

阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的快速卫生技术评估

周建成, 季春梅, 房文通, 邹颖, 王永庆, 傅源源

江苏省人民医院药学部 (南京 210029)

【摘要】目的 运用快速卫生技术评估 (rHTA) 方法, 评价阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的有效性、安全性和经济性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 以及 HTA 相关网站, 搜集关于阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的 HTA 报告、系统评价 /Meta 分析和药物经济学研究, 检索时限均从建库至 2022 年 8 月 14 日。由 2 名评价者独立筛选文献、提取数据结果并评价纳入文献的质量, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入文献 38 篇, 其中系统评价 /Meta 分析 28 篇, 经济学研究 7 篇, HTA 报告 3 篇。有效性研究显示, 与安慰剂或其他降脂治疗相比, 阿利西尤单抗能降低低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、脂蛋白 a、总胆固醇、三酰甘油、载脂蛋白 B、非高密度脂蛋白胆固醇, 升高高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A1 水平, 降低主要心血管不良事件、全因死亡、脑血管事件和不稳定心绞痛风险, 但未降低心血管死亡、心肌梗死和冠脉血运重建风险。安全性研究显示, 与安慰剂或其他降脂治疗相比, 除注射部位不良反应外, 阿利西尤单抗未增加其他不良反应风险。经济性研究显示, 阿利西尤单抗治疗冠心病三支病变以及 LDL-C $\geq 2.59 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的急性冠脉综合征患者的高胆固醇血症具有经济性。**结论** 阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症有效性和安全性较好, 多支病变或 LDL-C 基础水平较高的冠心病患者使用阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症更具有经济性。

【关键词】 阿利西尤单抗; 高胆固醇血症; 安全性; 有效性; 成本 - 效果分析; 快速卫生技术评估

Alirocumab in the treatment of hypercholesterolemia: a rapid health technology assessment

Jian-Cheng ZHOU, Chun-Mei JI, Wen-Tong FANG, Ying ZOU, Yong-Qing WANG, Yuan-Yuan FU

Department of Pharmacy, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Yuan-Yuan FU, Email: fuyuan yuan@jsph.org.cn

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia in a rapid health technology assessment (rHTA). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data and health technology assessment (HTA) relative websites were electronically searched to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analyses and pharmaco-economic literatures on the alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia from inception to August 14th, 2022.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202312009

通信作者: 傅源源, 主管药师, Email: fuyuan yuan@jsph.org.cn

Two reviewers independently screened the literature, extracted the data results and accessed the quality of included studies. Descriptive analysis and summary were then performed.

Results A total of 38 documents were included, including 28 systematic reviews/Meta analyses, 7 pharmacoeconomic studies and 3 HTA reports. This study showed that, compared with placebo or other lipid lowering therapy, alirocumab lowered the levels of LDL-C, Lp(a), TC, TG, Apo B, non-HDL-C, increased the levels of HDL-C and Apo A1, reduced the risk of major adverse cardiovascular events (MACE), all-cause mortality, cerebrovascular events, and unstable angina, but did not reduce cardiovascular death, myocardial infarction or coronary revascularization. Safety studies showed that, compared with placebo or other lipid lowering therapy, alirocumab did not increase the risk of other adverse reactions but associated with higher injection site reactions. Pharmacoeconomic studies showed that alirocumab was cost-effective in patients with three branch coronary artery disease and acute coronary syndrome with LDL-C ≥ 2.59 mmol·L⁻¹. **Conclusion** Alirocumab is effective and safe for the treatment of hypercholesterolemia, and cost-effective for the patients of coronary arteriosclerotic heart disease with multi-vessel disease or with high base-line level of LDL-C.

【Keywords】 Alirocumab; Hypercholesterolemia; Safety; Efficacy; Cost-effectiveness; Rapid health technology assessment

血脂异常是动脉粥样硬化性心血管病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 发生、发展的核心机制, 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 是目前公认的干预靶标^[1]。目前, 临床上常用的降胆固醇药物主要包括他汀类药物和胆固醇吸收抑制剂 (如依折麦布)。然而, 临床上仅 36% 的患者通过他汀联合胆固醇吸收抑制剂治疗后胆固醇水平可达到指南推荐的目标值^[2]。阿利西尤单抗是一种人源性单克隆抗体, 于 2019 年 12 月在我国批准上市, 通过抑制肝脏内前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 对低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 的降解, 提高肝脏 LDL-R 数量, 从而降低体内 LDL-C 水平^[3]。既往研究^[4]显示, 阿利西尤单抗具有优异的降脂效果, 且安全性良好。2022 年 1 月 1 日, 阿利西尤单抗被正式纳入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2021 年)》^[5], 价格由 1 880 元/支降为 306 元/支。由于其在国内上市时间较短、临床应用较少、药品单价较高, 需对其有效性、安全性和经济性进行综合评估。

快速卫生技术评估 (rapid health technology assessment, rHTA) 作为一种快速决策工具, 通过在短时间内获取当前安全性、有效性、经济性的最佳证据, 通过综合分析, 为决策者提供循证支持^[6]。

本研究采用 rHTA 方法评价阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症的有效性、安全性和经济性, 为临床治疗方案选择及卫生决策提供一定的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究对象

高胆固醇血症患者, 包括家族性高胆固醇血症、在他汀或其他降脂药物治疗基础上 LDL-C 仍不达标的 ASCVD 患者。

1.1.2 干预措施

干预组包括接受阿利西尤单抗单药或联合其他降脂治疗; 对照组接受安慰剂或其他降脂治疗。其他降脂治疗包括他汀类药物单用或联合依折麦布。

1.1.3 结局指标

有效性指标: ① LDL-C 降低百分比; ② 脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)] 降低百分比; ③ 其他血脂指标, 包括总胆固醇 (total cholesterol, TC) 降低百分比、三酰甘油 (triacylglyceride, TG) 降低百分比、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 升高百分比、载脂蛋白 B (apolipoprotein B, Apo B) 降低百分比、非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 降低百分比、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, Apo A1) 升高百分比。心血管结局指标: ① 主要心血管不

良事件发生率；②心血管死亡发生率；③其他心/脑血管结局指标，包括全因死亡率、心肌梗死发生率、脑血管事件发生率、冠脉血运重建发生率、不稳定心绞痛发生率。安全性指标包括：新发糖尿病或糖尿病恶化发生率、严重不良反应发生率、注射部位不良反应发生率、总不良反应发生率、神经系统不适发生率、肌肉相关不良事件发生率、中断治疗发生率、转氨酶升高发生率、鼻咽炎发生率、肌酸激酶（creatin kinase, CK）升高。经济性指标：健康产出指标如生命年（life years, LYs）、质量调整生命年（quality-adjusted life year, QALYs）、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）等。

1.1.4 研究类型

包括卫生技术评估（HTA）报告、系统综述（systematic review, SR）/Meta分析和药物经济学研究。

1.1.5 排除标准

①病例报告、描述性报告和述评；②只有摘要或者无法获得全文；③非中文或英文发表的文献；④重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data 以及英国约克大学评述与传播中心（Centre for Reviews and Dissemination, CRD）、国际卫生技术评估机构网络（International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA）、加拿大药物卫生技术局（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）、卫生技术评估国际联盟（Health Technology Assessment international, HTAi）、英国国家健康与临床卓越研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）、美国临床与经济评论研究所（Institute for Clinical and Economic Review, ICER）网站。中文检索词包括：阿利西尤单抗、卫生技术评估、系统评价、Meta分析、经济学、成本-效果、成本-效益、成本-效用；英文检索词包括：alirocumab、systematic review、Meta-analysis、cost、economic。检索时限均为建库至2022年8月14日。以PubMed为例，具体检索策略见框1。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交

```
#1 alicumab
#2 systematic review OR Meta-analysis OR cost OR economic
#3 #1 AND #2
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

叉核对，如有分歧，则由第3名研究者做出判断。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容主要包括：第一作者、发表年份、研究人群、干预措施、结局指标及效应量等；经济学研究提取信息还包括研究视角、模型选择、研究时限、贴现率、成本、健康产出指标等。

1.4 文献质量评价

采用AMSTAR II量表评估SR/Meta分析的质量，共16个条目^[7-9]。采用CHEERS 2022量表评估经济学研究质量，共28个条目^[10]。采用国际HTA组织协会制定的HTA checklist评价HTA报告的质量，共17个条目^[11]。

1.5 统计学分析

对纳入研究采用描述性评价和分析的方式进行分类和总结。对同一个结局指标有多个结果数据的，通过权衡研究质量、发表时间、患者例数等选择最优数据报告^[12]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献536篇，查重并通过阅读标题、摘要初筛获取全文96篇，进一步阅读全文，最终纳入文献38篇。其中SR/Meta分析28篇^[13-40]（包括5篇网状Meta分析^[13-14, 16, 18, 37]），经济学研究7篇^[41-47]，HTA报告3篇^[48-50]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

共纳入3篇HTA报告，其中2016年发表的NICE报告和CADTH报告以LDL-C为主要有效性指标，2019年发表的ICER报告则以心血管复合终点为主要有效性指标；HTA报告均来源于专业HTA评价机构，质量较高。共纳入28篇SR/Meta分析，主要评价了阿利西尤单抗与其他降脂治疗方案在高脂血症、心血管高风险及ASCVD患者的疗效与安全性，对SR/Meta分析的质量评价结果显示，主要缺陷集中于条目3（涉及28篇）、

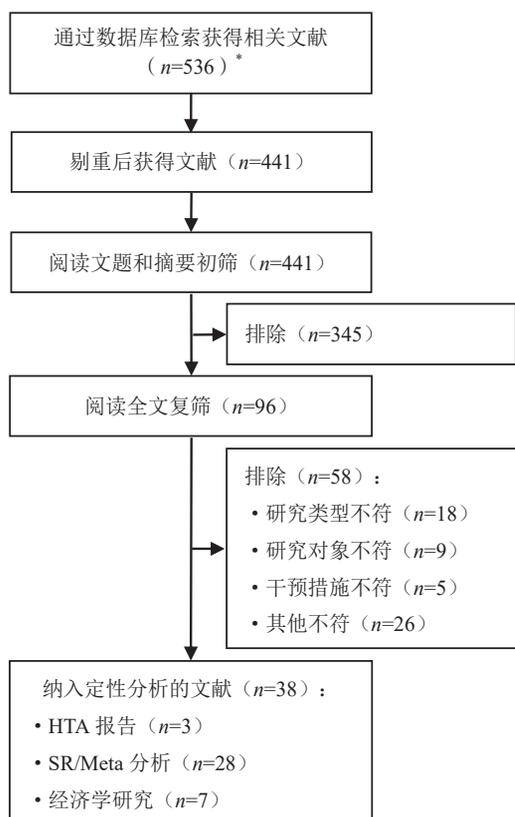


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=164)、Embase (n=331)、Cochrane Library (n=2)、CNKI (n=16)、WanFang Data (n=15)、CADTH (n=6)、ICER (n=1)、NICE (n=1)

条目 7 (涉及 25 篇) 和条目 10 (涉及 27 篇)，即未解释选择只纳入 RCT 研究的理由，未提供所有阅读全文的研究清单和排除理由以及未报告纳入研究的资金来源；其中 1 篇为高质量、9 篇为低质量研究、18 篇为极低质量文献。共纳入 7 篇经济学研究，从卫生体系或支付方角度，评价了阿利西尤单抗与其他降脂治疗方案在血脂异常或心血管疾病二级预防等人群中的经济性，对经济学研究的质量评价结果显示，缺陷主要体现在条目 4 (涉及 7 篇)、条目 21 (涉及 7 篇) 和条目 25 (涉及 7 篇)，即未提及卫生经济学分析方案、患者及其他受研究影响人群参与研究的方法以及患者和其他相关人群参与研究的影响，纳入经济学文献整体质量较高。纳入文献基本特征见表 1~3，文献质量评价结果见表 4~6。

2.3 有效性评价

2.3.1 血脂指标

① LDL-C 降低百分比。15 项研究 [14-16, 19, 21, 24-26, 30, 32, 37, 39-40, 49-50] 结果显示，与对照组相

比，阿利西尤单抗能显著降低 LDL-C 水平。Huang 等 [14] 研究显示，与安慰剂相比，阿利西尤单抗可使 LDL-C 水平降低 54.64% [95%CI (51.55%, 57.73%)]。赵紫楠等 [25] 研究显示，与依折麦布相比，阿利西尤单抗可使 LDL-C 降低 29.41% [95%CI (22.75%, 36.08%)]。NICE 报告 [49] 和 CADTH 报告 [50] 纳入 10 项相同研究，研究结果均显示，随访 24 周，与安慰剂、依折麦布和他汀相比，阿利西尤单抗分别使 LDL-C 显著降低 39%~62%、24%~36% 和 20%~49%。

② Lp(a) 降低百分比。8 项研究 [14, 19-20, 24, 26, 31, 37, 40] 结果显示，与对照组相比，阿利西尤单抗能显著降低 Lp(a) 水平。Huang 等 [14] 研究显示，与安慰剂相比，阿利西尤单抗可使 Lp(a) 水平降低 22.98% [95%CI (18.39%, 27.57%)]。刘鑫等 [26] 研究显示，与依折麦布相比，阿利西尤单抗可使 Lp(a) 水平降低 20.70% [95%CI (13.42%, 27.98%)]。

③ 其他血脂指标。8 项研究 [14-15, 19, 24, 26, 32, 37, 40] 报道了其他血脂指标。Geng 等 [15] 研究显示，与对照组 (安慰剂、常规治疗或依折麦布) 相比，阿利西尤单抗可使 TC 水平降低 30.31% [95%CI (26.36%, 34.26%)]、TG 水平降低 10.31% [95%CI (6.81%, 13.81%)]、HDL-C 水平升高 5.63% [95%CI (4.86%, 6.40%)]。Ge 等 [19] 研究显示，与安慰剂相比，阿利西尤单抗可使 non-HDL-C 水平降低 40.79% [95%CI (34.58%, 47.00%)]、Apo A1 水平升高 11.43% [95%CI (6.19%, 16.66%)]、Apo B 水平降低 36.38% [95%CI (29.01%, 43.75%)]。

2.3.2 心血管结局指标

① 主要心血管不良事件发生率。共纳入 7 项研究 [17, 23-24, 26-27, 30, 33]，其中 6 项研究 [17, 23-24, 26, 30, 33] 显示，与对照组相比，阿利西尤单抗能降低主要心血管不良事件发生率，仅 1 项研究 [27] 显示，两组差异无统计学意义。

② 心血管死亡发生率。共纳入 9 项研究 [13, 17, 24, 27, 29-30, 33, 36, 38]，仅 Zhu 等研究 [27] 显示，与安慰剂相比，阿利西尤单抗降低心血管死亡发生率 [RR=0.36, 95%CI (0.14, 0.93)]，其他研究 [13, 17, 24, 29-30, 33, 36, 38] 中两组结果差异无统计学意义。

③ 其他心 / 脑血管结局指标。10 项研究 [13, 17, 22-24, 26, 29-30, 33, 38] 报道了全因死亡率，其中 7 项研究 [13, 17, 23, 26, 29, 33, 38] 显示，与对照组相比，阿利西尤单

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included SR/Meta-analysis

纳入研究	RCT数量	患者数	患者人群	干预措施	对照措施	结局指标
Wang 2022 ^[13]	9	54 311	ASCVD	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	④⑤⑥⑦
Huang 2022 ^[14]	22	42 786	高脂血症、心血管病高风险和极高风险	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③⑦
Geng 2022 ^[15]	45	97 297	高脂血症或心血管病	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①③⑥⑦
Burnett 2022 ^[16]	23	61 844	高脂血症、心血管病高风险和极高风险	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①
Wang 2021 ^[17]	13	24 185	心血管风险中-极高危的高脂血症、ASCVD	阿利西尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	④⑤⑥⑦
Guedeney 2021 ^[18]	30	59 026	血脂异常和（或）ASCVD	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	⑤⑥⑦
Ge 2021 ^[19]	7	926	FH	阿利西尤单抗或依洛尤单抗	安慰剂	①②③⑦
Farmakis 2021 ^[20]	41	64 107	NR	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③⑦
金子妍 2021 ^[21]	10	2 453	FH	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③⑦
Van Bruggen 2020 ^[22]	37	90 794	高脂血症、心血管病史	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	⑥⑦
Schmidt 2020 ^[23]	24	60 997	ASCVD一级或二级预防	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	④⑥⑦
Mu 2020 ^[24]	24	57 090	心血管高危患者	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③④⑤⑥⑦
赵紫楠 2020 ^[25]	42	90 058	高胆固醇血症	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①⑦
刘鑫 2020 ^[26]	23	26 404	NR	阿利西尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③④⑦
Zhu 2019 ^[27]	20	67 934	NR	阿利西尤单抗或依洛尤单抗	安慰剂、他汀或依折麦布	④⑤⑥
Monami 2019 ^[28]	38	89 603	心血管高危患者或极高危患者	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①④⑥⑦
Guedeney 2019 ^[29]	39	66 478	血脂异常和ASCVD	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	④⑤⑥⑦
Dicembrini 2019 ^[30]	37	NA	NR	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①④⑤⑥
Cao 2019 ^[31]	27	11 864	高脂血症、HeFH	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③
Zhang 2018 ^[32]	9	3 870	高胆固醇血症、HeFH、心血管病高风险	阿利西尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①③⑦
Turgeon 2018 ^[33]	23	60 723	ASCVD一级或二级预防	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	④⑤⑥⑦
De Carvalho 2018 ^[34]	20	68 123	高脂血症	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	⑦
Cao 2018 ^[35]	18	26 123	高胆固醇血症、HeFH、冠心病	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	⑦
朱玉茜 2018 ^[36]	9	4 799	高脂血症	阿利西尤单抗	安慰剂或他汀	⑤⑥

续表1

纳入研究	RCT数量	患者数	患者人群	干预措施	对照措施	结局指标
Toth 2017 ^[37]	15	NA	高脂血症	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③⑦
Karatasakis 2017 ^[38]	35	45 539	高脂血症	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③⑤⑥⑦
张爱琴 2016 ^[39]	7	1 459	FH	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+他汀	安慰剂+他汀	①②③⑦
Zhang 2015 ^[40]	25	12 200	高脂血症、FH、心血管高危人群	阿利西尤单抗或依洛尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①②③⑦

注：RCT：随机对照试验；FH：家族性高胆固醇血症；NR：未报告；NA：未提及；HeFH：杂合子型家族性高胆固醇血症；结局指标：①LDL-C降低百分比；②Lp(a)降低百分比；③其他血脂指标，包括TC降低百分比、TG降低百分比、HDL-C升高百分比、Apo B降低百分比、non-HDL-C降低百分比；④主要心血管不良事件发生率；⑤心血管死亡发生率；⑥其他他心/脑血管结局指标，包括全因死亡率、心肌梗死发生率、脑血管事件发生率、冠脉血运重建发生率、不稳定性绞痛发生率；⑦安全性指标，包括新发糖尿病或糖尿病恶化发生率、严重不良反应发生率、注射部位不良反应发生率、总不良反应发生率、神经系统不速发生率、肌肉相关不良事件发生率、转氨酶升高发生率、鼻咽炎发生率、CK升高；背景治疗：他汀类药物

表2 纳入经济学研究的基本特征

Table 2. Basic characteristics of included economic studies

纳入研究	国家	研究方法	研究时限	转移概率来源	视角	模型	患者人群	干预措施vs.对照措施	敏感性分析	贴现率 (%)	成本
Michaeli 2022 ^[41]	英国	CEA	20年/终身	临床研究	卫生体系	Markov模型	血脂异常, 心血管事件二级预防	PCSK9i+他汀 vs. 他汀	DSA, PSA	3.50	直接成本
Michaeli 2022 ^[42]	德国	CEA	20年	临床研究	卫生体系	Markov队列模型	血脂异常	PCSK9i+他汀 vs. 他汀	DSA, PSA	3.00	直接成本
黄芸 2022 ^[43]	中国	CEA	20年	临床研究	支付方	Markov模型	ACS	阿利西尤单抗+他汀 vs. 他汀	DSA, PSA	5.00	直接成本
Liang 2021 ^[44]	中国	CEA	25年	临床研究	卫生体系	Markov状态转移模型	MI	阿利西尤单抗+他汀 vs. 他汀	DSA, PSA	5.00	直接成本
Bhatt 2020 ^[45]	美国	CEA	终身	临床研究	私人支付方	基于患者水平数据的模型	新发ACS	阿利西尤单抗 vs. 安慰剂	DSA	3.00	直接成本
Kazi 2019 ^[46]	美国	CEA	终身	临床研究	卫生体系	CVDPM	新发MI且LDL-C ≥ 1.81mmol · L ⁻¹	①阿利西尤单抗+他汀 vs. 他汀 ②阿利西尤单抗+他汀 vs. 依折麦布+他汀	DSA, PSA	3.00	直接成本
Korman 2018 ^[47]	挪威	CEA	终身	数据库	卫生体系	Markov状态转移模型	ASCVD	PCSK9i vs. 依折麦布、他汀	DSA, PSA	4.00	直接成本

注：CEA：成本-效果分析；PCSK9i：前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂；ACS：急性冠脉综合征；MI：心肌梗死；DSA：确定型敏感性分析；PSA：概率敏感性分析；CVDPM：心血管疾病政策模型

表3 纳入HTA的基本特征

Table 3. Basic characteristics of included HTA

纳入研究	国家	人群	干预措施	对照措施	主要结局指标
ICER 2019 ^[48]	美国	高胆固醇血症	阿利西尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	②③④⑤
NICE 2016 ^[49]	英国	原发性高胆固醇血症和混合性血脂异常	阿利西尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①③④⑤
CADTH 2016 ^[50]	加拿大	HeFH或ASCVD	阿利西尤单抗+背景治疗	安慰剂或依折麦布+背景治疗	①③④⑤

注：①LDL-C降低百分比；②心血管复合终点，包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中和不稳定心绞痛；③安全性指标，包括总不良反应发生率、严重不良反应发生率、注射部位反应发生率、需治疗的紧急不良事件发生率、常见不良反应发生率、因不良反应停药率；④QALY；⑤ICER；背景治疗：他汀类药物

表4 纳入SR/Meta分析质量评价结果

Table 4. Quality evaluation results of included SR/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 2022 ^[13]	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Huang 2022 ^[14]	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Geng 2022 ^[15]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低
Burnett 2022 ^[16]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	否	极低
Wang 2021 ^[17]	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Guedeney 2021 ^[18]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	是	极低
Ge 2021 ^[19]	是	是	否	是	是	是	否	部分是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Farmakis 2021 ^[20]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	极低
金子妍 2021 ^[21]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低
Van Bruggen 2020 ^[22]	是	是	否	是	是	是	是	部分是	是	否	是	是	是	否	否	是	低
Schmidt 2020 ^[23]	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Mu 2020 ^[24]	是	是	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
赵紫楠 2020 ^[25]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	否	极低
刘鑫 2020 ^[26]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	极低
Zhu 2019 ^[27]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低
Monami 2019 ^[28]	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	低
Guedeney 2019 ^[29]	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Dicembrini 2019 ^[30]	是	是	否	是	是	是	否	部分是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Cao 2019 ^[31]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低
Zhang 2018 ^[32]	是	否	否	是	是	是	否	部分是	是	否	是	是	是	是	否	是	极低
Turgeon 2018 ^[33]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	极低
De Carvalho 2018 ^[34]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	极低
Cao 2018 ^[35]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低
朱玉茜 2018 ^[36]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	否	极低
Toth 2017 ^[37]	是	否	否	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	极低
Karatasakis 2017 ^[38]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低
张爱琴 2016 ^[39]	是	否	否	部分是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	否	否	极低
Zhang 2015 ^[40]	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	极低

注：1.研究问题和纳入标准是否包括了PICO？2.是否在系统评价实施前确定了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.是否采用了全面的检索策略？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.是否提供了排除文献清单并说明其原因？8.是否详细描述了纳入的研究？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.如进行了Meta分析，是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析？12.如进行了Meta分析，是否考虑了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.是否报告了所有潜在利益冲突的来源？

表5 纳入经济学研究质量评价结果
Table 5. Quality evaluation results of included economic studies

纳入研究	质量评价条目																											
	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
Michaeli 2022 ^[41]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Michaeli 2022 ^[42]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
黄芸 2022 ^[43]	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Liang 2021 ^[44]	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Bhatt 2020 ^[45]	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Kazi 2019 ^[46]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是
Korman 2018 ^[47]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是

注：1.标题；2.摘要；3.背景和目的；4.卫生经济学分析计划；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、价格和兑换；16.模型的基本原理和描述；17.分析假设；18.描述分布效应；19.描述不确定性；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、局限性和当前知识；27.资金来源；28.利益冲突

抗可降低全因死亡风险；12项研究^[13, 15, 18, 22-24, 27, 29-30, 33, 36, 38]报道了心肌梗死发生率，仅4项研究^[13, 15, 23, 33]显示，与对照组相比，阿利西尤单抗降低心肌梗死风险，其他研究^[18, 22, 24, 27, 29-30, 36, 38]显示两组结果差异无统计学意义；12项研究^[13, 15, 18, 22-24, 27, 29-30, 33, 36, 38]报道了脑血管事件发生率，其中7项研究^[13, 15, 23-24, 29-30, 33]显示，与对照组相比，阿利西尤单抗能显著降低脑血管事件发生率；7项研究^[18, 24, 27, 29, 33, 36, 38]报道了冠脉血运重建发生率，其中3项研究^[24, 29, 33]显示，与对照组比较，阿利西尤单抗能显著降低冠脉血运重建风险，其他研究^[18, 27, 36, 38]显示，两组结果差异无统计学意义；7项研究^[15, 24, 27, 29, 33, 36, 38]报道了不稳定心绞痛发生率，其中4项研究^[15, 24, 29, 33]显示，与对照组相比，阿利西尤单抗能显著降低不稳定心绞痛发生率。其余研究^[27, 36, 38]则显示，两组结果差异无统计学意义。2019年发表的ICER报告^[50]评估了阿利西尤单抗对心血管复合终点（包括心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中和不稳定心绞痛住院）的影响，结果显示，与安慰剂相比，阿利西尤单抗能降低心血管复合终点[HR=0.85, 95%CI (0.78, 0.93)]和全因死亡风险[HR=0.85, 95%CI (0.73, 0.98)]，但未降低心血管死亡风险[HR=0.92, 95%CI (0.76, 1.11)]。

2.4 安全性评价

共纳入23项研究^[13-15, 17-26, 28-29, 32-35, 37-40]。与对照组相比，除增加注射部位不良反应外[RR=1.73, 95%CI (1.48, 2.02)]^[13]，阿利西尤单抗未增加新发糖尿病或糖尿病恶化、严重不良反应、总不良反应、神经系统不适、肌肉相关不良事件、中断治疗、转氨酶升高、鼻咽炎、CK升高等风险。3项网状Meta分析^[13-14, 18]显示，阿利西尤单抗与依洛尤单抗在新发糖尿病或糖尿病恶化、注射部位不良反应、严重不良反应、总不良反应、中断治疗、鼻咽炎等发生率方面差异无统计学意义。对SR/Meta分析的评价结果与HTA报告^[48-50]结论基本一致。

2.5 经济性评价

共纳入7篇经济学研究和3篇HTA，均为成本-效果分析，纳入文献的经济学评价结果详见表7。Liang等^[44]从我国卫生体系的角度发现，阿利西尤单抗仅在治疗三支病变患者高脂血症中具有经济性。Bhatt等^[45]从美国私人支付方的角度发现，与安慰剂相比，阿利西尤单抗在

表6 纳入HTA报告质量评价结果
Table 6. Quality evaluation results of included HTA

纳入研究	质量评价条目																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ICER 2019 ^[48]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是
NICE 2016 ^[49]	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是
CADTH 2016 ^[50]	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是

注：1. 是否提供更多信息的联系方式？ 2. 参与准备HTA报告的人都是作者还是在其他地方呈现？ 3. 是否有利益冲突的声明？ 4. 是否有声明报告经过外部审查？ 5. 是否能让非专业人士球懂的总结？ 6. 是否提及所述问题和评估的背景？ 7. 评估范围是否明确？ 8. 是否有对该卫生技术评估方法的描述？ 9. 使用了哪些信息来源？ 10. 是否有评估材料筛选流程？ 11. 是否有解释所选数据的信息？ 12. 评价结果是否陈述清楚？ 13. 是否有对评价结果的解释？ 14. 是否有讨论？ 15. 如果与评价相关，是否考虑医学-法律方面影响？ 16. 评价结论是否陈述清楚？ 17. 是否有后续建议？

表7 经济学研究结果

Table 7. Results of economic studies

纳入研究	产出指标	增量成本	增量效果 (QALYs)	增量成本-效果比 (ICER)	意愿支付阈值	结论
Michaeli 2022 ^[41]	ICER, QALY, LYs	46 375英镑	0.86	54 211英镑/QALY	25 000英镑/QALY	不具有经济性
Michaeli 2022 ^[42]	ICER, QALY	87 002欧元	0.87	100 532欧元/QALY	119 000欧元/QALY	二级预防有一定的经济性
黄芸 2022 ^[43]	ICER, QALY	82 678元	0.2	413 390元/QALY	216 000元/QALY	不具有经济性
Liang 2021 ^[44]	ICER, QALY	470 616元	0.29	1 613 997元/QALY	212 676元/QALY	仅三支病变患者具有经济性
Bhatt 2020 ^[45]	ICER, QALY, LYs	61 300美元	0.66	92 200美元/QALY	100 000美元/QALY	LDL-C \geq 2.59 mmol · L ⁻¹ 患者具有经济性
Kazi 2019 ^[46]	ICER, QALY	①与他汀比：18 182美元 ②与他汀+依折麦布比：14 587美元	①59 100 ②14 600	①308 000美元/QALY ②997 000美元/QALY	100 000美元/QALY	不具有经济性
Korman 2018 ^[47]	ICER, QALY	一级预防：①糖尿病，70 181欧元； ②HeFH，85 338欧元；③他汀不耐受，94 328欧元；④高危人群，97 724欧元 二级预防：①糖尿病，58 413欧元； ②HeFH，73 763欧元；③他汀不耐受，81 214欧元；④高危人群，84 027欧元	一级预防：①1.14； ②1.47；③0.96； ④0.72 二级预防：①1.24； ②1.99；③1.37； ④1.04	一级预防：绝对劣势 (与对照组相比) 二级预防：绝对劣势 (与对照组相比)	67 165欧元/QALY	不具有经济性

LDL-C $\geq 2.59 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的新发急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者中具有经济性。Michaeli 等^[42] 从德国卫生体系的角度研究在他汀的基础上加用阿利西尤单抗的经济性, 意愿支付阈值为 119 000 欧元/QALY 时阿利西尤单抗二级预防具有一定的成本-效果优势。其他研究^[41, 43, 46-47] 结果则显示, 阿利西尤单抗不具有经济性。

CADTH 报告^[50] 显示, 意愿支付阈值为 50 000 加元/QALY 时, 阿利西尤单抗价格需要降低 57% (原价 279.36 加元/支), 杂合子型家族性高胆固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH) 和心血管病高危患者才具有经济性。NICE 报告^[49] 显示, 意愿支付阈值为 30 000 英镑/QALY 时, 非家族性高胆固醇血症 (FH) 的心血管病患者二级预防、非 FH 的多支病变患者二级预防、FH 一级预防、FH 二级预防, LDL-C 基线水平分别至少为 4.1, 3.5, 6.1, 4.0 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时使用阿利西尤单抗才具有经济性。ICER 报告^[48] 显示, 意愿支付阈值为 100 000 美元/QALY 时, 阿利西尤单抗的治疗费用至少降低至 1 138 美元/年才具有经济性。

3 讨论

阿利西尤单抗目前已被批准用于心血管事件预防、原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常, 每 2 周皮下注射一次, 每次 75~150 mg。ODYSSEY OUTCOMES 研究^[4] 显示, 在他汀治疗基础上加用阿利西尤单抗, 可使 LDL-C 水平进一步降低 54.7%, 并减少心血管复合终点事件。本研究显示, 与安慰剂或其他降脂方案相比, 阿利西尤单抗能显著降低 LDL-C 水平。《超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识 2020》推荐超高危 ASCVD 患者 LDL-C 应由原来的 $1.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 降低至 $1.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[51], 阿利西尤单抗对提高患者血脂达标率具有重要意义。在安全性方面, 本研究显示, 除注射部位不良反应外, 阿利西尤单抗不增加其他不良反应风险, 提示阿利西尤单抗具有良好的安全性。传统降脂药物胆固醇吸收抑制剂安全性良好, 但疗效较差; 他汀类药物疗效较好, 但有肝损害、肌病、新发糖尿病等不良反应^[52]。对他汀联合胆固醇吸收抑制剂仍无法达标的高胆固醇血症患者, 联用阿利西尤单抗是一种较为安全、有效的治疗方案。

最近 1 项研究^[52] 显示, 阿利西尤单抗在真实世界应用中还报告了说明书未提及的骨骼肌肉、呼吸系统以及各类神经系统疾病等不良反应, 临床实践中仍需要关注阿利西尤单抗长期应用安全性。在经济性方面, 是否具有经济性主要与患者人群有关。大部分研究显示阿利西尤单抗不具有经济性, 但在某些心血管疾病人群如冠心病三支病变或 LDL-C $\geq 2.59 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 ACS 患者中具有经济性。另外, 目前的经济学研究中成本部分以直接医疗成本为主, 患者因就诊产生的时间成本、劳动力丧失等间接成本并未纳入, 一定程度上低估了阿利西尤单抗的经济性。

本研究通过严格的检索和限定, 纳入文献质量较高, 保证了研究结果的可靠性, 但仍存在一定的局限性: ①未纳入中文和英文以外语言发表的文献; ②有效性和安全性文献研究中, 我国人群占比较小, 需要纳入更多有关我国人群的研究。

综上所述, 阿利西尤单抗治疗高胆固醇血症有效性和安全性较好, 多支病变或 LDL-C 基线水平较高的冠心病患者使用阿利西尤单抗更具有经济性。

参考文献

- 1 北京心脏学会. 脂蛋白 (a) 与心血管疾病风险关系及临床管理的专家科学建议 [J]. 中国循环杂志, 2021, 36(12): 1158-1167. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2021.12.003.
- 2 Wang Y, Ping Yen Yan B, Tomlinson B, et al. Clinical and economic analysis of lipid goal attainments in chinese patients with acute coronary syndrome who received post-percutaneous coronary intervention[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(12): 1255-1273. DOI: 10.5551/jat.44818.
- 3 Mckenny JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(25): 2344-2353. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.007.
- 4 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 379(22): 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.

- 5 国家医保局, 人力资源社会保障部. 关于印发《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》的通知[EB/OL]. (2021-11-24) [2022-08-14]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html?from=timeline.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 魏安华, 王璐, 曾露, 等. 达格列净治疗慢性心力衰竭的快速卫生技术评估[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(5): 554-563. [Wei AH, Wang L, Zeng L, et al. Dapagliflozin in the treatment of chronic heart failure: a rapid health technology assessment[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(5): 554-563.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202305010.
- 9 李柄辉, 晷豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31(1): 51-58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. New Medicine, 2021, 31(1): 51-58.] DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07.
- 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]. BMC Med, 2022, 20(1): 23. DOI: 10.1186/s12916-021-02204-0.
- 11 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.
- 12 李潇潇, 门鹏, 周燊, 等. 痰热清注射液治疗急性呼吸系统感染及其并发症的快速卫生技术评估[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 959-965. [Li XX, Men P, Zhou S, et al. Tanreqing injection for acute respiratory infections and complications: a rapid health technology assessment[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(9): 959-965.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.09.17.
- 13 Wang X, Wen D, Chen Y, et al. PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 107. DOI: 10.1186/s12933-022-01542-4.
- 14 Huang YT, Ho LT, Hsu HY, et al. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors as adjuvant treatments for patients with hypercholesterolemia treated with statin: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 832614. DOI: 10.3389/fphar.2022.832614.
- 15 Geng Q, Li X, Sun Q, et al. Efficacy and safety of PCSK9 inhibition in cardiovascular disease: a meta-analysis of 45 randomized controlled trials[J]. Cardiol J, 2022, 29(4): 574-581. DOI: 10.5603/CJ.a2021.0110.
- 16 Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2022, 38(5): 777-784. DOI: 10.1080/03007995.2022.2049164.
- 17 Wang W, Feng Z, Bai J. Effects of alirocumab on cardiovascular events and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2021, 22(3): 873-881. DOI: 10.31083/j.rcm2203093.
- 18 Guedeney P, Sorrentino S, Giustino G, et al. Indirect comparison of the efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and network meta-analysis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021, 7(3): 225-235. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa024.
- 19 Ge X, Zhu T, Zeng H, et al. A systematic review and meta-analysis of therapeutic efficacy and safety of alirocumab and evolocumab on familial hypercholesterolemia[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8032978. DOI: 10.1155/2021/8032978.
- 20 Farmakis I, Doundoulakis I, Pagiantza A, et al. Lipoprotein(a) reduction with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(3): 397-407. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000963.
- 21 金子妍, 罗敏, 田燕, 等. PCSK9 抑制剂治疗家族性高

- 胆固醇血症有效性与安全性的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 833–839. [Jin ZY, Luo M, Tian Y, et al. Efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin9 inhibitors on familial hypercholesterolemia: a systematic review[J]. Chin J Hosp Pharm, 2021, 41(8): 833–839.] DOI: 10.13286/j.1001–5213.2021.08.13.
- 22 Van Bruggen FH, Nijhuis GBJ, Zuidema SU, et al. Serious adverse events and deaths in PCSK9 inhibitor trials reported on ClinicalTrials.gov: a systematic review[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(7): 787–796. DOI: 10.1080/17512433.2020.1787832.
- 23 Schmidt AF, Carter JL, Pearce LS, et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 10(10): CD011748. DOI: 10.1002/14651858.
- 24 Mu G, Xiang Q, Zhou S, et al. Efficacy and safety of PCSK9 monoclonal antibodies in patients at high cardiovascular risk: an updated systematic review and meta-analysis of 32 randomized controlled trials[J]. Adv Ther, 2020, 37(4): 1496–1521. DOI: 10.1007/s12325–020–01259–4.
- 25 赵紫楠, 张亚同, 李可欣, 等. PCSK9 抑制剂治疗高胆固醇血症有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2020, 20(11): 1284–1294. [Zhao ZN, Zhang YT, Li KX, et al. The efficacy and safety of PCSK9 inhibitor on hypercholesterolemia: a meta-analysis[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2020, 20(11): 1284–1294.] DOI: 10.7507/1672–2531.202003096.
- 26 刘鑫, 钟小燕, 田冬梅, 等. 阿利西尤单抗调节血脂和减少心血管事件有效性与安全性的系统评价[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(9): 849–855. [Liu X, Zhong XY, Tian DM, et al. Efficacy and safety of alirocumab for regulating blood lipid and reducing cardiovascular events: a systematic review[J]. Journal of Clinical Cardiology(China), 2020, 36(9): 849–855.] DOI: 10.13201/j.issn.1001–1439.2020.09.016
- 27 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, 2019, 44(4): 336–346. DOI: 10.1007/s00059–017–4640–8.
- 28 Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 903–908. DOI: 10.1111/dom.13599.
- 29 Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur Heart J, 2019, 43(7): e17–e25 DOI: 10.1093/eurheartj/ehz430.
- 30 Dicembrini I, Giannini S, Ragghianti 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. DOI: 10.1002/14651858.
- 31 Cao YX, Liu HH, Li S, et al. A meta-analysis of the effect of PCSK9-monoclonal antibodies on circulating lipoprotein (a) levels[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(1): 87–97. DOI: 10.1007/s40256–018–0303–2.
- 32 Zhang YS, Hao YH, Luo HL, et al. Comparisons of three different doses of alirocumab application in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis[J]. Minerva Med, 2018, 109(3): 229–238. DOI: 10.23736/S0026–4806.18.05242–4.
- 33 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. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.04.002.
- 34 De Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis with over 96,000 patient-years[J]. Diabetes Care, 2018, 41(2): 364–367. DOI: 10.2337/dc17–1464.
- 35 Cao YX, Liu HH, Dong QT, et al. Effect of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(6): 1391–1398. DOI: 10.1111/dom.13235.
- 36 朱玉菡, 沈晓旭, 王臻, 等. Alirocumab 对临床心血管事件影响的荟萃分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(2): 155–158, 163. [Zhu YH, Shen XX, Wang Z, et al. A Meta-analysis on influence of alirocumab on clinical cardiovascular events[J]. Chinese Journal of Evidence-

- Bases Cardiovascular Medicine, 2018, 10(2): 155–158,163.] DOI: 10.3969/j.issn.1674–4055.2018.02.07.
- 37 Toth PP, Worthy G, Gandra SR, et al. Systematic review and network meta-analysis on the efficacy of evolocumab and other therapies for the management of lipid levels in hyperlipidemia[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e005367. DOI: 10.1161/JAHA.116.005367.
- 38 Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(12): e006910. DOI: 10.1161/JAHA.117.006910.
- 39 张爱琴, 杨青, 刘福朋, 等. PCSK9 抑制剂治疗家族性高胆固醇血症效果及安全性的 Meta 分析 [J]. *山东医药*, 2016, 56(46): 49–52. [Zhang AQ, Yang Q, Liu FP, et al. The efficacy and safety of PCSK9 inhibitor on hypercholesterolemia: a meta-analysis[J]. *Shandong Medical Journal*, 2016, 56(46): 49–52.] DOI: 10.3969/j.issn.1002–266X.2016.46.014.
- 40 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, 13: 123. DOI: 10.1186/s12916-015-0358-8.
- 41 Michaeli DT, Michaeli JC, Boch T, et al. Cost-effectiveness of icosapent ethyl, evolocumab, alirocumab, ezetimibe, or fenofibrate in combination with statins compared to statin monotherapy[J]. *Clin Drug Investig*, 2022, 42(8): 643–656. DOI: 10.1007/s40261-022-01173-3.
- 42 Michaeli DT, Michaeli JC, Boch T, et al. Cost-effectiveness of lipid-lowering therapies for cardiovascular prevention in Germany[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(4):683–694. DOI: 10.1007/s10557-021-07310-y.
- 43 黄芸, 张心瞳, 方崇波, 等. 阿利西尤单抗联合他汀类药物治疗急性冠脉综合征的成本-效果分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2022, 20(8): 56–60. [Huang Y, Zhang XT, Fang CB, et al. Alirocumab with statin in the treatment of acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis[J]. *Clinical Medication Journal*, 2022, 20(8): 56–60.] DOI: 10.3969/j.issn.1672–3384.2022.08.011.
- 44 Liang Z, Chen Q, Wei R, et al. Cost-effectiveness of alirocumab for the secondary prevention of cardiovascular events after myocardial infarction in the Chinese setting[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648244. DOI: 10.3389/fphar.2021.648244.
- 45 Bhatt DL, Briggs AH, Reed SD, et al. Cost-effectiveness of alirocumab in patients with acute coronary syndromes: the ODYSSEY OUTCOMES trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2297–2308. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.029.
- 46 Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Cost-effectiveness of alirocumab: a just-in-time analysis based on the ODYSSEY outcomes trial[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(4): 221–229. DOI: 10.7326/M18-1776.
- 47 Korman M, Wisloff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2018, 4(1): 15–22. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvx010.
- 48 Tice JA, Chapman R, Rind DM, et al. Alirocumab for treatment of high cholesterol: effectiveness and value[DB/OL]. (2019-02-15) [2022-09-20]. https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Alirocumab_Final_NEU_021519.pdf.
- 49 Hayre J, Holden J, Yates S. Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia[DB/OL]. (2016-06-22) [2022-09-20]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/resources/alirocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602908493253>.
- 50 Canada's Drug and Health Technology Agency(CADTH). Alirocumab for primary hypercholesterolemia[R/OL]. (2016-06-20) [2022-09-20]. <https://www.cadth.ca/alirocumab>.
- 51 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- 52 刘少华, 蒋王艳, 阮晨, 等. 基于 FAERS 的依洛尤单抗和阿利西尤单抗不良事件信号挖掘 [J]. *医药导报*, 2023, 42(1): 121–126. [Liu SH, Jiang WY, Ruan C, et al. Date mining for adverse drug reactions signal of evolocumab and alirocumab based on FAERS[J]. *Herald of Medicine*, 2023, 42(1): 121–126.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2023.01.021.

收稿时间: 2023 年 01 月 13 日 修回时间: 2023 年 08 月 14 日
本文编辑: 杨 燕 周璐敏