

依洛尤单抗治疗高胆固醇血症有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估^Δ

张 许*, 陈文文, 刘燕琳, 丁 静, 张厚莉, 党和勤[#](山东第一医科大学第二附属医院药剂科, 山东泰安 271000)

中图分类号 R972⁺.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)02-0241-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.02.20

摘要 目的:快速评价依洛尤单抗治疗高胆固醇血症的有效性、安全性和经济性,旨在为临床药物选择和决策提供循证依据。方法:计算机检索 PubMed、Cochrane 图书馆、中国知网、万方数据和卫生技术评估(HTA)相关官方网站,收集依洛尤单抗单用或联合标准治疗方案对比标准治疗方案或安慰剂或依折麦布用于高胆固醇血症的 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究,检索时限均为建库/建站起至 2020 年 1 月。在筛选文献、提取资料的基础上,分别采用 HTA checklist、系统评价评估测量工具 AMSTAR-2 量表、综合卫生经济评价报告标准量表评价纳入 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和药物经济学研究的文献质量,并对有效性、安全性结果进行定量描述,对经济学评价结果进行定性描述。结果:共纳入 13 篇文献,其中 6 篇为 Meta 分析文献、7 篇为经济学文献;Meta 分析文献质量偏低,经济学研究质量较好。在有效性方面,与安慰剂/依折麦布比较,依洛尤单抗可显著降低患者低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、三酰甘油、极低密度脂蛋白胆固醇水平以及心血管事件、心肌梗死、冠状动脉缺血、卒中发生率,增加高密度脂蛋白胆固醇水平($P<0.05$);而两者不稳定性心绞痛住院风险、心脏死亡率或心血管疾病死亡率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。在安全性方面,依洛尤单抗任一不良事件发生率、任一治疗紧急不良事件发生率、背部疼痛发生率、肌肉骨骼和结缔组织疾病合并发病率与安慰剂比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。在经济性方面,在标准治疗方案基础上加用依洛尤单抗,对血脂仍不达标的高危动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者具有一定的成本-效果优势。结论:依洛尤单抗对于高胆固醇血症患者的有效性和安全性均较好;对于经标准治疗方案治疗后血脂仍不达标的高危 ASCVD 患者,该药具有一定的经济性,可作为备选方案。

关键词 依洛尤单抗;有效性;安全性;经济性;快速卫生技术评估

Effectiveness, Safety and Economy of Evolocumab in the Treatment of Hypercholesterolemia: A Rapid Health Technology Assessment

ZHANG Xu, CHEN Wenwen, LIU Yanlin, DING Jing, ZHANG Houli, DANG Heqin (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Shandong Taian 271000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To rapidly evaluate the effectiveness, safety and economy of evolocumab in the treatment of hypercholesterolemia so as to provide evidence-based reference for clinical drug selection and decision. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane Library, CNKI, Wanfang database and HTA relative official website, HTA reports, systematic evaluation/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies about evolocumab alone or combined with standard plan versus standard plan or placebo or ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia were collected during the inception to Jan. 2020. Based on literature screening and data extraction, HTA checklist, system evaluation measurement tool AMSTAR-2 scale, comprehensive healthy economic evaluation report standard scale were used to evaluate the quality of included HTA reports, systematic evaluation/Meta-analysis and pharmacoeconomic literatures. Quantitative description was performed for effectiveness and safety results, and qualitative description was performed for economic evaluation results. RESULTS: A total of 13 literatures were included, involving 6 Meta-analysis and 7 economic studies. The quality of Meta-analysis literatures was low, and the quality of economic research was good. In terms of effectiveness, compared with placebo or ezetimibe, evolocumab significantly reduced the levels of LDL-C, TC, TG and VLDL-C, the incidence of cardiovascular events, myocardial infarction, coronary ischemia and stroke, while increased the level of HDL-C ($P<0.05$). There was no statistical significance in the risk of hospitalization, cardiac mortality or cardiovascular disease mortality in patients with unstable angina pectoris between placebo and evolocumab ($P>0.05$). In terms of safety, there was no significant difference in the incidence of any adverse events, any treatment emergency adverse events and back pain, musculoskeletal and connective tissue diseases between evolocumab and placebo ($P>0.05$). In terms of

^Δ 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(No.2018WS120);山东第一医科大学“学术提升计划”项目(No.2019QL017)

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:0538-6237545。E-mail:zhangxu1130@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0538-6237545。E-mail:d75766@163.com

economy, additional use of evolocumab, based on standard plan, had a cost-effectiveness advantage for patients with high-risk atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) whose blood lipids were still not up to standard. CONCLUSIONS: Evolocumab has good effectiveness and safety in the treatment of hypercholesterolemia. For high-risk patients with ASCVD whose blood lipids are still not up to standard after standard plan, evolocumab has certain economy and can be used as an alternative.

KEYWORDS Evolocumab; Effectiveness; Safety; Economy; rHTA

依洛尤单抗是一种人源性单克隆抗体,可与前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)特异性结合,通过抑制PCSK9与低密度脂蛋白胆固醇受体(LDLR)的结合来阻止PCSK9介导的LDLR降解,从而增加LDLR数量、降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平^[1]。FOURIER研究结果显示,与安慰剂相比,依洛尤单抗可使高胆固醇血症患者LDL-C水平下降59%,其余血脂指标也有明显改善^[1]。真实世界研究也表明,依洛尤单抗可显著降低LDL-C水平未达标的高危动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者的LDL-C水平,降低心血管事件的发生风险,且安全性良好^[2-3]。虽然,依洛尤单抗治疗高胆固醇血症具有极大的应用价值,但由于该药价格昂贵(我国市场价格为1 298元/支)且在我国上市时间较短,因此在临床选择时,仍需从药物的有效性、安全性和经济性等多方面进行综合评估。

近年来,快速卫生技术评估(Rapid health technology assessment, rHTA)已逐渐成为药品上市后有效性、安全性和经济性综合评价的重要工具^[4]。rHTA可根据用户需求,针对某一具体问题,简化传统卫生技术评估(HTA)流程,获取当前最佳证据并快速合成,以满足决策需求^[5]。相比HTA(评估时间1~2年),rHTA能够在短时间(评估时间1个月)内获取当前最佳证据,更适用于解决紧急决策问题^[4]。基于此,本研究通过rHTA对依洛尤单抗治疗高胆固醇血症的有效性、安全性和经济性进行评价,旨在为临床药物选择和决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 包括HTA报告、系统评价/Meta分析和药物经济学研究。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 高胆固醇血症患者,均符合《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》中的相关诊断标准^[6]。

1.1.3 干预措施 干预组患者给予依洛尤单抗单用或联合标准治疗方案;对照组患者给予标准治疗方案或安慰剂;两组患者的用药剂量、疗程均不限。标准治疗方案包括他汀类药物单用或联合依折麦布,以及最大耐受量的他汀类药物。

1.1.4 结局指标 ①LDL-C水平;②高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;③其余血脂指标,包括总胆固醇(TC)

水平、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平、TC/HDL-C比率、三酰甘油(TG)水平、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)水平;④心血管事件;上述均为有效性指标。⑤安全性指标:包括不良事件、背部疼痛、肌肉相关事件等。⑥经济性指标:增量-成本效果比(ICER)。

1.1.5 排除标准 ①会议摘要、综述;②PCSK9抑制剂作为整类药物合并分析且无法区分出依洛尤单抗的文献;③研究类型不符合上述标准的文献;④无法获得全文的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方数据、PubMed、Cochrane图书馆等数据库以及卫生技术评估国际(HTAI)、国际卫生技术评估协会(ISTAHC)、国际卫生技术评估机构网络(INAHTA)、美国卫生保健研究和质量局(AHRQ)、加拿大卫生药物技术局(CADTH)、澳大利亚健康和福利研究院(AIHW)和英国国家临床卓越研究所(NICE)等官方网站。分别以“依洛尤单抗”“Evolocumab”为中英文关键词,检索时限均为建库/建站起至2020年1月。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由2位评价者独立按纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧则通过讨论或咨询第3位评价者解决。使用预先设计的资料提取表提取资料和数据,包括第一作者、发表年份、研究人群、纳入研究总数、患者例数、干预措施及结局指标等。对rHTA报告采用ISTAHC制定的HTA checklist进行质量评价^[7];对系统评价/Meta分析采用系统评价评估测量工具AMSTAR-2量表进行质量评价^[8];对经济学研究采用综合卫生经济评价报告标准(CHEERS)量表进行质量评价^[9]。

1.4 数据处理

采用定量描述的方法汇总有效性和安全性的结局指标;采用定性描述的方法汇总经济学评价研究的结论。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献698篇,经阅读标题、摘要,进一步阅读全文后,最终纳入文献13篇^[10-22],其中Meta分析6篇^[10-15]、药物经济学研究7篇^[16-22]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征

2.2.1 Meta分析的基本特征 6项研究^[10-15]均为随机对

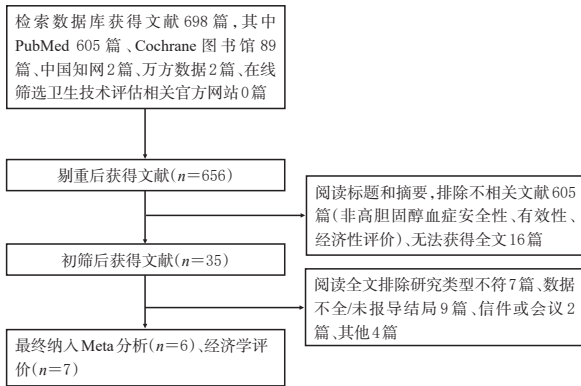


图1 文献筛选流程图

Fig 1 Flow chart of literature screening

照研究(RCT)。纳入Meta分析的基本特征见表1。

2.2.2 经济学研究的基本特征 纳入经济学研究的基本特征见表2[表中,“a”表示LDL-C \geq 2.6 mmol/L的家族性高胆固醇血症患者或有心血管事件病史(二级预防)患者;“b”表示在美国没有明确的成本效益阈值,该研究参考了美国心脏病学会/美国心脏协会和世界卫生组织的相关阈值]。

2.3 纳入研究的质量评价结果

2.3.1 Meta分析的质量评价 Meta分析的质量评价结果见表3(具体评价标准来源于文献[8])。表中,“条目1”为研究问题是否包括PICO各要素(P、I、C、O分别表

表1 纳入Meta分析的基本特征

Tab 1 Basic characteristics of included Meta-analysis

第一作者及发表年份	研究类型	纳入研究数(依洛尤单抗研究数)	患者人群	例数	试验组干预措施vs.对照组干预措施	结局指标
Dicembrini 2019 ^[9]	RCT	38(16)	高胆固醇血症	未提及	依洛尤单抗vs.安慰剂/依折麦布10 mg,每日1次	①
Turgeon 2018 ^[10]	RCT	23(5)	ASCVD	34 122	依洛尤单抗140 mg,每2周1次或420 mg,每4周1次vs.安慰剂/依折麦布10 mg,每日1次	①④
Zhu 2017 ^[12]	RCT	20(7)	高胆固醇血症	31 152	依洛尤单抗420 mg,每4周1次vs.安慰剂/依折麦布10 mg,每日1次	①④
Majid 2017 ^[3]	RCT	8(8)	家族性高胆固醇血症	3 880	依洛尤单抗420 mg,每4周1次vs.安慰剂	①②③
Cheng 2016 ^[4]	RCT	4(4)	高胆固醇血症	2 912	依洛尤单抗vs.安慰剂/依折麦布	①⑤
Zhang 2015 ^[5]	RCT	25(12)	高胆固醇血症	6 866	依洛尤单抗70、105、140 mg,每2周1次或280、350、420 mg,每4周1次vs.安慰剂/依折麦布	①②③⑤

表2 纳入经济学研究的基本特征

Tab 2 Basic characteristics of included economics research

第一作者及发表年份	国家	视角	模型	研究时限	患者人群	试验组干预措施vs.对照组干预措施	意愿支付阈值	结局指标
Fonarow 2019 ^[9a]	美国	社会	马尔科夫模型	终身	高危ASCVD	依洛尤单抗+标准治疗vs.标准治疗	50 000美元	⑥
Lima 2018 ^[7]	西班牙	公共卫生系统	决策树模型 马尔科夫模型	26个月 10年	高胆固醇血症	依洛尤单抗+他汀类药物vs.他汀类药物+依折麦布	未提及	⑥
Lee 2018 ^[8]	加拿大	未提及	心血管预期寿命模型	终身	高胆固醇血症	依洛尤单抗+他汀类药物vs.他汀类药物	未提及	⑥
Borissov 2017 ^[9b]	保加利亚	公共卫生保健	马尔科夫模型	终身	家族性高胆固醇血症和空腹LDL-C \geq 2.6 mmol/L	依洛尤单抗+他汀类药物vs.他汀类药物	11 827~14 632保加利亚列弗	⑥
Fonarow 2017 ^[20]	美国	社会	马尔科夫模型	终身	ASCVD	依洛尤单抗+标准治疗vs.标准治疗	150 000美元	⑥
Villa 2017 ^[21]	西班牙	国家卫生系统	马尔科夫模型	终身	心血管事件高危 ^a	依洛尤单抗+标准治疗vs.标准治疗	45 000欧元	⑥
Gandra 2016 ^[22]	美国	纳税人	马尔科夫模型	终身	高危ASCVD	依洛尤单抗+标准治疗vs.标准治疗	148 000~243 000美元/160 000~264 000美元 ^b	⑥

示人群、干预措施、对照措施、结局指标);“条目2”为系统评价研究方法在实施前是否已注册发表计划书;“条目3”为是否解释了选择系统评价纳入研究设计类型的原因;“条目4”为是否使用了全面的文献检索策略;“条目5”为是否由两人独立完成文献筛选;“条目6”为是否由两人独立完成数据提取;“条目7”为是否提供了排除文献的清单及排除理由;“条目8”为是否详细描述纳入研究的基本特征;“条目9”为是否使用了合理工具评估纳入文献的偏倚风险;“条目10”为是否说明研究资金来源;“条目11”为是否使用适当的统计方法进行结果合并分析;“条目12”为是否考虑纳入研究的偏倚风险对数据整合的潜在影响;“条目13”为是否考虑了纳入研究的偏倚风险;“条目14”为对结果中异质性是否给予满意的解释或讨论;“条目15”为定量合成时是否充分调查并讨论发表偏倚对结果的影响;“条目16”为是否报告了利益冲突。由表3可知,本研究纳入的Meta分析总体质量较低,多数文献在“条目2”存在缺陷,该条目要求作者在陈

述系统评价前事先写好研究计划并注册或发表,2019年之前发表的文献^[11-15]均未在文中提到计划书的存在;“条目4”要求使用全面的文献检索策略,部分文献^[10,12-13,15]漏掉了灰色文献;而以上两个条目均为评价的重要领域,因此导致质量评价结果较低。

表3 Meta分析的质量评价结果

Tab 3 Quality evaluation results of Meta-analysis

纳入研究	条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Dicembrini 2019 ^[9]	是	是	否	部分	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低
Turgeon 2018 ^[10]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	极低
Zhu 2017 ^[12]	是	否	否	部分	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	是	是	极低
Majid 2017 ^[3]	是	否	否	部分	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低
Cheng 2016 ^[4]	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	否	否	是	是	极低
Zhang 2015 ^[5]	是	否	是	部分	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低

2.3.2 药物经济学研究的质量评价 药物经济学研究的质量评价结果见表4(具体评价标准来源于文献[9])。表中,“条目1”表示题目;“条目2”表示摘要;“条目3”表示背景和目的;“条目4”表示目标人群和亚组;“条目5”

表示研究背景和地点;“条目6”表示研究角度;“条目7”表示比较对象;“条目8”表示时间范围;“条目9”表示贴现率;“条目10”表示健康结果的选择;“条目11”表示效果的测量;“条目12”表示基于偏好的结果测量和评价;“条目13”表示资源和成本的估计;“条目14”表示货币、价格日期和转换;“条目15”表示模型选择;“条目16”表示假设;“条目17”表示分析方法;“条目18”表示研究参数;“条目19”表示增量成本和结果;“条目20”表示不确定性分析;“条目21”表示异质性分析;“条目22”表示研究发现、局限性、适用性及现有情况描述;“条目23”表示资金来源;“条目24”表示利益冲突。由表4可知,纳入药物经济学研究的总体质量较好。

表4 纳入药物经济学研究的质量评价结果

Tab 4 Quality evaluation results of included pharmacoeconomics research

纳入研究	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	
Fonarow 2019 ^[9]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
Lima 2018 ^[7]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
Lee 2018 ^[8]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
Borisov 2017 ^[9]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
Fonarow 2017 ^[20]	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
Villa 2017 ^[21]	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
Gandra 2016 ^[22]	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

2.4 有效性评价

2.4.1 LDL-C水平 6项研究^[10-15]报道了LDL-C水平。Meta分析结果显示,与对照组比较,依洛尤单抗可显著降低患者LDL-C水平。Dicembrini等^[10]研究的结果显示,与安慰剂比较,依洛尤单抗可使患者LDL-C水平降低59.4%[95%CI(57.7,61.1), $P<0.05$]。Majid等^[13]的研究结果显示,与安慰剂比较,每月420 mg的依洛尤单抗可使LDL-C水平降低54.71%[95%CI(50.03,59.39), $P<0.05$]。Zhang等^[15]的研究分析了6个不同剂量的依洛尤单抗,在随访12周时与安慰剂比较,各剂量依洛尤单抗均可显著降低LDL-C水平,尤以每4周420 mg、每2周140 mg的疗效最好,分别可使LDL-C水平降低54.6%[95%CI(50.5,58.7), $P<0.05$]和60.4%[95%CI(52.0,68.8), $P<0.05$]。Cheng等^[14]的研究以LDL-C<1.8 mmol/L的患者百分比为疗效终点,结果显示,依洛尤单抗与安慰剂比较具有明显优势[OR=70.86,95%CI(51.28,97.91), $P<0.05$],而依洛尤单抗每4周420 mg、每2周140 mg组间比较差异无统计学意义[OR=1.04,95%CI(0.55,1.99), $P=0.90$]。

2.4.2 HDL-C水平 2项研究^[13,15]报道了HDL-C水平。Meta分析结果显示,与对照组比较,依洛尤单抗可升高患者HDL-C水平。1项研究^[13]结果显示,依洛尤单抗可使HDL-C水平升高6.06%[95%CI(4.70,7.43), $P<$

0.05]。1项研究^[15]结果显示,除每4周280 mg外,其余剂量依洛尤单抗均可升高HDL-C水平;与安慰剂比较,每4周420 mg、每2周140 mg的依洛尤单抗分别可使HDL-C水平升高7.6%[95%CI(5.7,9.5), $P<0.05$]、6.9%[95%CI(5.4,8.4), $P<0.05$];与依折麦布相比,上述两种剂量的依洛尤单抗分别可使HDL-C水平升高6.4%[95%CI(4.3,8.4), $P<0.05$]、7.2%[95%CI(4.4,10), $P<0.05$]。

2.4.3 其余血脂指标 2项研究^[13,15]报道了其余血脂指标。1项研究^[13]结果显示,依洛尤单抗可使TC水平降低35.08%[95%CI(31.81,38.34), $P<0.05$]、VLDL-C水平降低28.37%[95%CI(9.5,36.7), $P<0.05$]、TC/HDL-C比率降低39.14%[95%CI(34.95,43.34), $P<0.05$]、TG水平下降12.11%[95%CI(8.16,16.05), $P<0.05$]。1项研究^[15]结果显示,与安慰剂比较,6种不同剂量的依洛尤单抗均可显著降低TC水平、TC/HDL-C比率、non-HDL-C水平,其中每4周420 mg可使以上指标分别降低36.7%[95%CI(34.4,38.9), $P<0.05$]、41.3%[95%CI(36.9,45.7), $P<0.05$]和52.1%[95%CI(49.1,55.1), $P<0.05$]。

2.4.4 心血管事件 2项研究^[11-12]报道了心血管事件发生情况。1项研究^[12]结果显示,与安慰剂比较,依洛尤单抗可显著降低确诊心血管事件的发生风险[RR=0.86,95%CI(0.80,0.92), $P<0.05$]、心肌梗死发生率[RR=0.73,95%CI(0.65,0.82), $P<0.05$]、冠状动脉缺血发生风险[RR=0.78,95%CI(0.72,0.86), $P<0.05$]和卒中发生风险[RR=0.79,95%CI(0.66,0.94), $P<0.05$],但不能降低不稳定性心绞痛住院的发生风险[RR=0.98,95%CI(0.82,1.17), $P>0.05$]和心脏死亡率[RR=1.04,95%CI(0.87,1.24), $P>0.05$]。1项研究^[11]结果显示,与安慰剂相比,依洛尤单抗未能显著降低心血管疾病死亡率[RR=1.04,95%CI(0.88,1.24), $P>0.05$]。

2.5 安全性评价

2项研究^[14-15]报道了安全性指标。1项研究^[14]结果显示,依洛尤单抗的任一不良事件发生率[OR=1.09,95%CI(0.86,1.39), $P>0.05$]、背部疼痛发生率[OR=1.29,95%CI(0.51,3.23), $P>0.05$]与安慰剂相比,差异均无统计学意义。1项研究^[15]结果显示,依洛尤单抗的任一治疗紧急不良事件发生率与安慰剂[OR=1.07,95%CI(0.95,1.21), $P>0.05$]、依折麦布[OR=0.92,95%CI(0.84,1.01), $P>0.05$]比较,差异均无统计学意义;其肌肉骨骼和结缔组织疾病合并发病率与安慰剂[OR=1.08,95%CI(0.70,1.67), $P>0.05$]、依折麦布[OR=1.10,95%CI(0.61,2.00), $P>0.05$]比较,差异均无统计学意义。

2.6 经济学评价

经济学研究^[16-22]主要来自美国、西班牙、加拿大、保

加利亚等4个不同国家,均评价了在标准治疗(他汀类药物单用或联合依折麦布)的基础上加用依洛尤单抗的成本-效果。其中,3项研究^[17-18,20]结果显示,加用依洛尤单抗不具有成本-效果优势,而另外4项研究^[16,19,21-22]则认为具有成本-效果优势。其中,美国学者 Gandra 等^[22]从纳税人角度出发,评价了依洛尤单抗联合标准治疗对于高危 ASCVD 患者的成本-效果,结果显示,每增加1个质量调整生命年(QALY),ICER为141 699美元,未超过意愿支付阈值(见表2),提示对于高危 ASCVD 患者加用依洛尤单抗是一种经济有效的选择。2017年,依洛尤单抗在美国的定价为每年14 523美元,美国学者 Fonarow 等^[20]从社会角度出发,以 ASCVD 患者为对象进行研究,结果显示,每增加1个QALY,ICER为268 637美元,超过了意愿支付阈值150 000美元,提示该药不具经济优势。2018年10月,依洛尤单抗在美国的定价降至每年5 850美元,Fonarow 等^[16]于2019年再次进行了成本-效果分析,结果显示,对于高危 ASCVD 患者,依洛尤单抗与他汀组相比,ICER为7 667美元,与他汀联合依折麦布组相比,ICER为10 584美元,均低于意愿支付阈值;但低危 ASCVD 患者的ICER分别为56 655、59 331美元,均高于意愿支付阈值。西班牙学者 Villa 等^[21]从国家卫生系统角度出发进行研究,结果显示,相比标准治疗,加用依洛尤单抗的ICER为30 893欧元,低于45 000欧元的意愿支付阈值。西班牙学者 Lima 等^[17]从公共卫生系统角度出发进行研究,结果显示,接受依洛尤单抗治疗患者的平均费用为每年11 134.78欧元,接受他汀联合依折麦布治疗患者的平均费用为每年393.83欧元,每避免1次心血管事件其成本-效果比将增加600万欧元,不具有成本效果。保加利亚学者 Borissov 等^[19]从公共卫生保健角度出发、以有效治疗患者年数(ETPY)为衡量标准进行研究,结果显示,增加ETPY的成本为12 937保加利亚列弗,未超过意愿支付阈值11 827~14 632保加利亚列弗的范围,且可使心血管事件发生率相对降低38%。

3 讨论

本研究结果显示,在有效性方面,依洛尤单抗与对照组比较,可显著降低患者LDL-C、TC、VLDL-C、TG水平,增加HDL-C水平,降低心血管事件、心肌梗死、冠状动脉缺血和卒中的发生风险,但不能降低心脏死亡率或心血管疾病死亡率;在安全性方面,其不良事件、背部疼痛等发生率与对照组比较,差异均无统计学意义。这提示该药的有效性和安全性均较好。

经济学研究结果显示,在标准治疗基础上加用依洛尤单抗是否具有成本-效果优势与依洛尤单抗的价格、患者人群、意愿支付阈值和经济评价角度有关,尤其取

决于依洛尤单抗的价格和患者人群。以美国的3项经济学研究^[16,20,22]为例,在2016、2017年依洛尤单抗价格未变的情况下,从纳税人角度出发,该药对高危ASCVD患者具有成本-效果优势^[22];从社会角度出发,该药对ASCVD患者不具备成本-效果优势,且作者估算ICER若要低于意愿支付阈值,依洛尤单抗价格需低于每年9 669美元^[20]。到2018年,该药品价格降为每年5 850美元,学者再次从社会角度出发进行研究,发现该药对于高危ASCVD患者具有成本-效果优势,但对于低危ASCVD患者仍不具备成本-效果优势^[16]。这与美国当年意愿支付阈值的改变(2017年为150 000美金,2018年为50 000美金)有关,同时提示依洛尤单抗对定价较高地区的非高危人群不具备成本-效果优势。《2017欧洲心脏病学会(ESC)和欧洲动脉硬化学会(EAS)血脂指南》《2017美国临床内分泌医师学会(AACE)和美国内分泌学会(ACE)血脂指南》和《2018年美国心脏协会(AHA)联合多个学会公布的胆固醇管理指南》均推荐对于传统他汀类药物治疗效果不佳的高胆固醇血症患者可联合PCSK9抑制剂^[23-25]。由于我国相关指南于2016年修订^[6],而当时依洛尤单抗尚未在国内上市,因此未作具体推荐,且在我国也未见有该药的经济学分析报道。尽管如此,该药还是为高危ASCVD患者提供了新的选择,使得无法耐受他汀类药物的患者能够进行最大化的调脂治疗,从而降低心血管不良事件的发生风险。

综上所述,依洛尤单抗对于高胆固醇血症患者的有效性和安全性均较好;对于经标准治疗方案治疗后血脂仍不达标的高危ASCVD患者,该药具有一定的经济性,可作为备选方案。由于本研究为rHTA,对纳入的研究仅做了描述性分析,且纳入文献较少,文献质量较低,因此结果可能存在一定偏倚。此外,鉴于该药于我国上市时间较短,在我国人群中的临床实践信息较少,故仍需进一步完善对该药的有效性、安全性及经济性研究。

参考文献

- [1] SABATINE MS, GIUGLIANO RP, KECH AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [2] PANDEY AS, BAJAJ HS, GARG V, et al. The emerging role of proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 inhibition in secondary prevention: from clinical trials to real-world experience[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(5): 633-641.
- [3] GURGOZE MT, MULLER-HANSMA AHG, SCHREUDER MM, et al. Adverse events associated with PCSK9 inhibitors: a real-world experience[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(2): 496-504.

- [4] 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.
- [5] 李幼平, 喻佳洁, 孙鑫. 快速评估方法与流程的探索[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(5): 497-500.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员. 中国成人血脂异常防治指南: 2016年修订版[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [7] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess*, 2003, 19(1): 1-7.
- [8] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR2 解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101-108.
- [9] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement[J]. *Pharmacoeconomics*, 2013, 31(5): 361-367.
- [10] DICEMBRINI I, GIANNINI S, RAGGHIANI B, et al. Effects of PCSK9 inhibitors on LDL cholesterol, cardiovascular morbidity and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(9): 1029-1039.
- [11] TURGEON RD, TSUYUKI RT, GYENES GT, et al. Cardiovascular efficacy and safety of PCSK9 inhibitors: systematic review and meta-analysis including the odyssey outcomes trial[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(12): 1600-1605.
- [12] ZHU Y, SHEN X, JIANG Q, et al. Effects of monoclonal antibodies against PCSK9 on clinical cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Herz*, 2017, 44(4): 336-346.
- [13] MAJID ES, SHEKOUFEH N, MARYAM G, et al. Does evolocumab, as a PCSK9 inhibitor, ameliorate the lipid profile in familial hypercholesterolemia patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2017. DOI: 10.18433/J36C8N.
- [14] CHENG C, SUN S, ZHOU Y, et al. Efficacy and safety of different doses of evolocumab in reducing low-density lipoprotein cholesterol levels: a meta-analysis[J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(5): 541-547.
- [15] ZHANG XL, ZHU QQ, ZHU L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials[J]. *BMC Med*, 2015. DOI: 10.1186/s12916-015-0358-8.
- [16] FONAROW GC, HOUT BV, VILLA G, et al. Updated cost-effectiveness analysis of evolocumab in patients with very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(7): 691-695.
- [17] LIMA AODL, BALLESTER VG, SÁNCHEZ JFS, et al. Cost-effectiveness and budget impact of treatment with evolocumab versus statins and ezetimibe for hypercholesterolemia in Spain[J]. *Rev Esp Cardiol: Engl Ed*, 2018, 71(12): 1027-1035.
- [18] LEE TC, KAOUACHE M, GROVER SA, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of evolocumab in the FOU-RIER study: a Canadian analysis[J]. *CMAJ Open*, 2018, 6(2): E162-E167.
- [19] BORISSOV B, URBICH M, GEORGIEVA B, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia in Bulgaria: measuring health benefit by effectively treated patient-years[J]. *J Mark Access Health Policy*, 2017. DOI: 10.1080/20016689.
- [20] FONAROW GC, KEECH AC, PEDERSEN TR, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(10): 1069-1078.
- [21] VILLA G, LOTHGREN M, KUTIKOVA L, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(4): 771-786.
- [22] GANDRA SR, VILLA G, FONAROW GC, et al. Cost-effectiveness of LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(6): 313-320.
- [23] LANDMESER U, CHAPMAN MJ, STOCK JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS task force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(14): 1131-1143.
- [24] JELINGER PS, HANDELSMAN Y, ROSENBLIT PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease-executive summary complete appendix to guidelines available at <http://journals.aace.com>[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(4): 479-497.
- [25] GRUNDY SM, STONE NJ, BAILEY AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines[J]. *J Am Col Cardiol*, 2019, 73(24): e285-e350.

(收稿日期: 2020-08-19 修回日期: 2020-11-29)

(编辑: 陈宏)