

托莱西单抗用于高胆固醇血症患者的成本-效果分析[△]

李 彤^{1*}, 张新悦², 冯梦文³, 冯 振^{1#}(1.徐州医科大学附属医院药学部,江苏徐州 221006;2.复旦大学公共卫生学院,上海 200032;3.徐州医科大学附属医院心血管内科,江苏徐州 221006)

中图分类号 R972+.6;R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)22-2815-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.11



摘要 目的评估托莱西单抗治疗高胆固醇血症的经济性,为优化高胆固醇血症管理策略、合理配置医疗资源提供依据。**方法**基于中国卫生体系视角,构建11种互斥健康状态的Markov转移队列模型,模拟目标患者的进展和预后。模型周期为1年,研究时限为30年。依据CREDIT系列临床试验数据设定模型状态间的转移概率,健康效用值及医疗成本参数来自统计年鉴和已发表文献。以质量调整生命年(QALY)作为健康产出评价指标,采用成本-效果分析法,分别计算在他汀类药物基础上联用托莱西单抗150 mg每2周注射1次(q2w)、450 mg每4周注射1次(q4w)、600 mg每6周注射1次(q6w)3种方案相对于对照方案(他汀类药物)的增量成本-效果比(ICER)。以中国1~3倍2024年人均国内生产总值(GDP)作为意愿支付阈值(WTP),贴现率为5%。通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析及情境分析验证模型的稳健性。**结果**托莱西单抗150 mg q2w方案较对照方案的ICER为235 827.73元/QALY,低于WTP(287 100元/QALY),具有一定经济性;而450 mg q4w和600 mg q6w方案相比于对照方案的ICER分别为329 498.24和318 630.51元/QALY,均高于WTP,不具有经济性。单因素敏感性分析显示,贴现率为关键影响因素。概率敏感性分析显示,在本研究设定的WTP下,托莱西单抗450 mg q4w和600 mg q6w方案具有经济学优势的概率分别为15.3%和22.4%,而150 mg q2w方案具有经济学优势的概率达85.2%。情境分析结果显示,模拟时限在5~30年内,托莱西单抗相较于对照方案的ICER逐步降低;托莱西单抗降价超过20%时,3种给药方案均具有经济性。**结论**在当前中国卫生体系视角下,与单用他汀类药物相比,托莱西单抗150 mg q2w方案的联用能够改善高胆固醇血症患者的健康结局,在现有WTP下具有经济性。

关键词 托莱西单抗;他汀类;高胆固醇血症;成本-效果分析;Markov模型;药物经济学

Cost-effectiveness analysis of tafolecimab in patients with hypercholesterolemia

LI Tong¹, ZHANG Xinyue², FENG Mengwen³, FENG Zhen¹(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Dept. of Cardiology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of tafolecimab in patients with hypercholesterolemia, and provide support for optimizing management strategies for hypercholesterolemia and healthcare resource allocation. **METHODS** From the perspective of the Chinese healthcare system, an 11-state mutually exclusive Markov cohort model was developed to simulate disease progression and prognosis in the target population. The model cycle was set to one year, with a 30-year time horizon. Transition probabilities between health states were derived from the CREDIT series of clinical trials, while health utility values and medical cost parameters were sourced from the statistical yearbook and published literature. Quality-adjusted life years (QALYs) were used as the measure of health outcomes. Cost-effectiveness analysis was employed to calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for three dosing regimens of tafolecimab [150 mg every 2 weeks (q2w), 450 mg every 4 weeks (q4w), and 600 mg every 6 weeks (q6w)] in combination with statins compared with control therapy (statins). Using 1-3 times the per capita gross domestic product (GDP) of China in 2024 as willingness-to-pay threshold (WTP), with a discount rate of 5%. Model robustness was assessed through one-way sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis, and scenario analysis. **RESULTS** The 150 mg q2w regimen of tafolecimab yielded an ICER of 235 827.73 yuan/QALY, which was below the WTP (287 100 yuan/QALY), indicating that the regimen was cost-effective. In contrast, the ICERs for the 450 mg q4w and 600 mg q6w regimens were 329 498.24 and 318 630.51 yuan/QALY, respectively, both exceeding the WTP and thus not cost-effective. One-way sensitivity analysis identified the discount rate as a key influencing factor. Probabilistic sensitivity analysis showed that under the WTP set in this study, the probabilities of cost-effectiveness for the 450 mg q4w and 600 mg q6w regimens

△ 基金项目 徐州市卫生健康委药学科科研立项项目(No. XWYXKY202302);徐州医科大学附属医院院级科研项目(No. 2023ZY01);江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目(No. H202345)

* 第一作者 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0516-85802060。E-mail:919923493@qq.com

通信作者 主管药师,硕士。研究方向:药物经济学。电话:0516-85806331。E-mail:735502926@qq.com

were 15.3% and 22.4%, respectively, while the 150 mg q2w regimen had an 85.2% probability of being cost-effective. The situational analysis revealed that, over a simulated time horizon of 5 to 30 years, the ICER of tafolecimab was progressively reduced compared with the control regimen. When the price of tafolecimab was lowered by more than 20%, all three dosing regimens were demonstrated to be cost-effective. **CONCLUSIONS** Under the current Chinese healthcare system, compared with statin monotherapy, tafolecimab (150 mg q2w) combination improves health outcomes in patients with hypercholesterolemia, and is cost-effective given the current WTP.

KEYWORDS tafolecimab; statin; hypercholesterolemia; cost-effectiveness analysis; Markov model; pharmacoeconomics

随着我国人口老龄化进程的加快,心血管疾病的患病率持续升高,心血管疾病已成为我国城乡居民的首要死亡原因^[1]。血脂异常是心血管疾病的主要危险因素,在我国35岁以上成人中的患病率高达33.8%^[2]。大量研究表明,低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)过高是成人动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的主要致病因素^[3],降低LDL-C水平是调脂药物减轻心血管负担和改善预后的关键途径^[4]。

他汀类药物是治疗原发性高脂血症的一线药物,其在降低心血管事件(cardiovascular event, CVE)风险方面的作用已被充分证实^[5],然而,仍有部分患者在使用最大剂量他汀类药物后仍无法达到预期的降脂目标,或因不耐受副作用而导致LDL-C达标率较低^[6]。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK9)抑制剂是一类新型降脂药物,通过增加低密度脂蛋白受体数量,促进LDL-C进入肝脏,从而降低血浆LDL-C水平^[7]。研究显示,在他汀类药物基础上联用PCSK9抑制剂可进一步降低LDL-C达50%以上,并使主要心血管不良事件的相对风险降低15%^[8]。《中国血脂管理指南(2023年)》明确推荐,对于使用中等强度他汀类药物联合胆固醇吸收抑制剂后LDL-C仍不达标者,可联合PCSK9抑制剂(I类推荐,A级证据)^[9]。

托莱西单抗作为我国自主研发的全人源IgG2型PCSK9单克隆抗体,与此前上市的同类药物相比,其半衰期更长,给药方式较为灵活,可每2周(q2w)、4周(q4w)或6周(q6w)灵活给药,显著提升了患者的用药依从性^[10]。CREDIT系列Ⅲ期临床试验证实,托莱西单抗联合他汀类药物可使高胆固醇血症患者的LDL-C降低近70%,脂蛋白(a)降低近50%^[11-13]。该药于2023年8月获国家药品监督管理局批准上市,是国内上市的首款国产PCSK9抑制剂,并于2024年纳入国家医保目录。尽管临床研究已明确托莱西单抗的疗效与安全性,但其在我国卫生体系中的长期成本-效果仍需进一步评估。既往对于PCSK9抑制剂的经济性评价多聚焦于依洛尤单抗和阿利西尤单抗,针对托莱西单抗在中国人群的经济学数据仍有限。基于此,本研究拟从中国卫生体系视角出发,构建Markov模型,评估托莱西单抗联合他汀类药物相较于单用他汀类药物治疗高胆固醇血症患者的经

济性,以期为优化高胆固醇血症管理策略、合理配置医疗资源提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 目标人群

本研究目标人群特征采用CREDIT系列临床试验数据,以确保参数对中国临床实践的代表性——CREDIT-1、CREDIT-2、CREDIT-4试验均聚焦于评估托莱西单抗用于我国高胆固醇血症患者群体中的降脂疗效^[11-13]。本研究对这3项临床试验中的人群特征数据进行了加权汇总分析:所纳入的高胆固醇血症患者平均年龄为56岁,基线LDL-C水平为3.02 mmol/L;在基础降脂疗法方面,96%的患者接受中等强度他汀类药物治疗,4%的患者接受高强度他汀类药物治疗。

1.2 干预措施

干预组患者在他汀类药物基础上,分别接受托莱西单抗150 mg q2w、450 mg q4w或600 mg q6w给药方案;对照组患者仅接受他汀类药物降脂治疗。

1.3 模型结构

本研究基于已发表的降脂药物经济学评价模型框架^[14-15],构建了一个包含11种互斥健康状态的Markov转移队列模型(图1),以模拟高胆固醇血症患者长期CVE的发生、发展及转归过程。患者初始处于未发生CVE的基线状态,可能持续保持该状态或经历首次非致死性心肌梗死(myocardial infarction, MI)或缺血性卒中(ischemic stroke, IS);首次CVE发生后,患者转入相应的事件后状态(如MI后或IS后),并可能再次发生第二次及以上CVE(MI 2+或IS 2+),之后进入相应的事件后状态(MI 2+后或IS 2+后);在每种健康状态下,都可能转换为死亡,按致死原因分为心血管死亡和非心血管死亡,均为不可逆转的吸收状态。模型以1年为循环周期,模拟时限设定为30年,以覆盖患者终身心血管发生风险^[16]。模型假设患者在任一周期内仅发生1次CVE,但整个模拟时限内可多次复发。

1.4 模型参数

1.4.1 对照组转移概率

基于中国人群特征对CVE发生率进行校正。基线CVE年发生率数据源自胆固醇治疗试验协作组(Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, CTTC)试验(MI: 0.9%; IS: 0.4%; 冠状动脉血运重建: 1.2%)^[17]。考虑到

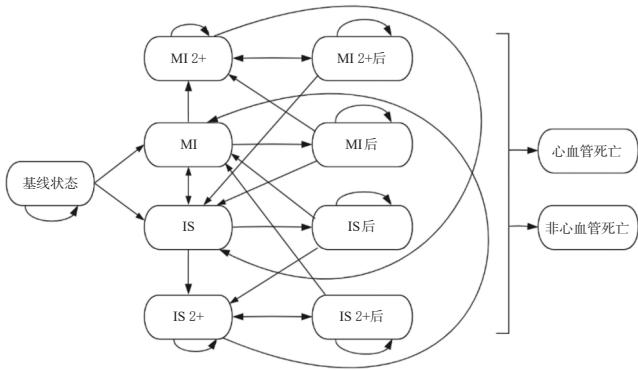


图1 11种互斥健康状态的Markov模型气泡图

CTTC试验人群与中国CREDIT试验人群的基线LDL-C水平差异,采用以下公式对事件发生率进行校正:

$$r_a = r_0 \times RR^{\Delta LDLc} \quad \text{公式(1)}$$

式中, r_a 为校正后的事件发生率, r_0 为基线CVE年发生率,RR为LDL-C每降低1 mmol/L对应的危险比(rate ratio)($RR=0.78^{[17]}$), $\Delta LDLc$ 为CREDIT试验与CTTC研究人群间的LDL-C差值(单位:mmol/L)。

进一步考虑心血管病史对CVE复发的影响:既往研究证实,有CVE史的患者其后续CVE事件发生风险增加^[18];本研究参考同类研究对CVE复发风险进行校正^[14],并基于文献获取心血管病史相关CVE发生率的风险比(hazard ratio, HR)^[19],详见表1。最终采用指数转换公式将事件发生率转化为转移概率:

$$p = 1 - \exp(-rt) \quad \text{公式(2)}$$

式中, p 为年转移概率, r 为事件发生率, t 为模型周期(1年)。

1.4.2 干预组转移概率

参考CREDIT系列临床试验的结果^[11~13],获取150 mg q2w、450 mg q4w以及600 mg q6w这3种托莱西单抗给药方案的降脂疗效(表1)。尽管CREDIT系列研究未直接报告心血管终点数据,但CTTC的荟萃分析已明确LDL-C水平与CVE发生风险的量效关系^[17],即LDL-C每降低1 mmol/L,MI、IS、心血管死亡发生风险分别降低27%、21%、16%,详见表1。基于此,采用下列公式估算干预组事件发生率:

$$r_\alpha = r_0 \times RR^{\Delta LDLc} \quad \text{公式(3)}$$

式中, r_α 为干预组事件发生率, r_0 为基线CVE发生率, $\Delta LDLc$ 为干预组的LDL-C绝对降幅。最后,通过公式(2)将 r_α 转换为转移概率。

1.4.3 死亡率

采用中国本土化死亡率参数,以反映真实世界死亡风险。基线死亡率数据源自2023年《中国卫生统计年鉴》^[20],通过年龄分层表获取全因死亡率及心血管死亡率。非心血管死亡率通过全因死亡率与心血管死亡率差值计算获得。为体现CVE对死亡风险的影响,对既往1年内发生过MI或IS的患者,将其心血管死亡RR值设

表1 模型参数

参数	取值	范围	分布类型	来源
基线CVE发生率/%			Beta	文献[17]
MI	0.90	0.72~1.08		
IS	0.40	0.32~0.48		
冠脉血运重建	1.20	0.96~1.44		
用于调整基线CVE年发生率的HR值			Log-normal	文献[19]
发生过1次MI	1.13	1.04~1.22		
发生过1次IS	1.13	0.99~1.30		
发生过≥2次MI	1.19	1.05~1.34		
发生过≥2次IS	1.36	1.03~1.80		
既往发生过CVE	1.50	1.39~1.62		
LDL-C每降低1 mmol/L的RR值			Log-normal	文献[17]
MI	0.74	0.69~0.78		
IS	0.80	0.73~0.88		
冠脉血运重建	0.76	0.73~0.80		
心血管死亡	0.84	0.80~0.88		
全因死亡	0.90	0.87~0.93		
干预组LDL-C降低值/(mmol/L)			正态分布	文献[11~13]
托莱西单抗(150 mg q2w)	1.73	1.37~2.09		
托莱西单抗(450 mg q4w)	1.92	1.83~2.00		
托莱西单抗(600 mg q6w)	1.73	1.53~1.93		
成本/元			Gamma	
托莱西单抗*(150 mg q2w)	7 566.0	6 052.8~7 566.0		挂网价格
托莱西单抗*(450 mg q4w)	11 349.0	9 079.2~11 349.0		挂网价格
托莱西单抗*(600 mg q6w)	10 088.0	8 070.4~10 088.0		挂网价格
MI(第1年)治疗费用	23 567.4	18 853.9~28 280.9		文献[20]
MI(1年后)治疗费用	3 885.2	3 108.2~4 662.2		文献[21]
IS(第1年)治疗费用	10 005.7	8 004.6~12 006.8		文献[20]
IS(1年后)治疗费用	4 398.0	3 518.4~5 277.6		文献[21]
心血管死亡相关费用	16 786.5	13 429.2~20 143.8		文献[20]
非心血管死亡相关费用	6 044.1	4 835.3~7 252.9		文献[20]
冠脉血运重建费用	119 080.4	95 264.3~142 896.5		文献[20]
健康效用值			Beta	
基线	0.964	0.959~0.969		文献[22]
MI(第1年)	0.672	0.625~0.719		文献[23]
MI(1年后)	0.824	0.800~0.848		文献[23]
IS(第1年)	0.327	0.264~0.390		文献[23]
IS(1年后)	0.524	0.472~0.576		文献[23]
冠脉血运重建	-0.007	-0.014~0.001		文献[24]

a:含注射费用5元/次。

定为1.31(95%置信区间为1.15~1.49)^[18]。最后,通过公式(2)将死亡率转换为死亡转移概率。基线状态下各年龄层人群的死亡转移概率见表2。

表2 基线状态下按年龄分层的人群死亡转移概率

年龄/岁	全因死亡率	心血管死亡率	非心血管死亡率
55~59	0.0044	0.0007	0.0038
60~64	0.0072	0.0011	0.0061
65~69	0.0121	0.0019	0.0102
70~74	0.0199	0.0035	0.0164
75~79	0.0336	0.0067	0.0271
80~84	0.0581	0.0138	0.0449
≥85	0.1391	0.0428	0.1007

1.4.4 成本和健康效用值

本研究基于中国卫生体系视角,仅纳入直接医疗成本。参考2023年《中国卫生健康统计年鉴》,并查阅国内已发表的相关文献获得患者各状态的年度治疗费用及每次住院所需住院费,并根据中国历年居民消费价格指

数折算至2024年的价格水平。托莱西单抗的费用依据药品挂网价格(150 mg/支,286元)及临床试验给药方案计算,注射费用按每次5元计。他汀类药物费用以省级药品集中采购平台中的中位价为基础,结合药物说明书推荐剂量及CREDIT试验中他汀类药物治疗强度分布,通过加权计算得出年费用为1 143.8(39.2~3 011.3)元(表3)。由于托莱西单抗耐受性良好,不良反应以注射部位反应为主,多为轻至中度且无需特殊干预,故本研究未纳入不良反应相关成本。

表3 他汀类药物费用

药物类别	药物名称	规格/mg	日剂量/mg	中位价格(范围)	中位年费用(范围)/元
中等强度					1 110.2(36.4~2 984.8)
	阿托伐他汀	20	20	3.6(0.2~5.5)	
	瑞舒伐他汀	10	10	3.0(0.2~5.3)	
	匹伐他汀	2	2	0.4(0.3~5.1)	
	辛伐他汀	20	20	0.4(0.1~2.2)	
	普伐他汀	40	40	8.2(8.2~8.2)	
	氟伐他汀	40	40	3.1(2.7~3.4)	
高强度					2 402.4(145.6~4 004.0)
	阿托伐他汀	20	40	7.2(0.4~11.0)	
	瑞舒伐他汀	10	20	6.0(0.4~10.6)	

不同疾病状态的健康效用值通过已发表的相关文献获得(表1),并进行单因素敏感性分析,以检验健康效用值在区间内波动时对研究结果的影响。

1.5 评价方法

健康产出用质量调整生命年(quality-adjusted life year,QALY)表示。采用增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)作为经济学评价指标。依据《中国药物经济学评价指南》建议^[25],将2024年全国人均生产总值(gross domestic product, GDP)的1~3倍(95 700~287 100元/QALY)设定为意愿支付阈值(willingness-to-pay, WTP)。具体判定标准为:若ICER<1倍人均GDP,表明方案极具经济性,增加的成本完全值得;若ICER为1~3倍人均GDP,说明方案具有经济性,增加的成本可以接受;若ICER>3倍人均GDP,则方案不具经济性,增加的成本不值得。

1.6 贴现

根据我国相关研究及指南推荐,本研究对成本和健康效用值均采用5%的贴现率^[25]。

1.7 敏感性分析

通过单因素敏感性分析与概率敏感性分析验证结果的稳健性。其中,单因素敏感性分析采用飓风图展示关键参数波动对ICER的影响。具体参数变动范围设定如下:健康效用值及HR采用文献报告的95%置信区间;药品价格上限为当前挂网价格,下限为当前价格的80%;其余参数按基础值±20%的幅度浮动。概率敏感性分析通过1 000次蒙特卡罗模拟实现,假设成本服从Gamma分布、转移概率及效用值服从Beta分布、RR和HR值服从Log-normal分布,结果以增量成本-效果散点

图及成本-效果可接受曲线呈现。此外,为评估不同治疗周期和药品价格变化对结果的影响,本研究开展了情境分析,包括改变模型周期(从5年至30年),以及托莱西单抗价格在现行挂网价基础上降价20%、40%、60%、80%的情境。

2 结果

2.1 基础分析

与对照方案相比,托莱西单抗(150 mg q2w)方案的增量成本为95 953.21元,增量效果为0.41 QALY,ICER为235 827.73元/QALY,处于1~3倍人均GDP的WTP范围内,表明该治疗方案具有一定的经济性;托莱西单抗(600 mg q6w)方案的增量成本为129 643.87元,增量效果为0.41 QALY,ICER为318 630.51元/QALY,高于3倍2024年人均GDP(287 100元/QALY),提示该方案不具备经济性优势;托莱西单抗(450 mg q4w)方案的增量成本为146 959.81元,增量效果为0.45 QALY,ICER为329 498.24元/QALY,同样高于上述阈值,表明此方案亦不具备经济性。结果见表4。

表4 3种托莱西单抗方案与对照方案比较的成本-效果分析结果

方案	总成本/元	总效果/QALYs	ICER/(元/QALY)
对照	39 090.51	13.36	
托莱西单抗(150 mg q2w)	135 043.72	13.76	235 827.73
托莱西单抗(600 mg q6w)	168 734.39	13.76	318 630.51
托莱西单抗(450 mg q4w)	186 050.33	13.80	329 498.24

进一步在方案间进行比较可以发现,托莱西单抗600 mg q6w方案与150 mg q2w方案的疗效相近但成本更高,为绝对劣势方案;450 mg q4w方案相较于150 mg q2w方案的ICER为1 303 432.55元/QALY,远高于本研究设定的3倍2024年人均GDP的阈值,同样不具有经济性。

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析

敏感性分析结果显示,贴现率是对结果影响最为显著的因素,当贴现率在0~8%区间波动时,150 mg q2w托莱西单抗相较于对照组的ICER范围为158 354.77~297 637.99元/QALY,450 mg q4w方案的ICER范围为222 654.81~414 814.29元/QALY,600 mg q6w方案的ICER范围为214 972.39~401 305.97元/QALY,上述ICER值均高于1倍人均GDP(95 700元/QALY)。结果见图2(限于篇幅,图中仅展示了托莱西单抗150 mg q2w方案对比对照方案的单因素敏感性分析结果)。

2.2.2 概率性敏感性分析

当WTP设定为1倍人均GDP时,托莱西单抗方案相较于对照方案具有经济性优势的概率为0。当WTP设定为3倍人均GDP时,450 mg q4w和600 mg q6w方案具有经济性的概率分别为15.3%和22.4%,而150 mg q2w方案的概率显著提升至85.2%,表明在参数不确定

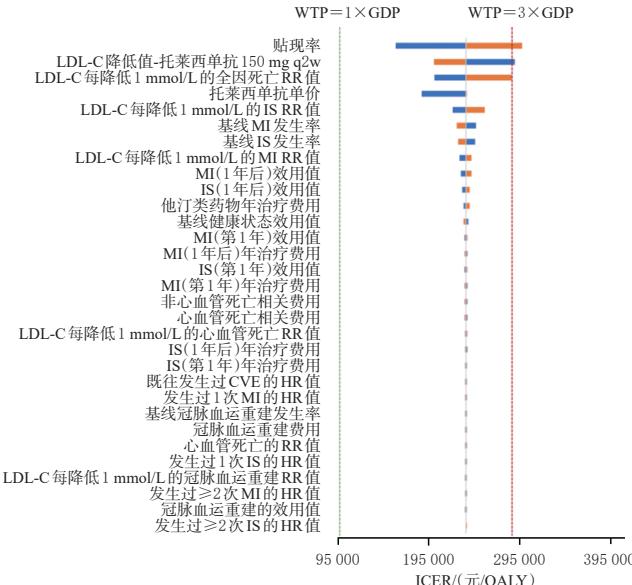


图2 托莱西单抗 150 mg q2w 方案 vs. 对照方案的单因素敏感性分析飓风图

性下, 150 mg q2w 方案仍保持较高的经济性。3 种方案的增量成本-效果散点图见图 3(限于篇幅, 本文仅展示了托莱西单抗 150 mg q2w 方案对比对照方案的增量成本-效果散点图)。

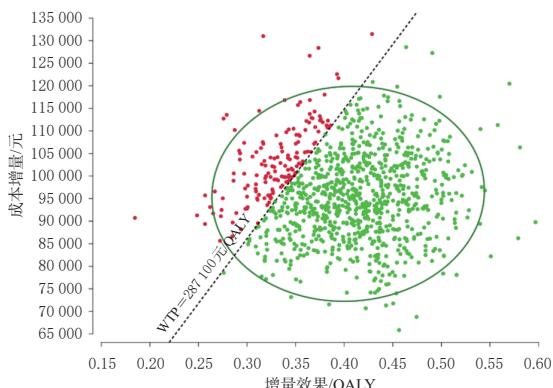


图3 托莱西单抗 150 mg q2w 方案 vs. 对照方案的增量成本-效果散点图

由图 4 可见, 随着 WTP 不断增大, 150 mg q2w 方案具有经济性的概率也呈现出持续上升的趋势。当以 1 倍人均 GDP(95 700 元/QALY)作为 WTP 时, 150 mg q2w 托莱西单抗相较于对照组具有经济性的概率几乎为 0; 而当 WTP 提升至 3 倍人均 GDP(287 100 元/QALY)时, 该方案具备经济性的概率达 85.5%。

2.3 情境分析

2.3.1 模拟时限情境

模拟时限从 5 年至 30 年, 150 mg q2w 方案相较于对照方案的 ICER 从 1 637 510.33 元/QALY 逐步降低至 235 827.73 元/QALY; 450 mg q4w 托莱西单抗方案的 ICER 从 2 274 422.52 元/QALY 逐步下降至 329 498.24 元/QALY; 600 mg q6w 托莱西单抗方案的 ICER 从

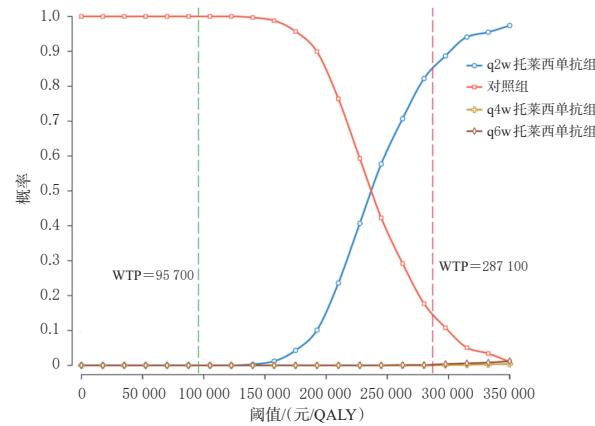


图4 成本-效果可接受曲线

2 192 168.35 元/QALY 逐步降至 318 630.51 元/QALY。这表明, 托莱西单抗在长期疾病管理过程中, 其经济学优势会随着时间推移而愈发显著(表 5)。

表5 不同治疗周期下3种托莱西单抗方案相对于对照方案的ICER(元/QALY)

模拟时限/年	150 mg q2w 方案	450 mg q4w 方案	600 mg q6w 方案
5	1 637 510.33	2 274 422.52	2 192 168.35
10	784 539.28	1 090 774.82	1 052 506.32
15	510 061.24	709 939.09	685 556.96
20	372 211.75	518 704.44	501 177.18
25	289 329.85	403 740.80	390 263.29
30	235 827.73	329 498.24	318 630.51

2.3.2 药品价格情境

当托莱西单抗降价 20% 时, 3 种方案的 ICER 均低于 3 倍人均 GDP, 显示出经济学优势。随着托莱西单抗价格下降, 托莱西单抗各给药方案相比于对照方案的 ICER 均呈显著下降趋势。结果见表 6。

表6 不同降价幅度下3种托莱西单抗方案相比于对照方案的ICER(元/QALY)

降价幅度	150 mg q2w 方案	450 mg q4w 方案	600 mg q6w 方案
20%	186 999.70	262 269.80	253 526.47
40%	138 171.67	195 041.36	188 422.43
60%	89 343.63	127 812.92	123 318.38
80%	40 515.60	60 584.48	58 214.34

3 讨论

托莱西单抗是我国自主研发的 PCSK9 抑制剂, 也是全球第三款获批上市的此类药物。本研究基于托莱西单抗临床试验数据构建 Markov 模型, 从中国卫生体系视角评估其用于高胆固醇血症患者的经济性。结果显示, 150 mg q2w 托莱西单抗方案的 ICER 为 235 827.73 元/QALY, 低于 3 倍人均 GDP, 表明该方案具有经济性优势。该方案的健康收益与 450 mg q4w 及 600 mg q6w 方案相近, 但成本更低, 故推荐为临床优先方案, 这也与我国临床实践中常用的给药方案相符。相比之下, 450 mg q4w 和 600 mg q6w 方案相较于对照方案的 ICER 均高于 WTP(287 100 元/QALY), 缺乏经济性, 提示当前价格下两者不宜作为首选。

目前,托莱西单抗的经济性研究较为有限,仅有的一项上市前的研究评估了在不同WTP下,其具备经济性的价格上限^[26]。该研究同样基于中国卫生系统角度,测算出当WTP为3倍2023年人均GDP时,托莱西单抗具有经济性的成本上限为7 022元/年。本研究发现,基于当前药品价格(286元/支)和经济水平,150 mg q2w方案的年治疗费用约7 566元,ICER低于本研究的WTP,验证了该方案的经济性。

多项研究对PCSK9抑制剂的经济性进行了评估。美国一项研究指出,在ASCVD患者基础治疗中加入依洛尤单抗,其ICER超过常规可接受阈值,仅在年价格下降约62%后才具备经济性优势^[27]。2项亚洲研究也得出类似结论^[28~29],提示该类药物初期高定价可能是限制其经济性的主要原因。

赵晨颖^[16]的研究表明,在依洛尤单抗单价为1 298元/支的情况下,与安慰剂组相比,依洛尤单抗用于治疗ASCVD的ICER高达1 011 220元/QALY;而在2021年经医保谈判后,该药价格降至283.8元/支,此时ICER降至1倍人均GDP以内^[14]。本研究发现,当托莱西单抗价格降价20%时,无论采用何种给药频次,托莱西单抗均具备一定的经济性优势。这表明,通过医保谈判机制优化定价是提升PCSK9抑制剂经济性的重要手段,同时本研究结果也为托莱西单抗的医保准入提供了参考依据。

此外,风险分层可能影响经济性评估结果。对于ASCVD患者中CVE发生风险极高的亚组,或基线LDL-C水平较高的患者,应用PCSK9抑制剂可提升治疗价值^[24]。例如,一项基于美国全社会视角的经济学研究显示,当LDL-C ≥ 100 mg/dL且CVE发生率为6.4/100人年时,依洛尤单抗相较于单用标准背景治疗具有经济性^[15]。在极高风险亚组中,其ICER低于50 000美元/QALY的WTP,而在低危患者中则无经济学优势^[30]。既往研究表明,LDL-C降低药物对CVE的预防作用与LDL-C降低程度呈正相关^[4]。因此,在LDL-C水平较高的患者或CVE发生风险较高的人群中使用相关药物,有望能更显著地降低LDL-C水平,更有效地预防CVE,进而提高降脂药物的经济效益。本研究未进行风险分层,可能低估了托莱西单抗在精准医疗场景下的经济性,且上述研究结果基于美国的经济背景和药物价格,在我国是否得出相同结论仍需进一步研究。

在长期疾病管理中,药物的成本-效果优势通常随时间推移而增强。有效的药物干预可延缓疾病进展、减少严重并发症的发生。随着治疗时间延长,药物所避免的严重不良事件逐渐累积,其带来的经济效益更为显著^[31]。本研究情境分析显示,托莱西单抗可使患者长期维持较佳健康状态,累积的健康收益增加,使其相较于对照方案的ICER随时间下降。此外,模型中贴现率的设定亦影响长期成本-效果评估,当早期获益持续累积且后期成本趋于稳定时,长期视角下的经济性将随着贴现率的升高而更为突出^[32]。

本研究存在一定局限性。首先,除CREDIT研究人群数据来自中国人群外,心血管疾病基线发病率主要依据二次文献(CTTC荟萃分析)获得,部分成本数据亦源于文献,缺乏真实世界的医疗数据支持。其次,由于我国缺乏本土人群试验数据,模型中多数转移概率和健康效用值来自其他国家人群研究,需关注其与我国人群的差异。第三,托莱西单抗疗效数据均来自CREDIT系列临床试验,但该系列研究样本量小、观察时间短,可能影响结果的长期可靠性。第四,模型假设患者全程规范治疗,未纳入依从性差异及真实世界治疗中断场景,可能高估实际效果,亦无法评估不同给药方案依从性差异对结果的影响。未来需结合中国患者真实世界数据,动态评估托莱西单抗在高胆固醇血症或ASCVD人群中的终身成本-效果。

4 结语

在现行价格体系下,相较于单用他汀类药物,托莱西单抗150 mg q2w方案联合他汀类药物治疗可显著改善我国高胆固醇血症及心血管疾病高危人群的健康产出,展现出成本-效果优势。未来研究应基于中国人群的真实世界数据,评估托莱西单抗的长期疗效和经济学效益,为创新药物的临床准入谈判以及医保支付标准优化提供更精准的决策支持。

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.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] WANG Z W, MA L Y, LIU M B, et al. Summary of the 2022 report on cardiovascular health and diseases in China [J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(24):2899-2908.
- [3] FERENCE B A, GINSBERG H N, GRAHAM I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel[J]. Eur Heart J, 2017, 38(32):2459-2472.
- [4] SILVERMAN M G, FERENCE B A, IM K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2016, 316(12):1289-1297.
- [5] GENCER B, MARSTON N A, IM K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Lancet, 2020, 396(10263):1637-1643.
- [6] ZHANG M, DENG Q, WANG L H, et al. Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: a nationally representative survey of 163 641 adults[J]. Int J Cardiol, 2018, 260:196-203.
- [7] COHEN J C, BOERWINKLE E, MOSLEY T H Jr, et al.

- Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(12):1264-1272.
- [8] SABATINE M S, GIUGLIANO R P, KEECH A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(18):1713-1722.
- [9] 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.
- [10] LIU H H, LI S, LI J J. Tafolecimab, a third monoclonal antibody for PCSK9 as the novel lipid-lowering drug around the world: a narrative review[J]. *Drugs*, 2025, 85(5):627-642.
- [11] HUO Y, CHEN B J, LIAN Q F, et al. Tafolecimab in Chinese patients with non-familial hypercholesterolemia (CREDIT-1) : a 48-week randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 41:100907.
- [12] CHAI M, HE Y M, ZHAO W, et al. Efficacy and safety of tafolecimab in Chinese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CREDIT-2) [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):77.
- [13] QI L T, LIU D X, QU Y L, et al. Tafolecimab in Chinese patients with hypercholesterolemia (CREDIT-4) : a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *JACC Asia*, 2023, 3(4):636-645.
- [14] XIE W W, SONG Y Y, QIN X M, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in adult patients with atherosclerotic cardiovascular disease from Chinese healthcare perspective[J]. *Adv Ther*, 2023, 40(2):489-503.
- [15] FONAROW G C, KEECH A C, PEDERSEN T R, 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.
- [16] 赵晨颖. 依洛尤单抗治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的成本效果分析[D]. 石家庄:河北医科大学, 2021.
- [17] COLLABORATION C T T, BAIGENT C, BLACKWELL L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials[J]. *Lancet*, 2010, 376(9753):1670-1681.
- [18] WILSON P W F, SR R D, BHATT D L, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease[J]. *Am J Med*, 2012, 125(7):695-703.e1.
- [19] DANESE M D, PEMBERTON-ROSS P, CATTERICK D, et al. Estimation of the increased risk associated with recurrent events or polyvascular atherosclerotic cardiovascular disease in the United Kingdom[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2021, 28(3):335-343.
- [20] 国家卫生健康委. 2023中国卫生健康统计年鉴[EB/OL]. (2025-01-24) [2025-06-25]. <https://zs.kaipuyun.cn/s?to-ken=&siteCode=bm24000006&searchWord=%E5%B9%B4%E9%89%B4&button=>.
- [21] 沈瑛莹. 瑞舒伐他汀在心血管疾病一级预防的药物经济学评价[D]. 沈阳:中国医科大学, 2021.
- [22] WANG L, WU Y Q, TANG X, et al. Profile and correlates of health-related quality of life in Chinese patients with coronary heart disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(14):1853-1861.
- [23] MATZA L S, STEWART K D, GANDRA S R, et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities[J]. *BMC Health Serv Res*, 2015, 15:173.
- [24] KAZI D S, MORAN A E, COXSON P G, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2016, 316(7):743-753.
- [25] 刘国恩,胡善联,吴久鸿,等. 中国药物经济学评价指南 [M]. 北京:中国市场出版社, 2020:27.
- [26] WAN Y S, LIU J Y, ZHAN X L, et al. Cost-effectiveness and price threshold analysis of tafolecimab in Chinese patients with elevated LDL cholesterol despite statin therapy [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2025, 25(4):547-561.
- [27] ARRIETA A, HONG J C, KHERA R, et al. Updated cost-effectiveness assessments of PCSK9 inhibitors from the perspectives of the health system and private payers: insights derived from the FOURIER trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(12):1369-1374.
- [28] KODERA S, MORITA H, KIYOSUE A, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor plus statin in patients with triple-vessel coronary artery disease in Japan[J]. *Circ J*, 2018, 82(10):2602-2608.
- [29] KONGPAKWATTANA K, ADEMI Z, CHAIYASOTHI T, et al. Cost-effectiveness analysis of non-statin lipid-modifying agents for secondary cardiovascular disease prevention among statin-treated patients in Thailand[J]. *Pharmacoeconomics*, 2019, 37(10):1277-1286.
- [30] FONAROW G C, VAN HOUT B, 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.
- [31] MOHIUDDIN S G, WARD M E, HOLLINGWORTH W, et al. Cost-effectiveness of routine monitoring of long-term conditions in primary care: informing decision modelling with a systematic review in hypertension, type 2 diabetes and chronic kidney disease[J]. *Pharmacoecon Open*, 2024, 8(3):359-371.
- [32] HULTKRANTZ L. Discounting in economic evaluation of healthcare interventions: what about the risk term? [J]. *Eur J Health Econ*, 2021, 22(3):357-363.

(收稿日期:2025-07-08 修回日期:2025-10-31)

(编辑:孙冰)