI: [10.3760/ema.j.cn115356-20240613-00087](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn115356-20240613-00087).
- 23 药智网. 药品中标价格 [DB/OL]. (2023-12) [2023-12-23]. https://vip.yaazh.com/yaopin_zhongbiao/list2023.
- 24 袁文洁, 康朔, 王晓晖, 等. 安罗替尼三线治疗晚期非小细胞肺癌的药物经济学评价 [J]. *药学前沿*, 2024, 28(4): 639–647. [Yuan WJ, Kang S, Wang XH, et al. Pharmacoeconomic evaluation of third-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with anlotinib[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2024, 28(4): 639–647.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-0942.202312097](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-0942.202312097).

收稿日期: 2024 年 12 月 08 日 修回日期: 2025 年 02 月 10 日
本文编辑: 洗静怡 周璐敏