

# 仑卡奈单抗治疗早期阿尔茨海默病的快速卫生技术评估<sup>Δ</sup>

沙 翩\*, 王晓杰, 王 涛<sup>#</sup>(徐州医科大学附属医院药学部, 江苏 徐州 221004)

中图分类号 R972;R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)04-0504-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.04.16



**摘要** **目的** 综合评估仑卡奈单抗在早期阿尔茨海默病(AD)治疗中的有效性、安全性及经济性,为临床决策提供依据。**方法** 系统检索 PubMed、Cochrane Library、中国知网、万方数据、Embase 及主要卫生技术评估(HTA)机构官网,纳入截至2025年10月发表的仑卡奈单抗随机对照试验、药物经济学研究、Meta分析/系统评价和HTA报告。依据预设标准筛选文献,经方法学评估、提取数据后进行定性综合分析。**结果** 共纳入6项研究,包括3项随机对照试验和3项药物经济学研究。有效性方面,与安慰剂相比,仑卡奈单抗可显著延缓认知衰退27%,使日常活动能力下降幅度减缓37%,并显著降低脑内淀粉样蛋白水平。安全性方面,仑卡奈单抗组淀粉样蛋白相关影像异常(ARIA)发生率高于对照组,其中脑水肿或渗出发生率为12.6%(安慰剂组1.7%),脑微出血或含铁血黄素沉积发生率为17.3%(安慰剂组9.0%)。经济性方面,仑卡奈单抗相比标准治疗方案的增量成本-效果比高于美国常用支付意愿阈值(50 000~150 000美元/QALY)。**结论** 仑卡奈单抗在早期AD治疗中具有显著的认知保护作用,但存在较高的ARIA风险和经济负担。

**关键词** 仑卡奈单抗;早期阿尔茨海默病;淀粉样蛋白相关影像异常;经济性

## Rapid health technology assessment of lecanemab in the treatment of early-stage Alzheimer's disease

SHA Pian, WANG Xiaojie, WANG Tao (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To comprehensively evaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of lecanemab in the treatment of early-stage Alzheimer's disease (AD), and to provide evidence-based guidance for clinical decision-making. **METHODS** A systematic search of PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang, Embase, and the official websites of leading health technology assessment (HTA) agencies was conducted for randomized controlled trials, pharmacoeconomic studies, meta-analyses/systematic reviews, and HTA reports on lecanemab published up to October 2025. After screening against predefined eligibility criteria, methodological quality was appraised with validated tools, relevant data were extracted, and the findings were synthesized qualitatively. **RESULTS** A total of 6 studies were included, consisting of 3 randomized controlled trials and 3 pharmacoeconomic evaluations. In terms of efficacy, lecanemab significantly slowed cognitive decline by 27% compared to placebo, reduced the decline in daily activity ability by 37%, and markedly reduced intracerebral amyloid levels. Regarding safety, the incidence of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) was higher in the lecanemab group than in the control group, with the incidence of edema/effusion of 12.6% (vs. 1.7% in the placebo group), and the incidence of hemorrhage/hemosiderin deposition of 17.3% (vs. 9.0% in the placebo group). Economically, the estimated incremental cost-effectiveness ratio of lecanemab compared with standard treatment exceeded commonly used willingness-to-pay thresholds in the United States (USD 50 000-150 000 per QALY). **CONCLUSIONS** Lecanemab confers significant cognitive protection in early-stage AD; however, it is associated with a relatively high risk of ARIA and economic burden.

**KEYWORDS** lecanemab; early-stage Alzheimer's disease; amyloid-related imaging abnormalities; cost-effectiveness

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的进行性神经退行性疾病,占全球约5 500万痴呆病例的60%~70%,给患者、家庭和社会带来了沉重的负

担<sup>[1]</sup>。脑内 $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )异常聚集形成的斑块,被视为AD的核心病理驱动因素,“A $\beta$ 假说”也因此成为抗淀粉样蛋白疗法的理论基石<sup>[2]</sup>。常见的药物干预局限于缓解AD的症状,如胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐、加兰他敏、利伐斯的明)和N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(如美金刚),虽可短暂改善患者认知,却无法阻断疾病进展<sup>[3]</sup>。临床常将多奈哌齐与美金刚联用,部分研究提示其联合疗效优于单药<sup>[4]</sup>,但该疗法仍未

<sup>Δ</sup>基金项目 江苏省新药与临床药学重点实验室开放研究课题计划(No.KFKT-2314)

\* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: 18361230440@163.com

# 通信作者 主任药师,博士。研究方向:药物基因组学与个体化用药。E-mail: Misswt2011@126.com

触及AD的病理根源,无法达到延缓或阻止疾病进展的效果。

仑卡奈单抗是一种人源化单克隆抗体,可选择性结合并清除具有神经毒性的可溶性A $\beta$ 原纤维<sup>[6]</sup>。2023年1月,美国FDA基于II期临床结果授予其加速批准资格,7月又依据III期试验CLARITY AD研究结果给予其完全批准,准其用于经确认存在脑内A $\beta$ 病理的AD轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)及轻度痴呆患者,使其成为首个经大规模临床试验证实能显著延缓疾病进展并获得完全批准的抗A $\beta$ 药物<sup>[6]</sup>。该药于2024年1月获中国国家药品监督管理局批准用于治疗经确认存在脑内A $\beta$ 病理的AD早期(即MCI及轻度痴呆)患者。然而,其临床应用面临两大挑战:一是经济负担,该药目前尚未纳入国家医保,患者年自付的治疗费用高达18万元;二是安全性风险,其引发的淀粉样蛋白相关影像异常(amyloid-related imaging abnormalities, ARIA)较为严重。具体而言,ARIA主要包括脑水肿或渗出(ARIA-edema/effusion, ARIA-E)与脑微出血或含铁血黄素沉积(ARIA-hemorrhage/hemosiderin deposition, ARIA-H)<sup>[7]</sup>。基于此,为快速厘清仑卡奈单抗在早期AD中的实际临床价值,本研究采用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)框架,整合最新循证证据、监管评估与药物经济学评价结果,从有效性、安全性和经济性3个维度对该药展开系统评估,旨在为临床决策提供可靠参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

文献的纳入标准包括:(1)研究对象为经临床诊断为早期AD的患者,包括MCI或轻度至中度痴呆。(2)干预措施为包含仑卡奈单抗的治疗方案,剂量与疗程不限。(3)对照组为安慰剂、其他阳性对照药物(包括多奈哌齐、美金刚)的治疗方案。(4)结局指标涵盖有效性、安全性和经济性。有效性指标包括临床痴呆评定量表总分(Clinical Dementia Rating Scale-sum of Boxes, CDR-SB)、AD评估量表认知子量表(14项版本)[Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive Subscale (14-item), ADAS-cog14]评分、AD复合评分(Alzheimer's Disease Composite Score, ADCOMS)、AD协作组MCI日常活动能力量表(Alzheimer's Disease Cooperative Study Mild Cognitive Impairment Activities of Daily Living Inventory, ADCS-MCI-ADL)评分、 $\beta$ -淀粉样蛋白正电子发射断层扫描( $\beta$ -amyloid positron emission tomography, A $\beta$ -PET)结果。安全性指标包括ARIA发生率、输液相关反应发生率、严重不良事件发生率、因不良事件导致的停药率及不良反应发生率。经济性指标包括患者生存年(life-years, LYs)、质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)、增量成本-效果比(incremental cost-

effectiveness ratio, ICER)等。(5)研究类型包括HTA报告、系统评价/Meta分析、随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、药物经济学研究。(6)语种限定为中英文。

文献的排除标准包括:(1)无法单独提取仑卡奈单抗(相对于安慰剂或其他阳性对照药物治疗)在主要疗效终点上的效应量(均值、标准差、样本量)的文献;(2)单臂临床试验;(3)会议摘要、海报、研究方案等非正式出版文献;(4)无法获取全文或重复发表的文献。

### 1.2 文献检索策略

系统检索PubMed、Cochrane Library、Embase、中国知网、万方数据等中英文数据库,以及国际卫生技术评估协会、国际卫生技术评估机构网络、英国国家健康与临床卓越研究院、美国临床与经济评估研究所等HTA官网。检索时间自建库至2025年10月。以PubMed为例,检索式为(“lecanemab” OR “BAN2401” OR “leqembi”) AND (“donepezil” OR “memantine” OR “acetylcholinesterase inhibitors” [MeSH] OR “NMDA receptor antagonists” [MeSH] OR “traditional therapy” OR “standard therapy”) AND (“cost-benefit analysis” [MeSH] OR “economics, pharmaceutical” [MeSH] OR “cost-effectiveness” OR “economic evaluation” OR “comparative effectiveness”)。

### 1.3 文献筛选流程

文献筛选由两名研究人员独立完成,若存在意见分歧,则由第三名研究人员参与裁定。筛选流程具体如下:首先将检索所得文献导入EndNote文献管理软件进行分组与去重处理;随后阅读文献标题、摘要及关键词,依据预先制定的纳入与排除标准进行初步筛选;再通过全文阅读,参考纳入与排除标准,确定最终纳入分析的文献集合。

### 1.4 资料提取

借助Excel表格对纳入文献进行信息提取:RCT类文献提取其第一作者、发表年份、研究类型、患者人群、样本量、干预与对照措施、随访时间及结局指标;药物经济学研究则重点提取其第一作者、发表年份、研究国家、研究视角与模型类型。因本研究最终未纳入系统评价/Meta分析及HTA类文献,故这两类文献的资料提取评价方法略。

### 1.5 纳入文献的质量评价

依据研究设计的不同类型,分别采用相应工具对纳入文献进行质量评估:对于RCT,采用Cochrane RoB 2.0偏倚风险评估工具,从随机化过程、干预措施实施、缺失数据处理、结局评价以及选择性报告5个维度系统评估潜在偏倚风险;对于药物经济学研究质量,参照《卫生经济学评价报告标准2022》展开评估,其28个条目均按“是”“否”进行判定,最终依据总分将研究质量划分为优

秀(≥19.5分)、良好(16.5~19分)、合格(14.5~16分)及不合格(≤14分)4个等级。因本研究最终未纳入系统评价/Meta分析及HTA类文献,故这两类文献的质量评价方法略。

### 1.6 数据分析

对最终纳入研究的结果进行描述性统计分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初步检索共获得652篇相关文献。经查重、对标题和摘要进行初筛及全文阅读后,最终纳入6篇高质量文献,包括3项RCT<sup>[8-10]</sup>和3项药物经济学研究<sup>[11-13]</sup>(图1)。研究内容聚焦仑卡奈单抗在早期AD治疗中的疗效、安全性、经济性及其与其他干预措施的相对价值。需要说明的是,在全文评估阶段,共检索到与仑卡奈单抗相关的系统评价/Meta分析11篇,主要包括针对仑卡奈单抗单药的疗效与安全性Meta分析4篇,针对仑卡奈单抗与其他抗Aβ单抗(阿杜那单抗、多奈单抗等)比较的网络Meta分析7篇。经审核,上述系统评价所纳入的原始研究与本研究拟纳入的RCT高度重叠,核心数据均来自Van Dyck等<sup>[8]</sup>的CLARITY AD III期临床试验、Swanson等<sup>[9]</sup>的II期临床试验及Logovinsky等<sup>[10]</sup>的I/II期临床试验。依据Cochrane手册中关于避免同源数据重复纳入的原则,本研究选择直接纳入原始RCT,故将上述系统评价予以排除。

### 2.2 纳入研究的基本特征与文献质量评价

最终纳入的6篇文献涵盖多种研究类型,系统呈现了仑卡奈单抗在早期AD治疗中的多维证据:3项RCT包含I、II、III期试验,研究对象均为早期或轻度至中度AD患者。其中,Logovinsky等<sup>[10]</sup>开展的I/II期研究为

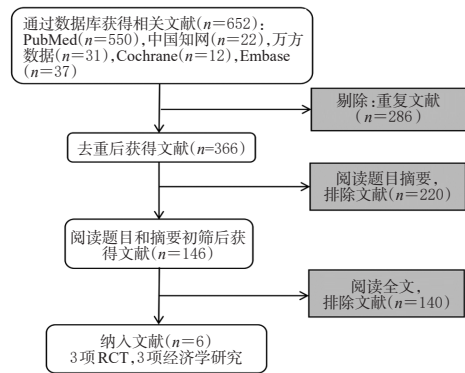


图1 文献筛选流程图

仑卡奈单抗的首次临床试验,主要目的在于评价仑卡奈单抗在不同剂量下的安全性和耐受性;Swanson等<sup>[9]</sup>的研究作为II期剂量探索试验,为后续仑卡奈单抗的III期关键试验的剂量设计提供了直接依据;Van Dyck等<sup>[8]</sup>的研究作为规模最大的III期确证性试验,纳入了1795例患者,评估了每2周静脉注射10 mg/kg仑卡奈单抗相较于安慰剂的疗效与安全性。研究质量方面,3项RCT虽在盲法实施方面存在一定不确定性风险,但均未发现高偏倚风险,研究设计与执行总体规范,其基本特征及文献质量评价结果见表1和表2。3项药物经济学研究采用不同模型评估了仑卡奈单抗对比标准治疗方案治疗早期AD的成本-效果,其中美国临床与经济评估研究所的报告因方法学严谨、证据整合全面及政策参考价值突出,质量较高,其基本特征及文献质量评分结果见表3和表4。

### 2.3 仑卡奈单抗有效性评价结果

2项研究报告,仑卡奈单抗在疾病进展、认知功能及β-淀粉样蛋白病理负荷等多项指标方面均表现出积极

表1 3项RCT的基本特征

第一作者及发表年份	研究类型	患者人群	样本例数	干预措施	对照措施	随访时间	有效性指标	安全性指标
Van Dyck 2023 <sup>[8]</sup>	III期RCT	早期AD患者	1795	仑卡奈单抗10 mg/kg,每2周1次	安慰剂	18个月	CDR-SB, ADAS-cog14评分, ADCOMS, ADAS-MCI-ADL评分, Aβ-PET结果	①②③④⑤
Swanson 2021 <sup>[9]</sup>	II期RCT	早期AD患者	856	仑卡奈单抗2.5 mg/kg,每2周1次;5 mg/kg,每月1次;5 mg/kg,每2周1次;10 mg/kg,每月1次;10 mg/kg,每2周1次	安慰剂	18个月	CDR-SB, ADCOMS, ADAS-cog14评分, Aβ-PET结果	①②③④
Logovinsky 2016 <sup>[10]</sup>	I/II期RCT	轻度至中度AD患者	165	仑卡奈单抗0.1, 0.3, 1.3, 10 mg/kg, 单次静脉给药;10 mg/kg, 每2周1次	安慰剂	4~12个月(不同剂量队列)		①②⑤

①:ARIA发生率;②:输液相关反应发生率;③:严重不良事件发生率;④:因不良事件导致的停药率;⑤:不良反应发生率。

表2 3项RCT的质量评价结果

第一作者及发表年份	随机化过程	偏离预期干预措施	数据缺失	结局评估	选择性报道	总体评价结果
Van Dyck 2023 <sup>[8]</sup>	低风险	不确定风险	低风险	低风险	低风险	不确定风险
Swanson 2021 <sup>[9]</sup>	低风险	不确定风险	低风险	低风险	低风险	不确定风险
Logovinsky 2016 <sup>[10]</sup>	不确定风险	不确定风险	低风险	低风险	低风险	不确定风险

表3 3项药物经济学研究的基本特征

第一作者及发表年份	国家	视角	模型	研究时限	患者人群	干预措施	对照措施	评价指标
美国临床与经济评估研究所 2023 <sup>[11]</sup>	美国	医疗系统/社会	Markov模型	终身	早期AD患者	仑卡奈单抗	标准治疗	QALYs, ICER
Tahami Monfared 2023 <sup>[12]</sup>	美国	社会	AD-ACE模型	终身	早期AD患者	仑卡奈单抗	标准治疗	QALYs, LYs
Nguyen 2024 <sup>[13]</sup>	美国	医疗系统	决策树+Markov模型	20年	早期AD患者	仑卡奈单抗	标准治疗	QALYs, ICER

标准治疗:主要包括胆碱酯酶抑制剂(如多奈哌齐)和(或)N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(如美金刚)等对症治疗方案;AD-ACE模型:AD阿基米德状态-事件模拟模型。

表4 3项药物经济学研究的质量评价结果

第一作者与发表时间	评价条目																												评分	
	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		
美国临床与经济评估研究所2023 <sup>[11]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	28
Tahami Monfared 2023 <sup>[12]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	否	是	是	24
Nguyen 2024 <sup>[13]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	否	是	是	23

效果<sup>[8-9]</sup>。Van Dyck等<sup>[8]</sup>的Ⅲ期临床研究显示,治疗18个月,CDR-SB评分变化仑卡奈单抗组为1.21分,安慰剂组为1.66分,仑卡奈单抗组患者较安慰剂组的认知衰退改善了27%( $P<0.001$ )。次要终点方面, Aβ-PET检查结果显示, Aβ水平变化仑卡奈单抗组为-55.48 centiloids, 安慰剂组为3.64 centiloids, 两组差值为-59.12 centiloids (95%CI为-62.64~-55.60,  $P<0.001$ )。此外, ADAS-cog14评分较基线的调整后平均变化仑卡奈单抗组为4.14分, 安慰剂组为5.58分, 两组差值为-1.44分(95%CI为-2.27~-0.61,  $P<0.001$ ); ADCOMS变化仑卡奈单抗组为0.164, 安慰剂组为0.214, 两组的差值为-0.050 (95%CI为-0.074~-0.027,  $P<0.001$ ); ADCS-MCI-ADL评分变化仑卡奈单抗组为3.5分, 安慰剂组为5.5分, 两组差值为2.0分, 仑卡奈单抗组患者的日常活动能力较安慰剂组提升了37%。Swanson等<sup>[9]</sup>的Ⅱ期临床研究采用Bayesian自适用设计评估了仑卡奈单抗在AD中的疗效, 结果显示, 治疗12个月后, 在主要终点指标ADCOMS方面, 仑卡奈单抗最高剂量组(10 mg/kg, 每2周1次)相较于安慰剂组具有一定的获益趋势, 其达到“较安慰剂改善≥25%”这一预设临床改善阈值的概率为64%(未达到研究预先设定的“改善80%”的显著性判定标准)。在次要终点方面, 该剂量组在ADCOMS、CDR-SB、ADAS-cog14评分上达到预设临床改善阈值的概率分别超过27.0%、33.0%、56.0%, 上述结果优于安慰剂的概率分别为97.7%、96.4%、98.8%。Aβ-PET检查结果显示, 仑卡奈单抗能显著、持续且呈剂量依赖性地清除脑内淀粉样斑块: 治疗18个月时, 安慰剂组的标准摄取值平均增加0.004, 而仑卡奈单抗最高剂量组则下降0.306, 81%的患者达到预设的淀粉样斑块清除阈值(标准摄取值≤1.0), 且该清除作用从治疗第3个月开始显现并随时间持续增强, 斑块清除幅度更大的患者也表现出更缓的衰退趋势。这进一步明确了仑卡奈单抗能靶向清除Aβ的生物学活性。

#### 2.4 仑卡奈单抗安全性评价结果

3项研究均对仑卡奈单抗的安全性进行了评价<sup>[7-9]</sup>。结果表明, 仑卡奈单抗在早期AD患者中的总体耐受性良好, 但其治疗相关的ARIA事件需要在临床中重点关注。

Van Dyck等<sup>[8]</sup>的研究指出, 输液相关反应是仑卡奈单抗最常见的不良事件, 首次给药后的发生率为26.4%, 高于安慰剂组的7.4%。此外, 仑卡奈单抗组ARIA的发生率高于安慰剂组, 其中两组ARIA-H的发生率分别为

17.3%、9.0%, ARIA-E的发生率分别为12.6%、1.7%, 且仑卡奈单抗组中携带APOE ε4纯合子的患者风险最高, 携带杂合子的患者次之, 而ApoE ε4非携带者的发生率最低, 提示遗传背景在该药的安全性风险中具有重要作用。

在Swanson等<sup>[9]</sup>的Ⅱ期研究中, 仑卡奈单抗治疗期间最常见的不良事件仍为输液相关反应, 其中10 mg/kg每月1次给药方案的发生率最高(22.9%)。ARIA-E的发生率在10 mg/kg每月1次及10 mg/kg每2周1次给药方案中均为9.9%, 多数病例发生于APOE ε4基因携带者中(48例ARIA-E患者中有37例为ApoE ε4携带者)。在所有ARIA-E患者中, 5例为有症状事件, 占仑卡奈单抗组ARIA-E患者的11%。ARIA-H在仑卡奈单抗组中的发生率为10.7%, 略高于安慰剂组的9.6%, 但研究未观察到ARIA发生率随剂量增加而显著升高的趋势。

Logovinsky等<sup>[10]</sup>的Ⅰ/Ⅱ期研究为早期安全性和耐受性提供了初步临床数据。从单剂量给药来看, 最常见的不良事件包括头晕(8.3%)、乏力(5.6%)及鼻窦炎(5.6%); 而在接受多剂量给药的患者中, 上呼吸道感染(16.7%)、头痛(12.5%)及直立性低血压(12.5%)的发生率较高。整个研究期间未观察到症状性ARIA-E、ARIA-H或表浅铁沉积, 也无因不良事件导致的停药或死亡。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查结果显示, 仑卡奈单抗组与安慰剂组的ARIA发生率相近, 表明其仑卡奈单抗在低剂量与短周期治疗下具有良好的耐受性。

#### 2.5 仑卡奈单抗经济性评价结果

现有药物经济学证据主要为美国医疗体系背景下的模型研究。根据美国临床与经济评估研究所发布的评估结果, 在年治疗费用约26 500美元的定价水平下, 仑卡奈单抗在早期AD患者中的经济性有限<sup>[11]</sup>。具体而言, 从医疗保健系统视角来看, 其ICER约为204 000美元/QALY; 从社会视角来看, 其ICER约为183 000美元/QALY, 均高于美国健康经济学研究中常用的支付意愿阈值(50 000~150 000美元/QALY), 提示在当前价格水平下, 该药物尚不具备经济性优势。

Tahami Monfared等<sup>[12]</sup>基于AD-ACE模型的长期预测结果认为, 与标准治疗方案相比, 早期AD患者使用仑卡奈单抗治疗预计可延缓疾病进展2.5~3.1年, 并为患者带来0.61~0.64 QALYs的增量获益。若进一步将照护者的时间成本及社会生产力损失等间接成本纳入考量, 从社会视角评估, 其经济性相较医疗系统视角将有

所改善,但在现行定价水平下,其ICER仍高于卫生经济学评价中常用的支付意愿阈值参考区间(100 000~200 000美元/QALY,该范围常作为高收入国家背景下评估创新疗法的经验性基准)。

Nguyen等<sup>[13]</sup>构建了决策树结合Markov模型的策略评估框架,对不同检测-治疗策略与标准治疗方案在早期AD患者20年时间范围内的经济性进行了比较。研究结果显示,在所有成本按2022年美元价值折算并采用常用支付意愿阈值(50 000~150 000美元/QALY)的情况下,标准治疗方案具有经济性优势的概率更大;仑卡奈单抗方案需要在进一步降低药品价格后,方可能在上述阈值下具有经济性。

### 3 讨论

#### 3.1 仑卡奈单抗的临床价值、安全性及经济性

Van Dyck等<sup>[9]</sup>的研究证实,仑卡奈单抗可使早期AD患者的认知功能下降速度减缓27%(CDR-SB评分仑卡奈单抗组为1.21分,安慰剂组为1.66分),虽然该效应在统计学上具有显著差异( $P<0.001$ ),但两组CDR-SB评分的差值(0.45分)能否转化为患者或照护者可明显感知的日常功能改善,仍存在一定争议。然而,有研究提示,这一幅度可能足以延缓患者进入中重度痴呆阶段的时间<sup>[14]</sup>,因此仑卡奈单抗具备潜在的临床获益价值。

仑卡奈单抗的核心安全性问题是ARIA,可表现为ARIA-E或ARIA-H,尽管大多数ARIA事件为轻度且无症状,但少数病例可能进展为严重脑出血,甚至导致死亡,因此必须在用药前进行APOE基因型筛查,对APOE $\epsilon 4$ 纯合子及其他高危个体采取审慎态度;规范化的基线及随访MRI监测对于早期识别和及时干预ARIA至关重要。总之,仑卡奈单抗的临床应用需要整合基因型、出血史、抗凝用药等多重因素进行个体化风险评估,这对临床医生的专业判断和医疗机构的多学科协作管理水平都提出了较高要求。

经济性方面,仑卡奈单抗的高价不仅与其研发投入巨大、生产成本较高有关,而且由于其作为首批经大规模试验证实可延缓疾病进展的抗A $\beta$ 单抗,在早期治疗市场中具有一定的先发优势和相对独占地位,从而进一步增强了其市场溢价能力。若将照护者的时间成本、患者误工损失和社会生产力下降等间接成本纳入考量,从社会视角评估,仑卡奈单抗的宏观经济价值可能有所提升。然而,从患者角度来看,仑卡奈单抗与已进入仿制药市场的多奈哌齐等药物相比,其成本差距仍然显著——后者年花费仅数百美元,公共支付方更易接受。在同类抗A $\beta$ 抗体中,仑卡奈单抗的经济性相对“居中”,而阿杜那单抗需将年治疗费用降至约3 000美元方可接近意愿支付阈值,但这在商业上难以实现(成本和收益严重失衡);多奈哌齐定价更高,不过其治疗仅需持续18个月,整体治疗成本可能较低。可见,未来若想既保留创新溢

价的同时确保医疗体系的可持续性,缩短给药周期、减少治疗暴露时间可能成为抗A $\beta$ 药物经济价值优化的重要方向。值得注意的是,随着医保政策环境的变化,使用仑卡奈单抗的患者可及性正在发生重要转变。根据最新政策信息,2026年1月起生效的我国首版《商业健康保险创新药品目录》已将仑卡奈单抗纳入报销范围。在此背景下,尽管该药物的价格仍然较高,但在医保支付机制的支持下,参保患者的实际自付费用已显著下降,其经济负担与上市初期相比明显减轻。从患者视角出发,医保准入不仅降低了个体家庭的直接医疗支出压力,也在一定程度上改善了治疗的可接受性和持续性,使部分原本因经济因素无法接受疾病修饰治疗的早期AD患者获得了新的治疗选择。

#### 3.2 仑卡奈单抗的临床应用策略与个体化治疗推进

仑卡奈单抗的临床应用需要基于个体化评估,而非采用统一方案。治疗决策首先应依据疾病分期确定治疗窗口期,随后综合考虑APOE $\epsilon 4$ 基因型状态、合并症负担、患者经济承受力、患者及家属治疗意愿等多重因素,进行个体化的风险-获益评估<sup>[15]</sup>。对于APOE $\epsilon 4$ 纯合子患者,需权衡ARIA风险与延缓痴呆的获益;对于杂合子或APOE $\epsilon 4$ 非携带者,由于ARIA风险相对较低,其更可能从治疗中获益。但无论基因型如何,均应建立标准化的MRI监测方案,包括基线评估、定期随访扫描和症状触发性检查等,并确保医疗机构具备及时识别、准确分级和有效处理ARIA事件的能力。在此基础上,可进一步探索疾病修饰治疗和对症治疗的联合策略,使清除淀粉样蛋白的仑卡奈单抗与改善递质传递的传统药物协同作用,既能延缓疾病进程,又能及早改善临床症状,从而达到为延长患者独立生活期并提高其生活质量的治疗目标<sup>[16]</sup>。

#### 3.3 仑卡奈单抗的全球监管差异与市场准入

全球主要监管机构对仑卡奈单抗的态度存在差异:美国FDA基于获益-风险综合评价批准其上市;欧洲药品管理局则出于对ARIA风险的担忧最初持否定态度,后续予以其附条件批准,并将其限于非APOE $\epsilon 4$ 纯合子患者,体现了个体化治疗趋势;英国国家健康与临床卓越研究院出于成本-效益考量初步否决了该药的上市申请,认为其临床获益未能证明高成本的合理性<sup>[17]</sup>。这些差异反映出各地区在药物评审中价值取向的不同:美国更注重药品创新与患者选择,而英国等以公共医疗体系为主的国家则更加关注医保基金的长期可持续性、预算影响及资源配置的公平性。这种分歧可能导致全球药物可及性的不平等,尤其在医疗资源有限的国家。在我国监管与准入情境下,仑卡奈单抗于2024年获国家药品监督管理局批准用于早期AD治疗,显示我国监管决策在总体上更接近于基于获益-风险综合判断的审评路径。同时,随着后续医保准入及支付政策的逐步推进,

其临床可及性正在进一步改善。这一实践表明,我国在引入疾病修饰治疗药物时,既重视创新药物的临床价值,又通过医保谈判等制度工具对其经济性和可负担性进行再平衡,形成了兼顾创新激励、卫生体系可持续性 & 患者健康的药品准入模式。

#### 4 总结及展望

本次快速HTA结果显示,仑卡奈单抗在早期AD患者治疗中展现出明确的临床疗效,但同时也伴随着特定的安全性风险与经济性挑战。

本研究存在以下局限性:首先是随访时间相对有限,仑卡奈单抗在更长时期(如5、10年)的持续疗效以及潜在的迟发性ARIA风险尚不明确;其次,临床试验入组人群与真实世界中的高龄、多重合并症、多重用药患者存在显著差异,研究结果的外推性需要进一步评估;第三,现有的多数经济学评估模型基于美国医疗体系构建,其结论对医保制度、价格形成机制和照护成本结构差异显著的其他地区的适用性有待验证。就中国而言,现有经济性评价结论不能直接外推:一方面,中美两国在药品定价机制、医保支付标准、患者自付比例等方面存在根本差异;另一方面,中国的照护模式以家庭照护为主,护理人工成本结构与美国机构化照护模式显著不同,这将直接影响社会视角下的成本-效益评估结果。

建议未来应开展多中心长期随访队列研究,以明确持续疗效和迟发性不良反应;建立患者登记系统,系统收集真实世界中的剂量调整、联合用药、不良事件等数据,形成真实世界证据;系统评价疾病修饰治疗与对症治疗的序贯或联合方案,将仑卡奈单抗纳入多元治疗路径;整合血液生物标志物、影像学指标与遗传信息,开发更敏感、特异的预测标志物,实现更精准的个体化治疗选择,从而优化每位患者的风险-获益比。最后,针对中国医疗卫生体系,亟须开展本土化的药物经济学研究,以中国医疗系统视角和社会视角分别测算仑卡奈单抗的成本-效果,结合中国人群的APOE基因型分布特征、AD患病率、照护成本结构及支付意愿阈值,为国家医保药品目录遴选和价格谈判提供循证依据。

#### 参考文献

[1] MIMURA M. Dementia treatment and prevention in the era of 60 million patients: advancing disease-modifying therapies faster, wider, and deeper[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, 78(9): 490.

[2] 高心怡,张娟,刘强. 阿尔茨海默病治疗药物的突破[J]. *科学通报*, 2024, 69(17): 2351-2359.

[3] 刘雨辉,卜先乐,马辛,等. 阿尔茨海默病药物治疗指南[J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2025, 8(1): 8-16.

[4] PANZA F, DIBELLO V, SARDONE R, et al. Successes and failures: the latest advances in the clinical development of amyloid- $\beta$ -targeting monoclonal antibodies for

treating Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2025, 25(3): 275-283.

- [5] HARRIS E. Alzheimer drug lecanemab gains traditional FDA approval[J]. *Jama*, 2023, 330(6): 495.
- [6] WALSH S, MERRICK R, RICHARD E, et al. Lecanemab for Alzheimer's disease[J]. *BMJ*, 2022; o3010.
- [7] 陈宗勤,鲍奕仿,李郁欣. 早期阿尔茨海默病A $\beta$ 单抗治疗中淀粉样蛋白相关影像异常的研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2025, 48(1): 59-63.
- [8] VAN DYCK C H, SWANSON C J, AISEN P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(1): 9-21.
- [9] SWANSON C J, ZHANG Y, DHADDA S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 80.
- [10] LOGOVINSKY V, SATLIN A, LAI R, et al. Safety and tolerability of BAN2401: a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2016, 8(1): 14.
- [11] Institute for Clinical and Economic Review. Beta-amyloid antibodies for early Alzheimer's disease: final evidence report[EB/OL]. (2023-04-17) [2026-02-03]. <https://ICER.org/assessment/alzheimers-disease-2023/>.
- [12] TAHAMI MONFARED A A, YE W C, SARDESAI A, et al. Estimated societal value of lecanemab in patients with early Alzheimer's disease using simulation modeling[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(3): 795-814.
- [13] NGUYEN H V, MITAL S, KNOPMAN D S, et al. Cost-effectiveness of lecanemab for individuals with early-stage Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2024, 102(7): e209218.
- [14] HARTZ S M, SCHINDLER S E, STREITZ M L, et al. Assessing the clinical meaningfulness of slowing CDR-SB progression with disease-modifying therapies for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2025, 11(1): e70033.
- [15] LI J L, HAJ EBRAHIMI A, ALI A B. Advances in therapeutics to alleviate cognitive decline and neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5169.
- [16] THAMBISETTY M, HOWARD R. Lecanemab and APOE genotyping in clinical practice: navigating uncharted terrain[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(5): 431-432.
- [17] FORTEA J, PEGUEROLES J, ALCOLEA D, et al. APOE4 homozygosity represents a distinct genetic form of Alzheimer's disease[J]. *Nat Med*, 2024, 30(5): 1284-1291.

(收稿日期:2025-09-16 修回日期:2026-02-09)

(编辑:孙冰)