

英克司兰治疗动脉粥样硬化性心血管疾病伴高胆固醇血症的快速卫生技术评估^Δ

高杏^{1*}, 刘天雅², 张倩¹, 张波¹, 李薇¹, 刘玲^{1#} (1. 徐州医科大学附属医院药学部, 江苏徐州 221004; 2. 徐州医科大学附属医院麻醉科, 江苏徐州 221004)

中图分类号 R973+1; R969.3; R956

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)19-2460-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.19.18



摘要 **目的** 评估英克司兰在动脉粥样硬化性心血管疾病伴高胆固醇血症治疗中的有效性、安全性和经济性。**方法** 采用快速卫生技术评估(HTA)方法。通过检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方等中英文数据库和HTA官方网站,收集英克司兰相关HTA报告、系统评价(SR)/Meta分析和药物经济学研究,检索时限为建库起至2025年4月。通过文献筛选、数据提取及文献质量评价,对研究结果进行描述性分析和汇总。**结果** 最终纳入22篇文献,包括HTA报告1篇,SR/Meta分析15篇,药物经济学研究6篇。有效性方面,与对照组相比,英克司兰能够显著降低低密度脂蛋白胆固醇、前蛋白转化酶枯草溶菌素9、总胆固醇、甘油三酯、载脂蛋白B和脂蛋白(a)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇水平,降低心血管不良事件风险。安全性方面,英克司兰组总不良事件、严重不良事件和非严重不良事件的发生风险与对照组差异无统计学意义,但是注射部位反应发生率升高,且多为轻度。经济性方面,国内外研究结论存在差异,更多研究表明英克司兰不具备经济性优势,需适当降价才能符合成本-效果标准。**结论** 英克司兰治疗动脉粥样硬化性心血管疾病伴高胆固醇血症疗效显著、安全性良好,但其经济性有待进一步提高。

关键词 英克司兰; 动脉粥样硬化性心血管疾病; 高胆固醇血症; 快速卫生技术评估

Rapid health technology assessment of inclisiran in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease with hypercholesterolemia

GAO Xing¹, LIU Tianya², ZHANG Qian¹, ZHANG Bo¹, LI Wei¹, LIU Ling¹ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 2. Dept. of Anesthesiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy, safety and economy of inclisiran in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease with hypercholesterolemia. **METHODS** A rapid health technology assessment (HTA) approach was employed. HTA reports, systematic reviews (SR)/meta-analyses, and pharmacoeconomic studies related to inclisiran were systematically identified through comprehensive searches of Chinese and English databases, including PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang database, supplemented by HTA institutional repositories. The search timeframe spanned from database inception to April 2025. The results of the studies were descriptively analysed and summarized through literature screening, data extraction and literature quality assessment. **RESULTS** The final analysis included 22 studies, comprising one HTA report, 15 SR/meta-analyses, and 6 pharmacoeconomic evaluations. Regarding therapeutic efficacy, compared with control group, inclisiran could significantly reduce the levels of low-density lipoprotein cholesterol, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, total cholesterol, triacylglycerol, apolipoprotein B, and lipoprotein(a), increase the level of high-density lipoprotein cholesterol, and reduce the risk of adverse cardiovascular events. In terms of safety, the inclisiran group showed no significant difference compared with the control group in the risk of total adverse events, serious adverse events, or non-serious adverse events; however, an increased incidence of injection site reactions was observed, most of which were mild. In terms of cost-effectiveness, there were discrepancies in research conclusions both domestically and internationally. More studies indicated that inclisiran did not demonstrate cost-effectiveness advantage and would require an appropriate price reduction to meet cost-effectiveness criteria. **CONCLUSIONS** Inclisiran demonstrates favorable efficacy and acceptable safety in treating atherosclerotic cardiovascular disease with hypercholesterolemia, though its economic profile requires improvement.

KEYWORDS inclisiran; atherosclerotic cardiovascular disease; hypercholesterolemia; rapid health technology assessment

^Δ基金项目 江苏省自然科学基金项目(No.BK20170258);江苏省药学会-石药医院药学科研基金项目(No.SY202306-3)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0516-85806336。E-mail: panda864170@126.com

通信作者 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0516-85806336。E-mail: 464800321@qq.com

心血管疾病是我国疾病负担最重的慢性病之一。国家心血管病中心2023年报告显示,我国心血管疾病患病人数为3.3亿,2020年死亡人数较2015年增长48.06%,医疗费用支出巨大^[1]。心血管疾病的发病率逐

年上升,动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)是心血管疾病中最常见的类型,不仅给患者家庭带来了沉重的经济负担,也进一步加剧了我国心血管疾病的防控形势^[2]。ASCVD的病理基础与脂质代谢紊乱密切相关,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高已被证实是该疾病关键且可干预的风险因素^[2]。

他汀类作为一线降脂药物,尽管显著降低了ASCVD的发生风险,但部分患者仍面临肝酶异常、肌肉并发症等不良反应进而导致他汀不耐受等问题^[2]。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是调节体内胆固醇水平的重要蛋白,在心血管疾病治疗中具有重要作用^[3]。PCSK9抑制剂通过抑制PCSK9的表达来阻止低密度脂蛋白受体降解,从而有效降低LDL-C水平^[4]。然而,PCSK9抑制剂给药次数较频繁,常导致患者依从性不佳。在此背景下,英克司兰(inclisiran)作为首个靶向PCSK9的小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)药物^[5],凭借其独特的“半年一针”长效作用机制,为ASCVD伴高胆固醇血症患者的长期管理提供了突破性解决方案。2020年以来,英克司兰相继在欧盟和美国获批上市,并于2023年8月在我国上市。据报道,英克司兰能够使患者主要心血管事件发生率降低26%^[6],但其在我国人群中的疗效、安全性及卫生经济学价值尚未形成系统性证据,亟须开展本土化快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)。

快速HTA是HTA的简化模式,利用系统评价(systematic review, SR)的方法和流程,能够快速评估药物的有效性、安全性和经济性,为药物临床应用和决策者提供参考^[7]。本研究旨在通过快速HTA方法,全面评估英克司兰治疗ASCVD伴高胆固醇血症的有效性、安全性及经济性,为该药的医保准入、临床指南更新及合理用药政策提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

(1)研究对象:ASCVD伴高胆固醇血症患者,疾病诊断符合《中国血脂管理指南(2023年)》中的诊断标准^[2],患者的年龄、性别、种族、发病时间不限。

(2)研究类型:已公开发表的HTA报告、SR/Meta分析及药物经济学研究。语言仅限中文或英文。

(3)干预措施:英克司兰组患者接受英克司兰单用或联合其他药物治疗;对照组患者接受安慰剂或其他阳性对照药物治疗;两组患者的用药剂量、疗程均不限。

(4)结局指标:有效性指标包括LDL-C、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triacylglycerol, TG)、PCSK9、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、非HDL-C、载脂蛋白B、脂蛋白(a)

水平和全因死亡率、主要心血管事件等。安全性指标包括总不良事件、严重不良事件、非严重不良事件、注射部位不良事件、与英克司兰治疗相关的停药事件。经济性指标包括增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)和质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs)。

(5)排除标准:①普通综述;②干预措施或对照措施不符的文献;③重复发表的文献;④数据缺乏或无法获取全文的文献;⑤会议摘要等。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务等中英文数据库。同时,检索HTA官方网站,包括国际卫生技术评估协会、国际卫生技术评估机构网络、英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、加拿大药物和卫生技术局等。中文检索式为“英克司兰AND((系统评价)OR(Meta分析)OR(荟萃分析)OR(成本)OR(经济)OR(费用))”;英文检索式为“inclisiran AND ((systematic review) OR (meta analysis) OR (cost) OR (economic))”。检索时限均为建库起至2025年4月。

1.3 文献筛选、数据提取及文献质量评价

由2位研究人员根据纳入及排除标准独立筛选文献,当出现判断差异时由第3位研究人员协助决定。文献筛选流程经过初筛和复筛,初筛时通过浏览文献标题与摘要排除明显不符合要求的文献,复筛时对预选文献进行全文精读,以确定最终入选文献。制定资料采集表,提取文献资料和相关数据,内容包括:第一作者、发表年份、研究设计类型、研究时间、纳入研究数量、患者人数、研究对象、研究角度、干预措施、对照措施及结局指标等。HTA报告的质量参照HTA报告清单进行评价^[8];SR/Meta分析的质量参照系统评价方法学质量评价工具2(A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2, AMSTAR-2)进行评价^[9];药物经济学研究的质量参照卫生经济学评价报告标准2022(Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022)量表进行评分^[10]。

1.4 数据处理

对纳入的HTA报告、SR/Meta分析及药物经济学研究采用描述性分析。数据以率(%),均数差(mean difference, MD)、比值比(odds ratio, OR)、风险比(risk ratio, RR)、累计概率排名曲线下面积(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)、95%置信区间(confidence interval, 95%CI)表示。不同研究间的异质性采用 I^2 统计量来检验($I^2 < 50\%$ 认为异质性小, $I^2 \geq 50\%$ 认为存在显著的异质性)。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获得文献 611 篇,其中 PubMed 127 篇、Web of Science 125 篇、Embase 143 篇、the Cochrane Library 138 篇、中国知网 2 篇、万方 2 篇、维普 2 篇、中国生物医学文献服务系统 71 篇、NICE 1 篇。剔除重复后获得文献 290 篇,进一步阅读题目和摘要进行初筛,删除不相关文献 191 篇;对剩余的 99 篇文献阅读全文进行复筛,排除研究内容不符 26 篇、研究类型不符 25 篇、研究人群不符 10 篇、无法获得原文 6 篇、综述 6 篇、其他不符 4 篇。最终纳入 22 篇文献^[11-32],其中 HTA 报告 1 篇^[11],SR/Meta 分析 15 篇^[12-26],药物经济学研究 6 篇^[27-32]。

2.2 纳入文献的基本特征和文献质量

纳入 1 篇来自 NICE 的 HTA 报告^[11],该报告质量较高。纳入 SR/Meta 分析 15 篇^[12-26],包括 14 篇英文文献和 1 篇中文文献;其中,高质量 2 篇,中质量 6 篇,低质量 5 篇,极低质量 2 篇,基本特征和质量评价见表 1。纳入药物经济学研究共 6 篇^[27-32],其中 3 篇来自中国,其余来自美国、新加坡和澳大利亚;6 篇均采用成本-效果分析法,总体研究质量良好,基本特征和质量评价见表 2。

2.3 有效性评价

2.3.1 LDL-C 水平

共有 1 项 HTA^[11]和 13 项 SR/Meta 分析^[12-21,23-24,26]报道了 LDL-C 水平。NICE 的 HTA 报告中的 ORION-9、

ORION-10 和 ORION-11 试验结果显示,与对照组相比,英克司兰组的 LDL-C 水平分别降低了 47.9%[95%CI (53.5%, 42.3%)]、52.3%[95%CI (55.7%, 48.8%)] 和 49.9%[95%CI (53.1%, 46.6%)]。一项高质量文献研究结果显示,英克司兰能使患者的 LDL-C 水平下降 46.95% [95%CI (40.46%, 53.26%) , $P<0.05$]^[21]。另一项高质量文献结果表明,与安慰剂相比,英克司兰组的 LDL-C 水平显著降低了 54.00%[95%CI (49.82%, 58.18%) , $P<0.000\ 01$]^[16]。此外,2 篇中等质量文献结果分别显示^[17,26],英克司兰能使患者的 LDL-C 水平降低 50.55% [95%CI (48.38%, 52.73%)] 和 50.42%[95%CI (44.70%, 56.15%)]。Zhang 等^[19]使用 SUCRA 百分比对 3 种干预措施的评估结果进行优先排序,其中英克司兰排名最高 (26.2%),其次是 PCSK9 抑制剂 (11.0%),最后是他汀类药物 (7.4%),提示英克司兰在 LDL-C 降低幅度上表现最好。Wang 等^[12]研究了 3 种不同剂量英克司兰对 LDL-C 的作用,亚组分析结果表明,100、300、500 mg 的英克司兰均能显著降低患者的 LDL-C 水平 ($P<0.05$),其中 300 mg 或 500 mg 是最佳剂量,剂量高于 500 mg 或低于 300 mg 的方案可能不能明显降低患者的 LDL-C 水平。

2.3.2 PCSK9 水平

8 项研究^[13,15-16,18,20-21,24,26]报道了 PCSK9 水平,结果表明,英克司兰能够降低 PCSK9 水平。一项高质量文献结果显示,英克司兰可使患者的 PCSK9 水平显著降低

表 1 SR/Meta 分析的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	纳入原始研究类型	纳入研究数	患者例数	干预措施 vs. 对照措施	结局指标		AMSTAR-2 质量评价
					有效性	安全性	
Wang 2018 ^[12]	RCT	5	583	英克司兰(100、300、500 mg) vs. 安慰剂或其他降脂药物	①②③⑤	①②	低
Asbeutah 2020 ^[13]	RCT	4	3 783	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	①④⑩	/	极低
Khan 2020 ^[14]	RCT	3	3 660	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	①⑩	①	低
Cicero 2022 ^[15]	RCT	5	4 226	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	①②④⑤⑥⑦⑧	④	中
Dutta 2024 ^[16]	RCT	4	2 203	英克司兰(100、200、300、500 mg) vs. 安慰剂	①②④⑥⑩	①②③	高
俞赟丰 2023 ^[17]	RCT	3	3 660	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	①⑩	①②④	中
Li 2025 ^[18]	RCT	10	5 208	英克司兰(284 mg) vs. 0.9% 生理盐水或安慰剂	①④⑩	①	极低
Zhang 2024 ^[19]	RCT	33	23 375	英克司兰(未限制剂量) vs. 他汀类药物、依折麦布	①②③⑤	①	中
Chen 2024 ^[20]	RCT	5	4 731	英克司兰(未限制剂量) vs. 安慰剂或其他汀类药物	①②④	④	低
Cheng 2025 ^[21]	RCT	8	4 947	英克司兰(100、200、300 mg) vs. 安慰剂	①②④⑤⑥⑦⑧⑩	①②	高
Jawwad 2024 ^[22]	RCT	8	4 981	英克司兰(284 mg) vs. 其他干预措施	/	②	低
Mirghani 2024 ^[23]	RCT	7	6 831	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	①⑨⑩	①⑤	低
Khalil 2025 ^[24]	RCT	5	4 072	英克司兰(284 mg) vs. 其他干预措施	①②③④⑤⑦⑧	/	中
Maliha 2025 ^[25]	RCT	7	4 790	英克司兰(100、200、300、500 mg) vs. 安慰剂	⑨⑩	④	中
Basit 2025 ^[26]	RCT	8	5 016	英克司兰(100、200、300、500 mg) vs. 安慰剂	①②④⑥⑨⑩	①	中

RCT: 随机对照试验。有效性指标:①LDL-C;②TC;③TG;④PCSK9;⑤HDL-C;⑥非HDL-C;⑦载脂蛋白B;⑧脂蛋白(a);⑨全因死亡率;⑩主要心血管事件发生率。安全性指标:①总不良事件发生率;②严重不良事件发生率;③非严重不良事件发生率;④注射部位不良事件发生率;⑤与英克司兰治疗相关的停药事件发生率。

表 2 药物经济学研究的基本特征和质量评价结果

第一作者及发表年份	国家	研究视角	研究方法	研究时限	研究模型	干预措施 vs. 对照措施	CHEERS 2022 量表评分/分
Kam 2020 ^[27]	澳大利亚	澳大利亚医疗保健	成本-效果分析	终身	马尔可夫模型	英克司兰(284 mg)联合他汀类药物 vs. 单独使用他汀类药物	22
Desai 2022 ^[28]	美国	美国卫生系统	成本-效果分析	终身	马尔可夫模型	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	25
Zhou 2024 ^[29]	中国	中国医疗保健系统	成本-效果分析	1 年	马尔可夫模型	英克司兰(284 mg)联合他汀类药物 vs. 单独使用他汀类药物	24
冯冰 2025 ^[30]	中国	中国卫生体系	成本-效果分析	25 年	马尔可夫模型	英克司兰(284 mg) vs. 安慰剂	22
Lim 2025 ^[31]	新加坡	新加坡医疗保健系统	成本-效果分析	终身	马尔可夫模型	英克司兰(284 mg)+最大耐受性他汀类药物、依折麦布和非诺贝特 vs. 最大耐受性他汀类药物、依折麦布和非诺贝特	22
Wang 2025 ^[32]	中国	中国医疗保健系统	成本-效果分析	终身	马尔可夫模型	英克司兰(284 mg)+阿托伐他汀 vs. 阿托伐他汀	24

79.67%[95%CI (77.45%, 81.89%)], $P<0.000\ 01$]^[16]。Li等^[18]研究表明,英克司兰可使患者的PCSK9水平显著降低77.91%[95%CI (72.84%, 82.99%)], $P<0.01$];同时其亚组分析发现,治疗持续时间可显著影响治疗结果,治疗 ≤ 90 d可使患者的PCSK9水平降低82.23%,治疗91~270 d降低63.32%,治疗 >270 d仍可以减少80.49%,维持阶段每半年给药后,药物重新累积并稳定抑制PCSK9,提示该药长期治疗持续效性。

2.3.3 HDL-C水平

有5项研究^[12,15,19,21,24]报道了HDL-C水平,其中3项研究^[15,21,24]结果表明经英克司兰治疗后,患者的HDL-C水平显著升高8.29%[95%CI (4.66%, 11.93%)], 6.09%[95%CI (3.63%, 8.55%)]和5.86%[95%CI (4.77%, 6.95%)]];Wang等^[12]研究发现,接受英克司兰治疗的患者HDL-C水平无显著变化,但该文献质量低;Zhang等^[19]研究指出,按照SUCRA百分比进行排名,他汀类药物加依折麦布(65.4%)是提高HDL-C水平最有效的药物,其次是其他PCSK9抑制剂(27.9%)和英克司兰(25.6%),其他PCSK9抑制剂和英克司兰的SUCRA百分比接近。

2.3.4 其余血脂指标

有8项研究^[12,15-16,19-21,24,26]报道了TC、TG、载脂蛋白B和脂蛋白(a)水平。Dutta等^[16]研究显示,与对照组相比,英克司兰组的TC[MD=-31.50, 95%CI (-33.81, -29.19)], $P<0.000\ 01$, $I^2=60\%$ 、载脂蛋白B[MD=-39.59, 95%CI (-43.33, -35.85)], $P<0.000\ 01$, $I^2=82\%$]水平均显著降低。Cheng等^[21]研究表明,英克司兰可显著降低血清TC[MD=-29.47%, 95%CI (-32.56%, -26.39%)], $P<0.05$ 、非HDL-C[MD=-40.46%, 95%CI (-45.24%, -35.68%)], $P<0.05$ 、载脂蛋白B[MD=-36.77%, 95%CI (-40.94%, -32.61%)], $P<0.05$]和脂蛋白(a)[MD=-20.04%, 95%CI (-24.20%, -15.87%)], $P<0.05$]水平,另外2项研究^[15,20]也得出相似结论。对TG水平的影响方面,Khalil等^[24]研究指出,英克司兰可显著降低TG水平[MD=-12.39%, 95%CI (-21.49%, -3.28%)], $P=0.022\ 75$];Zhang等^[19]研究指出,按照SUCRA百分比排名,他汀类药物联合依折麦布是降低TG水平最有效的药物,其次依次是英克司兰、其他PCSK9抑制剂,虽然英克司兰降低TG水平的效果略优于其他PCSK9抑制剂,但差异无统计学意义。

2.3.5 心血管事件风险

心血管事件风险是评价英克司兰长期有效性的关键终点。然而,当前的证据质量存在差异,导致研究结论有分歧,增加了结论的不确定性。共9项SR/Meta分析^[13-14,16-18,21,23,25-26]报道了心血管事件结局,其中5项研究^[14,16-17,21,23]结果显示,英克司兰可能降低患者的心血管事件风险。高质量证据更倾向于支持这一观点:Dutta等^[16]研究指出,英克司兰可使心血管不良事件风险显著降低[RR=0.79, 95%CI (0.62, 1.00)], $P=0.05$, $I^2=0$];

Cheng等^[21]研究也得出同样的结论。然而,较低质量的证据未能显示出显著差异:Maliha等^[25]研究指出,与安慰剂相比,英克司兰对患者全因死亡率[RR=0.92, 95%CI (0.54, 1.54)], $I^2=0$]和主要心血管不良事件[RR=0.98, 95%CI (0.82, 1.17)], $I^2=0$]无显著影响;另外2项极低质量研究^[13,18]得出相似结论。

2.4 安全性评价

共有1篇HTA报告^[11]和13篇SR/Meta分析^[12,14-23,25-26]提及英克司兰的安全性评价。综合分析表明,英克司兰的总体安全性与对照组相似。其中,1项高质量研究^[16]结果显示,英克司兰组发生总不良事件、严重不良事件和非严重不良事件的发生风险与对照组比较无显著差异,另外2项研究^[17,25]结论也持同样观点。在具体不良事件方面,英克司兰较为常见的不良事件包括肌肉骨骼疼痛、鼻咽炎和头痛,1篇高质量文献^[21]表明英克司兰组常见不良事件的发生率与对照组相比差异无统计学意义,同样的结论在较低质量文献^[12,22]中也得到证实。此外,NICE的HTA报告显示,接受英克司兰治疗患者的不良事件发生率与接受安慰剂治疗的患者相似,但注射部位反应在接受英克司兰治疗的患者中更常见^[11]。俞赞丰等^[17]研究显示,与对照组相比,英克司兰组患者注射部位反应风险升高[RR=7.32 (2.43, 22.02)], $P=0.000\ 4$, $I^2=70\%$]。Cheng等^[21]研究显示,英克司兰增加了患者注射部位反应的发生率[OR=4.79, 95%CI (2.18, 10.52)], $P<0.05$]。值得指出的是,另外5项研究^[14-15,17-18,25]报告英克司兰引起的注射部位反应大多数较温和,提示英克司兰的安全性良好。

2.5 经济性评价

经济性评价共纳入1篇HTA报告^[11],6篇药物经济学研究^[27-32]。NICE的HTA报告指出,以依折麦布和最大耐受他汀类药物为对照,英克司兰可接受的ICER阈值为每获得1个QALY需2万英镑,在高胆固醇血症人群的一级预防中不具有成本-效果优势^[11]。Desai等^[28]采用终身马尔可夫模型,从美国卫生系统视角分析,以当前公开的每剂3 250美元价格计算,英克司兰的ICER为51 686美元/QALY,略高于5万美元/QALY的阈值,表明英克司兰具有一定的成本-效果潜力,但其可接受价格高度依赖支付意愿。Lim等^[31]从新加坡医疗保健系统的角度,采用马尔可夫模型,在设定的支付意愿阈值下,英克司兰联合他汀类药物的ICER低于阈值(45 000美元/QALY),具有成本效果。另一项研究从澳大利亚医疗保健的角度,采用马尔可夫模型,在1 000例患者的终身模拟中,英克司兰的ICER远超常规阈值(50 000澳元/QALY),不具有成本-效果优势,需降价60%(即年费用降至约2 534澳元)才具有经济性^[27]。

另外3项药物经济性研究均从中国医疗卫生系统的角度,采用马尔可夫决策模型进行分析。Wang等^[32]研究评估英克司兰联合标准治疗(阿托伐他汀单药)在中国

ASCVD患者中的成本-效果,结果显示,以人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)的3倍作为支付意愿阈值,英克司兰联合标准治疗的ICER为586 119元/QALY,不具有成本-效果优势,认为增量成本不可接受,国家药品价格谈判政策可能是一种适当的干预措施。Zhou等^[29]研究表明,英克司兰和他汀类药物联用的ICER显著高于3倍中国人均GDP阈值(英克司兰定价为每针20 000元人民币),表明英克司兰和他汀类药物联合使用不具有成本-效果优势,只有在英克司兰价格降低88%时才具有经济性。然而,冯冰等^[30]研究显示,英克司兰注射液成本采用2023年药智网的挂网价格,即9 988元/针,与对照组相比,英克司兰治疗效果更高(10.02 QALYs),ICER为137 850元/QALY,低于3倍人均GDP阈值,具有经济性优势,这与Zhou等^[29]和Wang等^[32]的研究结果不一致,可能与该研究采用了英克司兰降价后的价格有关。

3 讨论

英克司兰作为全球首个siRNA降脂药,能够同时降低细胞内和细胞外PCSK9水平,进而导致患者血清LDL-C大幅下降,其半年注射1次的治疗时间间隔极大提高了患者的用药依从性。本次快速HTA评价结果显示,在有效性方面,与对照组相比,英克司兰在降低LDL-C和PCSK9水平方面表现出显著优势。多项高质量研究表明,英克司兰可使LDL-C降低50%左右。长期(>270 d)用药仍可使PCSK9水平维持较高的降幅,表明其长效机制具有稳定性。此外,英克司兰可显著升高HDL-C水平,对其他血脂指标[如TC、TG、载脂蛋白B、脂蛋白(a)]同样具有下调效果。值得注意的是,英克司兰降低主要心血管事件风险的结论存在争议:部分Meta分析显示心血管不良事件风险显著降低,但另一些研究未观察到显著差异,高质量研究更倾向于提示其潜在的心血管获益,而较低质量的研究未能证实此获益。这可能与长期心血管结局证据不足有关,未来需要更多长期随访的真实世界研究提供高质量证据。

安全性方面,英克司兰表现良好,NICE的HTA报告及多项Meta分析表明,其总不良事件、严重不良事件及非严重不良事件的发生率与对照组相当。尽管英克司兰的整体安全性与对照组相似,但注射部位反应的发生率在接受英克司兰治疗的患者中更高,注射部位反应(如红斑、肿胀和瘙痒)可能是注射过程中的短暂免疫反应,严重程度较低,通常不会对患者产生显著的负面影响。本文纳入的各项研究随访期相对较短(15.8~18个月),而英克司兰维持剂量为每半年注射1次,意味着安全性数据主要评估的是早期的不良反应,长期安全性尚未确定。考虑到英克司兰在临床上的应用时间相对有限,部分长期安全性数据仍在积累中,故应加强英克司兰的长期风险监测,包括建立长期随访队列、进行更多的真实世界研究、关注特定人群(如老年患者、合并多系统疾病患者)的长期安全性等,进一步明确其长期使用风险获益比。

经济性方面,不同国家的药物经济学结论存在差异:美国研究显示,英克司兰在ASCVD患者中具有一定的成本-效果潜力;新加坡研究显示,英克司兰的ICER低于阈值,具有成本-效果优势;澳大利亚研究显示,英克司兰不具有成本-效果优势,需降价60%才能符合成本-效果标准,在澳大利亚的支付体系下,英克司兰的高成本是其经济性评价的主要限制因素;中国的药物经济学研究中,有2项研究显示英克司兰的ICER远超支付意愿阈值,需降价方可符合成本-效果要求,还有1项研究显示降价后的英克司兰的ICER低于3倍人均GDP阈值,具有经济学优势。由以上可知,英克司兰的经济性评价结果在全球范围内存在差异,主要受药物价格、支付意愿阈值和医疗系统特点等影响。英克司兰在多数国家和地区的经济性评价中不具有成本-效果优势,但可通过价格调整和政策干预改善其经济性。

本研究存在一定局限性:(1)研究质量参差不齐且部分亚组分析样本量较小,可能影响结果的稳健性。(2)纳入的SR/Meta分析均为RCT,随访期相对较短,可能不足以全面识别罕见或长期的不良事件,导致安全性评估受限。(3)本研究采用快速HTA的方法,研究数据基于截至某一时点的临床试验数据,若后续有新研究发表,可能改变疗效或安全性结论。因此,本研究的结论需要未来结合来自大型观察性研究或药物警戒系统的真实世界证据进行补充。

综上所述,英克司兰治疗ASCVD伴高胆固醇血症疗效显著、安全性良好,但其经济性有待进一步提高。

参考文献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿.中国心血管健康与疾病报告2023概要[J].中国循环杂志,2024,39(7):625-660.
- [2] 中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南:2023年[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [3] BAO X H, LIANG Y J, CHANG H M, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024,9(1):13.
- [4] 赵瑾,陈鹏飞,包楠迪.前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂的临床研究及应用进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2024,23(4):311-315.
- [5] BANERJEE Y, PANTEA STOIAN A, CICERO A F G, et al. Inclisiran: a small interfering RNA strategy targeting PCSK9 to treat hypercholesterolemia[J]. Expert Opin Drug Saf, 2022,21(1):9-20.
- [6] RAY K K, RAAL F J, KALLEND D G, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials[J]. Eur Heart J, 2023,44(2):129-138.
- [7] 李苗苗,吴雪,徐思敏,等.快速卫生技术评估的概况性综述[J].中国中药杂志,2022,47(12):3125-3135.
- [8] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. Int J Technol As-

sess Health Care, 2003, 19(1): 1-7.

- [9] SHEA B J, REEVES B C, 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.
- [10] HUSEREAU D, DRUMMOND M, AUGUSTOVSKI F, et al. 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.
- [11] National Institute for Health and Care Excellence. Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia[EB/OL]. (2021-10-06) [2025-05-05]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733>.
- [12] WANG Y, WANG J S, WANG S M. Comparative effectiveness of inclisiran 100 300, and 500 mg in a population with hyperlipidemia: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2018, 18(4): 271-282.
- [13] ASBEUTAH A A A, ASBEUTAH S A, ABU-ASSI M A. A meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with inclisiran[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 128: 218-219.
- [14] KHAN S A, NAZ A, QAMAR MASOOD M, et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 134: 69-73.
- [15] CICERO A F G, FOGACCI F, ZAMBON A, et al. Efficacy and safety of inclisiran: a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies[J]. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*, 2022, 13: 100127.
- [16] DUTTA S, SHAH R, SINGHAL S, et al. A systematic review and meta-analysis of tolerability, cardiac safety and efficacy of inclisiran for the therapy of hyperlipidemic patients[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024, 23(2): 187-198.
- [17] 俞赞丰, 周曼丽, 罗晓欣, 等. Inclisiran 治疗高胆固醇血症的荟萃分析和试验序贯分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(9): 1030-1035, 1046.
- [18] LI Y H, XUE K F, HU R, et al. A meta-analysis of the regulation of low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 with inclisiran[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2025, 25(2): 191-201.
- [19] ZHANG S X, SUN L, XU X Y, et al. Efficacy and safety of inclisiran versus PCSK9 inhibitor versus statin plus ezetimibe therapy in hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1): 629.
- [20] CHEN Y F, LI S, WANG M J, et al. Inclisiran treatment for cardiovascular disease risk reduction: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2024, 34(9): 1090-1095.
- [21] CHENG Z L, GAO M L, LIU Y, et al. Safety and efficacy of inclisiran in treating hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2025, 35(5): 103779.
- [22] JAWWAD M, RIAZ M, MEHTAB M, et al. Serious adverse events of inclisiran in patients with hypercholesterolemia, a meta-analysis of ORION trials[J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2024, 23(1): 1-11.
- [23] MIRGHANI H, ALBALAWI B H, ALSHEHRI M S, et al. The efficacy and safety of inclisiran for low-density lipoprotein (LDL) in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD): a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e70411.
- [24] KHALIL I, RAHMAN M T, HOSSAIN I. The impact of inclisiran on lipid profiles in adults with hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials[J]. *Am J Cardiol*, 2025, 250: 20-29.
- [25] MALIHA M, SATISH V, KUMAR S S, et al. The safety profile of inclisiran in patients with dyslipidemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Healthcare (Basel)*, 2025, 13(2): 141.
- [26] BASIT J, AHMED M, SINGH P, et al. Safety and efficacy of inclisiran in hyperlipidemia: an updated meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2025, 8(2): e70039.
- [27] KAM N, PERERA K, ZOMER E, et al. Inclisiran as adjunct lipid-lowering therapy for patients with cardiovascular disease: a cost-effectiveness analysis[J]. *Pharmacoeconomics*, 2020, 38(9): 1007-1020.
- [28] DESAI N R, CAMPBELL C, ELECTRICWALA B, et al. Cost effectiveness of inclisiran in atherosclerotic cardiovascular patients with elevated low-density lipoprotein cholesterol despite statin use: a threshold analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2022, 22(5): 545-556.
- [29] ZHOU W J, LIANG Z R, LOU X H, et al. The combination use of inclisiran and statins versus statins alone in the treatment of dyslipidemia in China's mainland: a cost-effectiveness analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1283922.
- [30] 冯冰, 高宁, 高胜男, 等. 英克司兰注射液治疗动脉粥样硬化性心脏病成本效果分析[J]. *医药导报*, 2025, 44(3): 466-472.
- [31] LIM Y L, TAN R S, POH K K, et al. Cost-effectiveness analysis of inclisiran for the treatment of primary hypercholesterolemia or mixed dyslipidemia in Singapore[J]. *Value Health Reg Issues*, 2025, 47: 101067.
- [32] WANG P P, LIANG L, LI Y M. Cost-effectiveness analysis of evolocumab or inclisiran in combination with statins versus statin monotherapy among patients with ASCVD in China[J]. *Appl Health Econ Health Policy*, 2025, 23(5): 855-867.

(收稿日期: 2025-05-14 修回日期: 2025-09-01)

(编辑: 刘明伟)