

· 论著 · 二次研究 ·

英克司兰治疗血脂异常的快速卫生技术评估



陈玲彬¹, 潘伟萍², 陈 洲¹, 许文叹²

1. 福建医科大学药学院 (福州 350122)

2. 晋江市医院 (上海市第六人民医院福建医院) 药学部 (福建泉州 362200)

【摘要】目的 对英克司兰治疗血脂异常的有效性、安全性、经济性进行快速卫生技术评估, 为临床治疗提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、SinoMed 数据库以及卫生技术评估 (HTA) 机构的官方网站, 搜集英克司兰治疗血脂异常患者的 HTA、系统评价 /Meta 分析和药物经济学研究, 检索时限均从建库至 2024 年 12 月 31 日, 由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入文献的质量后, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入 8 篇文献, 包括 7 篇系统评价 /Meta 分析、1 篇药物经济学研究。在有效性方面, 与安慰剂相比, 英克司兰可显著降低血脂异常患者的低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、总胆固醇、三酰甘油和非高密度脂蛋白胆固醇水平; 在安全性方面, 英克司兰致不良事件的发生率与安慰剂相比无明显差异, 不良事件主要为轻微的注射部位反应; 在经济性方面, 目前因价格原因, 与单用他汀类药物相比, 联合英克司兰治疗不具有经济性。**结论** 英克司兰治疗血脂异常的有效性和安全性较好, 但因价格原因, 与他汀类药物单用相比, 英克司兰与他汀类药物联用方案的经济性无明显优势。

【关键词】 英克司兰; 血脂异常; 有效性; 安全性; 经济性; 快速卫生技术评估

【中图分类号】 R 972+6 **【文献标识码】** A

Inclisiran in the treatment of dyslipidemia: a rapid health technology assessment

CHEN Lingbin¹, PAN Weiping², CHEN Zhou¹, XU Wentan²

1. School of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350122, China

2. Department of Pharmacy, Jiniang Municipal Hospital (Shanghai Sixth People's Hospital Fujian), Quanzhou 362200, Fujian Province, China

Corresponding author: PAN Weiping, Email: panweiping@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy, safety and economy of inclisiran in the treatment of dyslipidemia by rapid health technology assessment, and to provide evidence-based basis for clinical treatment. **Methods** PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP, SinoMed databases, and official websites of health technology assessment (HTA) institutions were systematically searched to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies on inclisiran for the treatment of dyslipidemia from inception to December 31, 2024. Two researchers independently screened the literature, extracted information and performed quality assessment of the included literature,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202501050

基金项目: 福建省财政厅专项经费 (22SCZZX005); 华侨大学医学院院校联合创新项目 (QM2024006)

通信作者: 潘伟萍, 硕士, 初级药师, Email: panweiping@zju.edu.cn

and then qualitative synthesis and analysis of the findings were conducted. **Results** A total of 8 studies were included, comprising 7 systematic reviews/Meta-analysis and 1 pharmacoeconomic study. In terms of efficacy, inclisiran significantly reduced low-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, total cholesterol, triglycerides and non-high-density lipoprotein cholesterol levels in patients with dyslipidemia compared to placebo. In terms of safety, the incidence of adverse drug reactions associated with inclisiran did not differ significantly from that of placebo, with the most common adverse drug reactions being mild injection site reactions. In terms of cost-effectiveness, the current price of inclisiran made its combination therapy with statins economically unfavorable compared to statin monotherapy. **Conclusion** The efficacy and safety of inclisiran in the treatment of dyslipidemia are good. However, due to its current pricing, the combination therapy of inclisiran with statins is not yet cost-advantageous compared to statin monotherapy in clinical practice.

【Keywords】 Inclisiran; Dyslipidemia; Efficacy; Safety; Cost-effectiveness; Rapid health technology assessment

动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD）是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一^[1]。血脂代谢异常，尤其是低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平异常，是 ASCVD 最重要的危险因素之一^[2-3]。因此，血脂管理，特别是降低 LDL-C 水平，已成为防治 ASCVD 的核心环节。目前，他汀类药物是降低 ASCVD 发病风险或用于 LDL-C 水平升高人群的一线治疗药物^[4]。然而，他汀类药物的不良事件（adverse drug event, ADE）备受关注，且部分患者还会出现对高剂量他汀类药物治疗耐药，或无法耐受的情况^[5]。因此，寻找可协同降低 LDL-C 水平，且兼具安全性与有效性的药物，具有重要的临床意义。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9）是调节 LDL-C 循环水平的重要蛋白，其主要由肝细胞合成并分泌，可调节肝脏中低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor, LDLR）的半衰期^[6-7]。英克司兰是全球首款且目前唯一被批准上市的靶向 PCSK9 的小干扰核糖核酸（small interfering RNA, siRNA）药物，用于治疗原发性高胆固醇血症、混合型血脂异常，于 2020 年首次在欧盟获批，于 2023 年在我国上市^[8-9]。英克司兰的作用机制为通过抑制细胞内 PCSK9 信使核糖核酸（messenger RNA, mRNA）的翻译过程，从而降低细胞内及血浆中的 PCSK9 水平^[10]。因此，英克司兰治疗的潜在优势是其降脂作用持续时间更长^[11]。不过，由于该药在我国上市时间较短，目前针对其的循证

证据与实践经验仍较为有限。

尽管目前已有关于英克司兰治疗血脂异常疗效的系统评价^[12-14]，及相应的经济学研究^[15]，但上述证据较为分散且质量不明确，不利于决策者全面获悉英克司兰治疗血脂异常的有效性、安全性及经济性。因此，本研究拟采用快速卫生技术评估（rapid health technology assessment, rHTA）方法^[16]，评估英克司兰治疗血脂异常的有效性、安全性及经济性，为临床治疗提供相应的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

已发表的系统评价/Meta 分析、药物经济学研究和卫生技术评估（health technology assessment, HTA）报告。

1.1.2 研究对象

血脂异常患者，包括高胆固醇血症和高脂血症；年龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施

干预组患者给予英克司兰单用或联合标准治疗，对照组患者给予安慰剂或标准治疗。标准治疗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

①有效性指标主要包括：LDL-C、载脂蛋白 B（apolipoprotein B, ApoB）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triglycerides, TG）

和非高密度脂蛋白胆固醇（非 HDL-C）水平；②安全性指标包括：ADE、严重不良事件（serious adverse event, SAE）、因 ADE 导致的药物中断、注射部位反应、主要心血管不良事件（major adverse cardiovascular events, MACE）、卒中、心肌梗死、心血管死亡、死亡事件、肝功能检查（liver function test, LFT）异常、肌酸激酶升高和鼻咽炎的发生率；③经济学指标主要包括：质量调整生命年（quality-adjusted life years, QALYs）、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）。

1.1.5 排除标准

文献涉及以下任一项即可排除：①重复发表文献；②会议摘要或无法获取全文的文献；③未对结局指标进行定量分析的文献；④非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、SinoMed 数据库以及国际卫生技术评估机构网络（International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA）、国际药物经济学与结果研究学会（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR）、德国卫生保健质量和效率研究所（Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG）、国际卫生技术评估协会（Health Technology Assessment International, HTAi）、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（The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）和中国国家卫生健康委卫生技术评估重点实验室（复旦大学）等 HTA 机构的官方网站。搜集英克司兰治疗血脂异常患者的 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 2024 年 12 月 31 日。中文检索词包括：英克司兰、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、经济、成本和费用；英文检索词包括：inclisiran、systematic review、meta analysis、cost、economic。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并交

```
#1 inclisiran OR leqvio OR ALN-PCSsc
#2 "Systematic Review" OR "Meta-Analysis" OR "Costs and Cost
    Analysis" OR "Economics"
#3 #1 AND #2
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

叉核对。如遇分歧，则通过讨论或咨询第 3 位研究者解决。文献筛选时首先阅读文题和摘要，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读全文，以确定最终是否纳入。提取的资料包括：第一作者、发表年份、研究类型、研究对象、分析类型、患者例数、干预措施及结局指标等。

1.4 纳入的质量评价

采用 INAHTA 制订的 HTA 清单^[17]评价 HTA 报告的质量，该清单包括 17 项条目。采用系统评价评估测量工具（A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2, AMSTAR-2）量表^[18]评价系统评价/Meta 分析文献的质量，该量表共包含 16 个条目，其中 7 个为关键条目。采用卫生经济评价报告标准 2022（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022, CHEERS 2022）量表^[19]对纳入的药物经济学文献进行质量评价，该量表包含 28 个条目。

1.5 统计学分析

对纳入文献的结果进行描述性分析。如果多篇文献报道了同一结局指标，则应根据纳入的原始研究数量、患者例数、文献质量及发表时间等，选择最优数据进行描述性分析。当多个文献涉及的某项亚组分析基于同一原始研究时，仅对其中一篇文献的结果进行描述性评价。如果现有研究未能全面涵盖评估的问题，则对相关研究纳入的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）等原始研究进行描述性分析，必要时进行系统评价或 Meta 分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初始检索共获得 305 篇文献，经阅读标题、摘要、全文等筛选后，最终得到 8 篇文献^[14-15, 20-25]，其中 7 篇系统评价/Meta 分析^[14, 20-25]、1 篇药物经济学研究^[15]。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价结果

7 篇系统评价/Meta 分析发表年限为 2020—

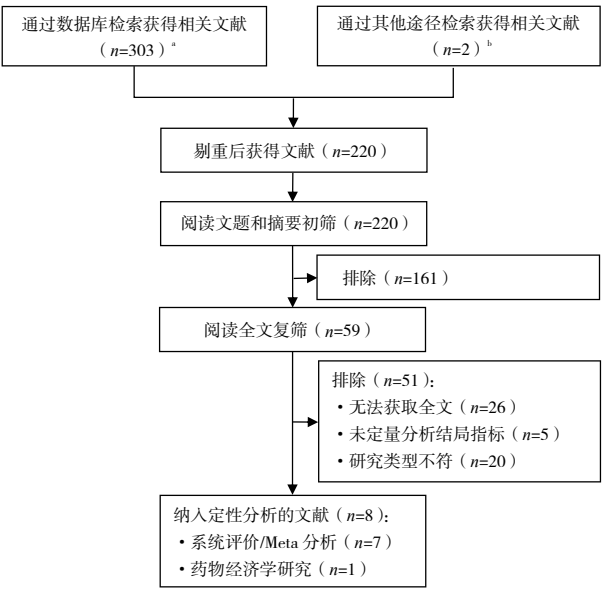


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：^a所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed（ $n=46$ ）、Web of Science（ $n=104$ ）、Embase（ $n=130$ ）、Cochrane Library（ $n=19$ ）、CNKI（ $n=1$ ）、WanFang Data（ $n=2$ ）、VIP（ $n=1$ ）；^b所检索的HTA机构的官方网站及检出文献数具体如下，NICE（ $n=1$ ）和CADTH（ $n=1$ ）。

2024 年，基本特征见表 1。采用 AMSTAR 2 量表评价 7 篇系统评价 /Meta 分析的质量，结果显示 4 篇文献^[14, 20, 23, 25]为高质量、2 篇文献^[21, 24]为中等质量，1 篇文献^[22]为极低质量，见表 2。1 篇

药物经济学研究^[15]从医疗保健体系的角度出发，采用 Markov 模型对使用稳定剂量他汀类药物降脂治疗 1 个月及以上或对他汀类药物不耐受且基线 LDL-C 水平为 $70 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ($1.81 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 及以上的中国大陆患者进行成本-效果分析，共纳入 27 906 例患者。干预措施为英克司兰合用他汀类药物（121 例），对照措施为他汀类药物（27 785 例）。通过 CHEERS 2022 量表对该药物经济学研究进行质量评价，该文献质量良好，得分为 23 分。

2.3 有效性评价

6 篇文献^[14, 20–22, 24–25]均对 LDL-C 指标进行了考察，与安慰剂或口服调脂药相比，英克司兰单用或联用口服调脂药能显著降低患者的 LDL-C 水平^[14, 20–22, 24–25]和 LDL-C 变化量^[21]；2 篇文献^[20, 22]对 ApoB 指标进行评估，结果显示，与安慰剂相比，英克司兰能显著降低患者的 ApoB 水平；2 篇文献^[22, 24]提示，与安慰剂相比，英克司兰能显著降低患者的 TC 水平；2 篇文献^[22–23]对非 HDL-C 水平进行评估，与安慰剂相比，英克司兰能显著降低非 HDL-C 水平。1 篇网状 Meta 分析^[24]提示，英克司兰在降低 TG 水平方面优于安慰剂。见表 3。

表1 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of systematic review/Meta-analysis

纳入研究	纳入研究类型	研究对象	纳入研究总数	分析类型	患者数 (英克司兰组)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Burnett 2022 ^[14]	RCT	高胆固醇血症	23	网状Meta分析	3 178 (1 591)	英克司兰 vs. 安慰剂	①
Liu 2024 ^[20]	RCT	高胆固醇血症	26	网状Meta分析	16 510 (1 833)	PCSK9抑制剂 (英克司兰、依洛尤单抗、阿利西尤单抗、托莱西单抗) vs. 安慰剂或依折麦布	①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿
俞赞丰 2023 ^[21]	RCT	高胆固醇血症	3	Meta分析	3 660 (1 833)	英克司兰 vs. 安慰剂	①③⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿
Khan 2020 ^[22]	RCT	高胆固醇血症	3	Meta分析	3 660 (1 833)	英克司兰 vs. 安慰剂	①②④⑤⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿
Toth 2022 ^[23]	RCT	原发性高胆固醇血症	48	网状Meta分析	68 728 (1 895)	非他汀类药物 (英克司兰、依洛尤单抗、阿利西尤单抗、依折麦布、贝派地酸、贝派地酸/依折麦布固定剂量组合) vs. 安慰剂	⑥⑦⑧⑨
Zhang 2024 ^[24]	RCT	高脂血症	33	网状Meta分析	23 375 (3 970)	英克司兰、PCSK9 抑制剂或其他汀类药物联合依折麦布 vs. 安慰剂	①④⑩⑪⑫
Huang 2022 ^[25]	RCT	高胆固醇血症	22	网状Meta分析	42 786 (3 660)	PCSK9抑制剂 (英克司兰、依洛尤单抗、阿利西尤单抗) vs. 依折麦布或安慰剂	①②③⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿

注：RCT，随机对照试验；①LDL-C；②ApoB；③LDL-C变化量；④TC；⑤非HDL-C；⑥第12周LDL-C水平；⑦第24周LDL-C水平；⑧第12周非HDL-C水平；⑨第12周ApoB水平；⑩HDL-C；⑪TG；⑫ADE发生率；⑬SAE发生率；⑭因ADE导致的药物中断率；⑮注射部位反应发生率；⑯MACE发生率；⑰卒中发生率；⑱心肌梗死发生率；⑲心血管死亡发生率；⑳死亡事件发生率；㉑LFT异常发生率；㉒肌酸激酶升高发生率；㉓鼻咽炎发生率。

表2 纳入系统评价/Meta分析的质量评价结果
Table 2. Quality evaluation results of systematic review /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	
Burnett 2022 ^[14]	是	是	否	部分是	是	是	是	部分是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	高
Liu 2024 ^[20]	是	是	否	部分是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
俞赞丰 2023 ^[21]	是	是	否	是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	否	中
Khan 2020 ^[22]	是	部分是	否	部分是	是	是	否	部分是	否	是	否	否	否	否	否	是	极低
Toth 2022 ^[23]	是	是	否	部分是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Zhang 2024 ^[24]	是	是	否	部分是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	否	是	是	中
Huang 2022 ^[25]	是	部分是	是	部分是	是	是	是	部分是	是	是	是	是	是	是	是	是	高

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，是否采用了合适的统计方法合并研究结果？12. 如进行了Meta分析，是否评估了每个纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据综合结果潜在的影响？13. 解释或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. 是否对发表偏倚进行充分的调查，并讨论其对结果可能的影响？16. 是否报告了所有潜在利益冲突的来源？

表3 英克司兰治疗血脂异常患者的有效性评价结果
Table 3. Effectiveness evaluation results of inclisiran in the treatment of dyslipidemia

有效性指标	干预措施	效应量及其95%CI	P	文献
LDL-C水平	英克司兰单用或联用口服调脂药 vs. 安慰剂或口服调脂药	MD=-49.22, 95%CI (-56.33, -42.10) ^[20]	<0.05 ^[20]	[14, 20-22, 24-25]
LDL-C变化量	英克司兰 vs. 安慰剂	MD=-57.17, 95% CI (-62.91, -51.43) ^[21]	<0.001 ^[21]	[21]
第12周LDL-C水平	英克司兰 vs. 安慰剂	MD=-50.17, 95% CI (-54.99, -45.35) ^[23]	-	[23]
第24周LDL-C水平	英克司兰 vs. 安慰剂	MD=-50.07, 95% CI (-53.82, -46.31) ^[23]	-	[23]
ApoB水平	英克司兰 vs. 安慰剂	-41% ^[22]	<0.001 ^[22]	[20, 22]
第12周时ApoB水平	英克司兰 vs. 安慰剂	MD=-39.99, 95% CI (-44.51, -35.47) ^[23]	-	[23]
TC水平	英克司兰 vs. 安慰剂	-37% ^[22]	<0.001 ^[22]	[22, 24]
非HDL-C水平	英克司兰 vs. 安慰剂	-45% ^[22]	<0.001 ^[22]	[22]
第12周时非HDL-C水平	英克司兰 vs. 安慰剂	MD=-45.07, 95% CI (-50.19, -39.95) ^[23]	-	[23]
TG水平	英克司兰 vs. 安慰剂	SMD=-9.08, 95% CI (-16.98, -1.18) ^[24]	<0.05 ^[24]	[24]

注：MD. 均数差（mean difference）；SMD. 标准化均数差（standard mean difference）；95%CI. 95%置信区间（confidence interval）。

2.4 安全性评价

4 篇文献^[20, 22, 24-25] 均对 ADE 发生率进行了考察，结果显示，英克司兰与安慰剂相比，ADE 的发生率差异无统计学意义（ $P=0.79$ ）^[20]；3 篇文献^[20-21, 25] 考察了 SAE 发生率，1 篇文献^[20] 结果显示，英克司兰与安慰剂的 SAE 发生率差异有统计学意义，另外 2 篇文献^[21, 25] 结果显示，英克司兰与安慰剂的 SAE 发生率差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）；1 篇文献^[20] 评估了因 ADE 导致的药物中断率，结果显示，英克司兰组与安慰剂组因 ADE 导致的药物中断率差异无统计学意义（ $P=0.37$ ）；4 篇文献^[20-22, 25] 考察了注射部位反应发生率，结果显示，英克司兰与安慰剂导致患者注射部位反应的发生率，差异有统计学意义（ $P=0.01$ ）^[20]；2 篇文献^[20-21] 评估了 MACE 发生率，结果显示，与安慰剂相比，英克司兰能显著降低

MACE 发生率，差异有统计学意义（ $P=0.006$ ）^[21]；1 篇文献^[21] 分别考察了卒中、心肌梗死、心血管死亡以及死亡事件的发生率，结果显示，英克司兰的治疗与安慰剂相比风险均相当；1 篇文献^[22] 显示，英克司兰与安慰剂导致 LFT 异常、肌酸激酶升高发生率差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；1 篇文献^[25] 显示，英克司兰导致的鼻咽炎发生率与安慰剂相比无明显差异。见表 4。

2.5 经济性评价

Zhou 等^[15] 针对使用稳定剂量他汀类药物降脂治疗 1 个月及以上或对他汀类药物不耐受且基线 LDL-C 水平为 $70 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ （ $1.81 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ）及以上的中国大陆高脂血症患者，从医疗保健体系角度出发，以 1 年为研究时限，所有成本和临床结果均按 5% 的年贴现率进行计算，并基于 Markov 模型评估英克司兰和他汀类药物联用

表4 英克司兰治疗血脂异常患者的安全性评价
Table 4. Safety evaluation results of inclisiran in the treatment of dyslipidemia

安全性指标	干预措施	效应量及其95% CI	P	文献
ADE发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=0.97, 95% CI (0.93, 1.01) ^[20]	0.790 ^[20]	[20, 22, 24–25]
SADE发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=0.86, 95% CI (0.76, 0.97) ^[20]	–	[20–21, 25]
因ADE导致的药物中断率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=1.19, 95% CI (0.77, 1.84) ^[20]	0.370 ^[20]	[20]
注射部位反应发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=5.73, 95% CI (3.30, 9.94) ^[20]	0.010 ^[20]	[20–22, 25]
MACE发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=0.78, 95% CI (0.65, 0.93) ^[21]	0.006 ^[21]	[21–22]
卒中发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=0.69, 95% CI (0.11, 4.21) ^[21]	0.690 ^[21]	[21]
心肌梗死发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=0.85, 95% CI (0.37, 1.95) ^[21]	0.690 ^[21]	[21]
心血管死亡发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=1.12, 95% CI (0.57, 2.21) ^[21]	0.740 ^[21]	[21]
死亡事件发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=0.99, 95% CI (0.55, 1.79) ^[21]	0.990 ^[21]	[21]
LFT异常发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=1.11, 95% CI (0.62, 1.98) ^[22]	0.730 ^[22]	[22]
肌酸激酶升高发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	RR=1.08, 95% CI (0.61, 1.93) ^[22]	0.780 ^[22]	[22]
鼻咽炎发生率	英克司兰 vs. 安慰剂	OR=1.08, 95% CI (0.82, 1.42) ^[25]	–	[25]

注：RR. 相对危险度（relative risk）；OR. 比值比（odds ratio）。

对比他汀类药物单用治疗中国大陆人群血脂异常的经济性。结果显示，若英克司兰单次用药的价格为 20 000.00 元，与他汀类药物单用组患者相比，英克司兰和他汀类药物联用组的患者将在其生命周期中多获得 0.21 QALYs，但需额外花费 2 127 756.78 元/QALY 的增量成本，明显高于以 3 倍我国 2022 年人均国内生产总值（gross domestic product, GDP）作为的意愿支付阈值（257 094.00 元/QALY），说明英克司兰和他汀类药物联合使用在治疗中国大陆人群血脂异常上并不具有经济性。只有将英克司兰的价格降低 88% 以上，联合用药的方案才是经济的。

3 讨论

近年来，国内外多个国家已将英克司兰纳入降脂疗法的指南推荐，国际脂质专家小组（International Lipid Expert Panel, ILEP）在 2024 年发布的立场文件^[26]表明，英克司兰具有较好的安全性，且有可能显著提高患者依从性；《中国血脂管理指南（基层版 2024 年）》^[27]指出，英克司兰降低 LDL-C 的幅度与 PCSK9 抑制剂近似，但作用更持久；2022 年美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）的专家共识^[28]中指出，可选择英克司兰作为非他汀药物的二线治疗，英克司兰可用于 PCSK9 抑制剂依从性差的患者、2 种 PCSK9 抑制剂（阿利西尤单抗、依洛尤单抗）均发生 ADE 的患者或可能无法自行注射的患者。相较于其他 PCSK9 抑制剂（阿利西尤单抗、依洛尤单抗）每 2 周或 1 个月 1 次的给药频率，英克

司兰半年给药 1 次的给药频率，则可明显增加患者的用药依从性。

本研究基于 rHTA 方法，结果显示在有效性方面，与安慰剂相比，英克司兰可显著降低血脂异常患者的 LDL-C、ApoB、TC、TG 和非 HDL-C 水平。在安全性方面，除轻微的注射部位反应外，英克司兰相关 ADE、因 ADE 导致的药物中断、卒中、心肌梗死、心血管死亡、死亡事件、LFT 异常、肌酸激酶升高及鼻咽炎的发生率方面与安慰剂的风险相当，甚至一定程度上能降低 SAE^[20]、MACE 发生率^[21]，具有较好的安全性。

本研究的结果显示，英克司兰在控制血脂异常患者的血脂检测指标方面疗效显著，但由于其给药方式为注射给药，因此注射部位反应的发生率增加。本研究评估的系统评价/Meta 分析中，纳入的研究类型多为外国人群的 RCT，针对我国患者的临床研究数据较少，而长期随访的真实世界临床研究数据能更好地反映患者用药后的获益情况，例如在累积治疗持续时间长达 6.8 年的国外临床试验 ORION-8^[29]中，证明每年 2 次服用英克司兰可提供一致且有效的 LDL-C 降低，且在心血管风险高的患者中耐受性良好，没有发现新的安全信号。因此，有必要在我国开展更多长期随访的临床研究，以完善英克司兰在我国人群中的循证依据。

在经济学方面，根据仅有的 1 篇基于血脂异常患者的中国大陆经济学研究结果显示，与他汀类药物单药治疗相比，英克司兰联合他汀类药物治疗血脂异常患者并不具有经济性^[15]。2024 年其

未被纳为国家医保谈判药品, 英克司兰的全球市场定价为每针 3 250 美元(约合人民币 23 769 元), 1 年 2 针共计 6 500 美元(约合人民币 47 538 元)。其被纳为国家医保谈判药品后, 每针约为人民币 9 988 元, 定价较国际市场大幅降低, 经济性需要根据不同国家或地区的卫生资源确定, 我国有必要进一步开展相关的经济学研究。

本研究存在的局限性: ①纳入的系统评价 / Meta 分析主要基于 RCT 进行合并分析, 对于真实世界的临床研究纳入较少, 可能导致无法全面评估英克司兰的临床疗效和安全性; ②经济学研究具有时效性, 由于各国的医疗政策和经济环境的不同, 纳入的经济学研究可能无法反映药物目前的经济性。

综上所述, 英克司兰治疗血脂异常的有效性和安全性较好, 但因价格原因, 与他汀类药物单用相比, 英克司兰与他汀类药物联用方案的经济性无明显优势。然而随着英克司兰被纳为国家医保谈判药品后, 其价格明显降低, 该结论仍需进一步探索与评估。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Wen W, Fan H, Zhang S, et al. Associations between metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Am J Med Sci*, 2024, 368(6): 557–568. DOI: [10.1016/j.amjms.2024.06.022](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2024.06.022).
- 2 Sotler T, Sebestjen M. PCSK9 as an atherothrombotic risk factor[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1966. DOI: [10.3390/ijms24031966](https://doi.org/10.3390/ijms24031966).
- 3 毕龙飞, 刘瑶, 余丹, 等. 阿利西尤单抗对急性心肌梗死患者 PCI 术后有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *数理医药学杂志*, 2024, 37(10): 761–774. [Bi LF, Liu Y, Yu D, et al. Efficacy and safety of alirocumab after PCI in patients with acute myocardial infarction: a Meta-analysis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(10): 761–774.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405144](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405144).
- 4 Frampton JE. Inclisiran: a review in hypercholesterolemia[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2023, 23(2): 219–230. DOI: [10.1007/s40256-023-00568-7](https://doi.org/10.1007/s40256-023-00568-7).
- 5 Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: a new lipid-lowering therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 878: 173114. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.173114](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173114).
- 6 German CA, Shapiro MD. Small interfering RNA therapeutic inclisiran: a new approach to targeting PCSK9[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(1): 1–9. DOI: [10.1007/s40259-019-00399-6](https://doi.org/10.1007/s40259-019-00399-6).
- 7 Albosta MS, Grant JK, Taub P, et al. Inclisiran: a new strategy for LDL-C lowering and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2023, 19: 421–431. DOI: [10.2147/VHRM.S338424](https://doi.org/10.2147/VHRM.S338424).
- 8 Lamb YN. Inclisiran: first approval[J]. *Drugs*, 2021, 81(3): 389–395. DOI: [10.1007/s40265-021-01473-6](https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6).
- 9 Katsiki N, Vrablik M, Banach M, et al. Inclisiran, low-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein (a)[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(4): 577. DOI: [10.3390/ph16040577](https://doi.org/10.3390/ph16040577).
- 10 Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 60–68. DOI: [10.1016/S0140-6736\(13\)61914-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61914-5).
- 11 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](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01542-4).
- 12 Rajendran Y, Nandhakumar M, Eerike M, et al. A comparative analysis of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)-lowering activities of bempedoic acid, inclisiran, and PCSK9 inhibitors: a systematic review[J]. *Cureus*, 2024, 16(9): e69900–e69900. DOI: [10.7759/cureus.69900](https://doi.org/10.7759/cureus.69900).
- 13 Asbeutah AAA, Asbeutah SA, Abu-Assi MA. A Meta-analysis of cardiovascular outcomes in patients with hypercholesterolemia treated with inclisiran[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 128: 218–219. DOI: [10.1016/j.amjcard.2020.05.024](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.05.024).
- 14 Burnett H, Fahrback 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](https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2049164).
- 15 Zhou W, Liang Z, Lou X, et al. The combination use of inclisiran and statins versus statins alone in the treatment of dyslipidemia in mainland China: a cost-effectiveness analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1283922. DOI: [10.3389/fphar.2024.1283922](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1283922).
- 16 喻芳, 曾露, 魏安华, 等. 依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中的快速卫生技术评估 [J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(10): 1147–1155. [Yu F, Zeng L, Wei AH, et al. Edaravone in the treatment of acute ischemic stroke: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(10): 1147–1155.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407022](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407022).
- 17 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](https://doi.org/10.1017/s0266462303000011).
- 18 张方圆, 沈傲梅, 曾宪涛, 等. 系统评价方法学质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(1): 14–18. [Zhang FY, Shen AM, Zeng XT, et al. An introduction to AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine*,

- 2018, 10(1): 14–18.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2018.01.03).
- 19 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: a report of the ISPOR CHEERS II good practices task force[J]. Value Health, 2022, 25(1): 10–31. DOI: [10.1016/j.jval.2021.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008).
- 20 Liu D, Zhang J, Zhang X, et al. The efficacy and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors combined with statins in patients with hypercholesterolemia: a network Meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2024, 11: 1454918. DOI: [10.3389/fcvm.2024.1454918](https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1454918).
- 21 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序贯分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(9): 1030–1035, 1046. [Yu YF, Zhou ML, Luo XX, et al. Meta analysis and trial sequential analysis on inclisiran in treatment of hypercholesterolemia[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2023, 15(9): 1030–1035, 1046.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2023.09.02](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2023.09.02).
- 22 Khan SA, Naz A, Masood MQ, et al. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia[J]. Am J Cardiol, 2020, 134: 69–73. DOI: [10.1016/j.amjcard.2020.08.018](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.018).
- 23 Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network Meta-analysis of randomized trials evaluating the comparative efficacy of lipid-lowering therapies added to maximally tolerated statins for the reduction of low-density lipoprotein cholesterol[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(18): e025551. DOI: [10.1161/JAHA.122.025551](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025551).
- 24 Zhang S, Sun L, Xu X, 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. DOI: [10.1186/s12872-024-04321-z](https://doi.org/10.1186/s12872-024-04321-z).
- 25 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](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.832614).
- 26 Banach M, Reiner Ž, Surma S, et al. 2024 recommendations on the optimal use of lipid-lowering therapy in established atherosclerotic cardiovascular disease and following acute coronary syndromes: a position paper of the International Lipid Expert Panel (ILEP)[J]. Drugs, 2024, 84(12): 1541–1577. DOI: [10.1007/s40265-024-02105-5](https://doi.org/10.1007/s40265-024-02105-5).
- 27 王增武, 郭远林. 中国血脂管理指南(基层版 2024 年)[J]. 临床心血管病杂志, 2024, 40(4): 249–256. [Wang ZW, Guo YL. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024)[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2024, 40(4): 249–256.] DOI: [10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.001](https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.001).
- 28 Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(14): 1366–1418. DOI: [10.1016/j.jacc.2022.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006).
- 29 Wright RS, Raal FJ, Koenig W, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial[J]. Cardiovasc Res, 2024, 120(12): 1400–1410. DOI: [10.1093/cvr/cvae109](https://doi.org/10.1093/cvr/cvae109).

收稿日期: 2025 年 01 月 16 日 修回日期: 2025 年 09 月 09 日
 本文编辑: 杨 燕 洗静怡