

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

黄芸¹, 张心瞳², 方崇波¹, 周华¹, 张宇宇¹, 马俐丽^{1*}

1. 宁波市医疗中心李惠利医院 药剂科, 浙江 宁波 315100; 2. 潍坊市益都中心医院 药剂科, 山东 潍坊 262500

【摘要】目的 分析阿利西尤单抗联合他汀类药物治疗急性冠脉综合征(ACS)的成本-效果。**方法** 从支付者角度,应用 ODYSSEY OUTCOMES 研究数据,结合目前我国 ACS 的医疗成本和心血管事件再发生概率等构建 Markov 模型,结果指标包括人均医疗成本、质量调整生命年(QALY)的健康指标和增量成本-效果比(ICER)。使用单因素敏感性分析和概率敏感性分析(PSA)探究模型潜在的不确定性。**结果** 在为期 20 年的模拟治疗中阿利西尤单抗联合他汀类药物较他汀类单药治疗的人均医疗成本高,分别为 239 081 和 156 403 元,但联合用药效果更佳,QALY 分别为 9.6 和 9.4,ICER 为 413 390 元,大于预设的支付意愿阈值。**结论** 与他汀单药相比,阿利西尤单抗联合他汀类药物治疗 ACS 可降低心血管事件的发生,但目前尚不具备成本-效果优势。

【关键词】 阿利西尤单抗;急性冠脉综合征;成本-效果比

【中图分类号】 R972.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)08-0056-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.011

Alirocumab with statin in the treatment of acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis

HUANG Yun¹, ZHANG Xin-tong², FANG Chong-bo¹, ZHOU Hua¹, ZHANG Yu-yu¹, MA Li-li^{1*}

1. Department of Pharmacy, Ningbo Medical Center of Lihuili Hospital, Zhejiang Ningbo 315100, China; 2. Department of Pharmacy, Yidu Central Hospital of Weifang, Shandong Weifang 262500, China

【Abstract】Objective To evaluate the cost-effectiveness of long-term use of Alirocumab combined with statin in the treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS). **Methods** ODYSSEY OUTCOMES research data was used in terms of the payer's perspective. Markov mode was constructed on the base of current medical cost of patients with ACS combined with recurrence of cardiovascular events. The outcome indicators included per capita medical cost, the indicators of quality adjusted life year (QALY), and incremental cost-utility ratio (ICER). Single factor sensitivity analysis and probability sensitivity analysis (PSA) was used to explore the potential uncertainties of the model. **Results** The basic results showed that the per capita medical cost of alirocumab combined with statin was higher than that of statins alone, which was 239 081 and 156 403 yuan, respectively. However, the effect of combined treatment was better, with QALYs was 9.6 and 9.4, respectively. In the addition, the ICER was 413 390 yuan, which was less than the preset threshold of willingness to pay. **Conclusion** In China, compared with statin monotherapy, the application of Alirocumab with statin in patients with ACS reduced the occurrence of cardiovascular events. But currently, it does not have the cost-effectiveness advantages.

【Key words】 Alirocumab; acute coronary syndrome; cost-effectiveness ratio

随着人们生活方式的改变,心血管疾病发病率不断升高,急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)已逐渐成为一项重大的公共卫生问题^[1]。ACS

包括心肌梗死(myocardial infarction, MI)和不稳定性心绞痛(unstable angina, UA),发病率逐年增加,从2010年至2019年增长了69%^[2];病死率也呈现上

基金项目:浙江省自然科学基金(LY19H310007);浙江省药学会药物经济学与卫生技术评估专项(2022ZYJ12);浙江省药学会医院药学专项(2021ZYY41);宁波市医学重点学科建设项目(2022-F06)

*通信作者:马俐丽,硕士,主管药师,研究方向:心血管药理学。E-mail:mary258102@163.com

升趋势,《中国心血管健康与疾病报告 2020》^[1]显示,2018 年农村急性 MI 病死率为 128.24/10 万,城市为 120.18/10 万。血脂异常是 ACS 患者导致心血管事件(cardiovascular events, CVD)发生的主要影响因素,即 ACS 患者除急性期抗凝、抗血小板、血运重建治疗外,危险因素尤其是血脂管理至关重要^[3]。目前,临床常用的调节血脂的药物除他汀类、胆固醇吸收抑制剂等外,人前蛋白转化酶枯草溶菌素 kexin 9 型(pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂依洛尤单抗和阿利西尤单抗已在我国获批上市。用于原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常的治疗,动脉粥样硬化性心血管疾病的 CVD 风险预防。近年研究显示,PCSK9 抑制剂可能为 ACS 患者带来更好的预后,且具有良好的耐受性和安全性^[4-5]。目前 PCSK9 抑制剂已列入我国《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021 年)》^[6]。本研究在我国医疗环境下,从支付方角度出发,采用成本-效果法分析近期(1~12 个月内)ACS 患者他汀强化治疗基础上加用 PCSK9 抑制剂阿利西尤单抗的经济性。

1 资料与方法

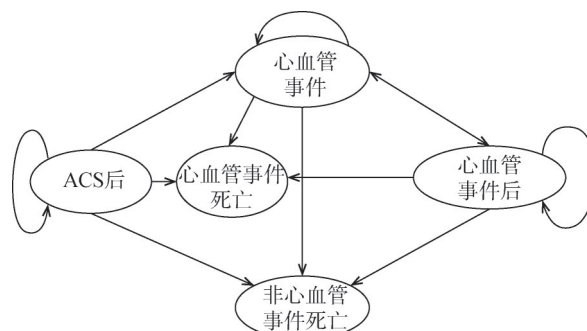
1.1 资料

以 ODYSSEY OUTCOMES 试验^[5]为研究资料。ODYSSEY OUTCOMES 试验是一项纳入 57 个国家(包括中国在内)1315 个中心 18 924 例患者(平均年龄 58 岁,女性 25%)的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究。试验研究对象为年龄≥40 岁,随机化前 1~12 个月内发生 ACS(MI 或 UA),随机化前接受 2~16 周最大耐受剂量的阿托伐他汀(40~80 mg/d)或瑞舒伐他汀(20~40 mg/d)治疗但低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)≥700 mg/L,或非高密度脂蛋白≥1 g/L,或载脂蛋白 B≥800 mg/L 的患者。给药方案:在强化他汀治疗+阿利西尤单抗(阿利西尤单抗组,75 mg,皮下注射,每 2 周 1 次);或强化他汀治疗+安慰剂(对照组,皮下注射,每 2 周 1 次)。试验的主要终点为冠心病死亡、非致死性心肌梗死、缺血性卒中(ischemic stroke, IS)或需要住院治疗的 UA 复合终点。研究随访 48 个月时,与对照组相比,阿利西尤单抗组平均低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein chole-

sterol, LDL-C)水平下降 54.7%,非致死性心肌梗死($HR=0.86$,95%CI:0.77~0.96)、IS($HR=0.73$,95%CI:0.57~0.93)和 UA($HR=0.61$,95%CI:0.41~0.92)风险降低,但冠心病死亡方面未观察到相同趋势($HR=0.92$,95%CI:0.76~1.11)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立 根据 ACS 后患者的疾病病程发展,参考国内外相关文献^[7-8]及 ODYSSEY OUTCOMES 试验^[6-10]结局,并结合模型各状态间相互转化概率的可获得性,本研究将 ACS 后患者接受阿利西尤单抗或对照药物调血脂治疗设为 5 种状态——ACS 后无事件状态(ACS 后)、CVD 状态、CVD 后无事件状态(CVD 后)、CVD 死亡状态和非 CVD 死亡状态,其中 CVD 包括非致死性心肌梗死、IS 或需住院治疗的 UA 事件,5 种状态相互转化,见图 1。考虑患者 ACS 后疾病病程发展缓慢,本研究将 Markov 模型循环周期设置为 1 年,设置循环为 20 个周期。采用 TreeAge Pro 2011 软件绘制 Markov 模型,年贴现率为 5%。



注:ACS 表示急性冠脉综合征

图1 近期急性冠脉综合征患者 Markov 模型状态相互转换关系

1.2.2 模型假设 由于临床实际问题十分复杂,在运用 Markov 模型时,为简化模型,本研究设立如下假设:

①试验结束后两组患者发生各种事件的概率相同;② ODYSSEY OUTCOMES 试验中 CVD 后再次发生主要终点事件概率与 ACS 后发生主要终点事件概率相同。

1.2.3 模型参数确定 事件发生率:ACS 后发生 CVD、CVD 死亡、非 CVD 死亡, CVD 状态再次发生 CVD、CVD 死亡、非 CVD 死亡和 CVD 后状态发生 CVD、CVD 死亡、非 CVD 死亡以及 CVD 中 MI、IS 及需住院治疗的 UA 事件比例等数据均来源于 ODYSSEY OUTCOMES 试验^[5-9],见表 1。医疗成本:本研究中治

疗成本均来源于《2021年中国卫生健康统计年鉴》^[10]及相关文献^[11],并折算为2022年报价。通过浙江采购平台收集瑞舒伐他汀和阿托伐他汀的价格,并取中位数计算对应药品价格。阿利西尤单抗采用赛诺菲公司全国统一价格306元/支(75 mg)进行年均成本计算。

1.2.4 评价指标 评价效果值选用质量调整生命年(quality adjusted life year, QALY),即增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)=(阿利西尤单抗组医疗成本-对照组医疗成本)/(阿利西尤单抗组QALY-对照组QALY)。阈值标准:根据世界卫生组织推荐,研究选择3倍人均国内生产总值,判断是否具有经济学优势的阈值标准^[12]。2020年我国人均国内生产总值为72 000元,3倍人均国内生产总值为216 000元^[13]。同时以浙江省经济水平为阈值标准,判断阿利西尤单抗在该省应用的经济性。2020年浙江省人均国内生产总值为100 620元,3倍人均国内生产总值为301 860元^[14]。

1.2.5 敏感性分析 本研究采用单因素和概率敏感性分析检验结果的稳定性。敏感性分析参数设定为:阿利西尤单抗ACS后医疗成本采用阿利西尤单抗单价降低25%,其他状态成本采用基线值升高或降低25%,效用值的变化范围采用基线值升高或降低为10%,贴现范围为0%~8%进行敏感性分析。

2 结果

2.1 急性冠脉综合征患者 Markov 模型模拟结果

采用 Markov 模型模拟 20 年后患者健康状态。20 年后阿利西尤单抗和对照组存活率(ACS 后、CVD 和 CVD 后)分别为 74.4% 和 71.01%,两组 CVD 未发生率(ACS 后和 CVD 后)分别为 71.7% 和 67.98%,见表 2。

以 QALY 为健康指标的 ICER 分析结果显示,与对照组相比,加用阿利西尤单抗组的医疗成本及获得的 QALY 更高,分别为 156 403 和 239 081 元,9.4 和 9.6。与对照组相比,加用阿利西尤单抗组的 ICER 为 413 390 元,大于 216 000 元(我国 3 倍人均国内生产总值)、301 860 元(浙江省 3 倍人均国内生产总值^[13]),见表 3。进一步研究发现,当阿利西尤单抗单价降至

表 1 各转移概率参数

健康状态	数值	分布形式	分布参数
阿利西尤单抗组			
ACS 后			
CVD	0.0306	β	α=3.06; β=96.94
CVD 死亡	0.0090	β	α=0.90; β=99.10
非 CVD 死亡	0.0036	β	α=0.36; β=99.64
CVD			
CVD	0.1711	β	α=17.11; β=82.89
CVD 死亡	0.0633	β	α=6.33; β=93.67
非 CVD 死亡	0.0067	β	α=0.67; β=99.33
对照组			
ACS 后			
CVD	0.0368	β	α=3.68; β=96.32
CVD 死亡	0.0105	β	α=1.05; β=98.95
非 CVD 死亡	0.0043	β	α=0.43; β=99.57
CVD			
CVD	0.1625	β	α=16.25; β=83.75
CVD 死亡	0.0556	β	α=5.56; β=94.44
非 CVD 死亡	0.0126	β	α=1.26; β=98.74

注:ACS 表示急性冠脉综合征;MI 表示心肌梗死;IS 表示缺血性卒中;UA 表示不稳定性心绞痛;CVD 表示心血管事件

表 2 模拟 20 年后患者健康状态分布情况(%)

健康状态	阿利西尤单抗组	对照组
ACS 后	41.35	34.66
CVD	2.70	3.05
CVD 后	30.35	33.32
CVD 死亡	18.94	20.15
非 CVD 死亡	6.48	7.92

注:ACS 表示急性冠脉综合征;CVD 表示心血管事件

目前价格的 45%,即 306×45%=138 元时,加用阿利西尤单抗组的 ICER 为 208 663 元,小于我国 3 倍人均国内生产总值,在我国,近期 ACS 患者他汀基础上加用阿利西尤单抗才具有成本-效果优势。

2.2 敏感性分析

飓风图多因素分析结果显所示,Markov 模型评价结果对阿利西尤单抗价格和贴现值变化最敏感,且在敏感性分析范围内未改变模型结果,见图 2。

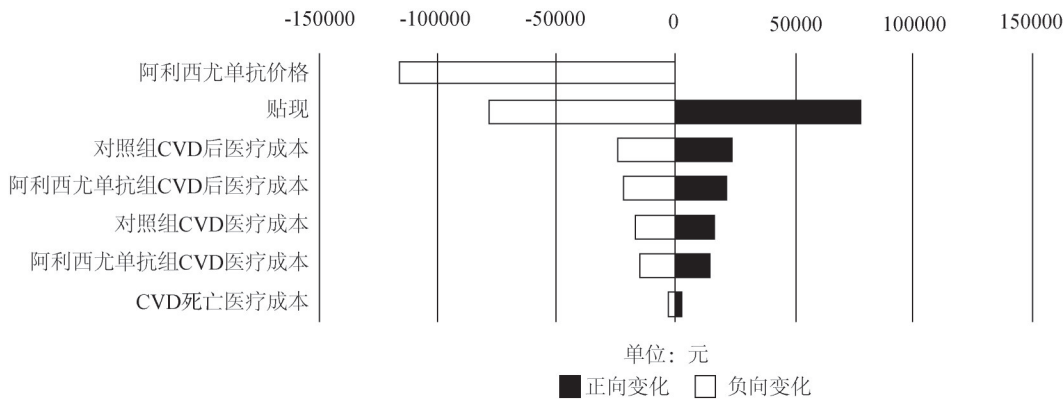
此外,概率敏感性分析结果显示,当意愿支付阈值为 216 000 元或 301 860 元时,近期 ACS 患者使用他汀联合阿利西尤单抗治疗均为不可接受方案。

单因素和概率敏感性分析结果显示,目前与他汀

表 3 以 QALY 为健康指标的我国近期急性冠脉综合征患者他汀联合阿利西尤单抗治疗成本-效果分析

治疗方案	成本(元)	增量成本(元)	效果(QALY)	CEA(元/QALY)	ICER(元/QALY)
对照组	156 403	-	9.4	16 639	
阿利西尤单抗组	239 081	82 678	9.6	24 904	413 390

注:CEA 表示成本-效果比; ICER 表示增量成本-效果比;QALY 表示质量调整生命年;-表示无数据



注:CVD 表示心血管事件

图 2 飓风图多因素分析结果

单药相比,近期 ACS 患者使用阿利西尤单抗联合他汀类药物治疗尚不具有成本-效果优势,即敏感性分析并未改变研究结论。

3 讨论

近年研究显示,PCSK9 抑制剂可能为 ACS 患者带来更好的预后,且具有良好的耐受性和安全性。如 EVACS 研究^[15]中,ACS(非 ST 段抬高 MI 但肌钙蛋白>5 mg)患者 24 h 内接受依洛尤单抗治疗 1 个月后,超过 90% 的患者 LDL-C 水平达标(<550 mg/L),而接受他汀类药物治疗的达标率仅 11%。EVOPACS 研究^[16]显示,因 ACS 住院且 LDL-C 水平升高的患者在高强度他汀类药物的基础上加用依洛尤单抗治疗 4 周,可使 LDL-C 水平平均降低 40.7%,并使 95.7% 的患者 LDL-C 水平达标。此外,ODYSSEY OUTCOMES 研究^[5]显示,接受他汀治疗的 ACS 患者加用阿利西尤单抗可进一步降低 LDL-C 水平,将主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)降低 15%,并降低了全因死亡和心血管死亡风险。另有一项纳入 7 篇文献 19 574 例患者的 Meta 分析显示,与单药他汀相比,加用 PCSK9 抑制剂可进一步降低 LDL-C 水平,且不增加心血管不良事件^[17]。基于有益的临床研究结局,我国《急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共

识》^[18]推荐 ACS 合并或未合并高风险因素患者他汀单药治疗 LDL-C 未达标者可联用其他降脂药物(如依折麦布或 PCSK9 抑制剂,其中因阿利西尤单抗在近期 ACS 患者中证据更充分,推荐选用)。2020 年欧洲心脏病学会发布的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征指南也推荐当最大耐受他汀类和依折麦布药物治疗 4~6 周后,LDL-C 仍未达标者,ACS 患者可添加 PCSK9 抑制剂(依洛尤单抗和阿利西尤单抗)^[19]。

以往关于 PCSK9 抑制剂的经济评价研究对象主要为家族性高胆固醇血症或动脉粥样硬化性心血管疾病患者^[20-22]。如 Kazi 等^[23]从卫生机构角度,基于 Framingham 数据和已构建的心血管疾病政策模型(cardiovascular disease policy model, CVDPM)预测 ≥35 岁的美国家族性高胆固醇血症或动脉粥样硬化性心血管疾病人群在使用他汀类药物基础上加用依折麦布和 PCSK9 抑制剂的成本-效果优势,结果显示,研究当年即 2015 年,加用 PCSK9 抑制剂会增加美国医疗保健费用,不具有经济学优势。次年, Kazi 等^[24]基于 FOURIER 试验更新了分析结果,与加用依折麦布相比,加用 PCSK9 抑制剂可降低 MACE 事件的发生,且 PCSK9 抑制剂年药物成本需降低 71% 才具有成本-效果优势。而近期,一项基于 FOURIER 试验结果和我国医疗保健角度进行的健康经济评估显示,与依折

麦布+他汀类药物相比,近期发生ACS患者使用阿利西尤单抗+他汀类药物具有经济学优势^[25]。本研究模型模拟20年后结果显示,在我国,与他汀单药相比,近期ACS使用阿利西尤单抗联合他汀类药物治疗可降低CVD事件的发生,但目前尚不具有成本-效果优势。

由于研究条件等限制,本研究存在一定局限性:

①所使用的模型是在一定假设基础上建立,是基于数学模型,并非真实世界研究得出的结果;②由于缺乏关于阿利西尤单抗在大样本中国人群中的疗效数据,本研究采用 ODYSSEY OUTCOMES 研究(以欧美人群为主,亚洲人仅占12%左右)的数据来进行预测。故结论存在一定的不确切性。

【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2020[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 1-198.
- [2] Wu Y, Li S, Patel A, et al. Effect of a quality of care improvement initiative in patients with acute coronary syndrome in resource-constrained hospitals in China: a randomized clinical trial[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(5): 418-427.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 941-947.
- [4] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease[J]. N Engl J Med, 2017, 376(18): 1713-1722.
- [5] 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.
- [6] 国家医疗保障局, 人力资源和社会保障部. 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]. (2021-12-03)[2022-02-18]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/12/3/art_37_7429.html.
- [7] Zhang L, Lin Z, Yin H, et al. Clopidogrel versus aspirin for the treatment of acute coronary syndrome after a 12-month dual antiplatelet therapy: a cost-effectiveness analysis from China payer's perspective[J]. Clin Ther, 2018, 12(40): 2125-2137.
- [8] Olry de Labry Lima A, Gimeno Ballester V, Sierra Sánchez JF, et al. Cost-effectiveness and budget impact of treatment with evolucumab versus statins and ezetimibe for hypercholesterolemia in Spain [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018, 71(12): 1027-1035.
- [9] Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on mortality after acute coronary syndromes: an analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial [J]. Circulation, 2019, 140(2): 103-112.
- [10] 国家卫生健康委员会. 2021年中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2021.
- [11] Liang Z, Chen Q, Yang F, et al. Cost-effectiveness of evolucumab therapy for myocardial infarction: the Chinese healthcare perspective [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 35(4): 775-785.
- [12] 《中国药物经济学评价指南》编写组. 中国药物经济学评价指南2019版[EB/OL]. (2019-07-06)[2022-02-18]. <https://www.docin.com/p-2354540204.html>.
- [13] 国家统计局. 2021年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2022-02-02)[2022-02-18]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202002/t20200228_1728913.html.
- [14] 浙江省统计局. 2021浙江统计年鉴[EB/OL]. (2022-02-13)[2022-02-18]. <http://tjj.zj.gov.cn/col/col1525563/index.html>.
- [15] Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, et al. Effect of evolucumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: a placebo controlled, randomized trial [J]. Circulation, 2020, 142(4): 419-421.
- [16] Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, et al. Evolocumab for early reduction of LDL cholesterol levels in patients with acute coronary syndromes (EVOPACS) [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(20): 2452-2462.
- [17] 蒋佳. PCSK9i 治疗 ACS 降脂疗效及心血管安全性的 Meta 分析 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [18] 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(10): 941-947.
- [19] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation [J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.
- [20] Korman MJ, Retterstøl K, Kristiansen IS, et al. Are PCSK9 inhibitors cost effective? [J]. Pharmacoeconomics, 2018, 36(9): 1031-1041.
- [21] Hlatky MA, Kazi DS. PCSK9 inhibitors: economics and policy [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(21): 2677-2687.
- [22] Arriet A, Page TF, Veledar E, et al. Economic evaluation of PCSK9 Inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169761.
- [23] Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, 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.
- [24] Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness analysis of pcsk9 inhibitors based on the results of the FOURIER trial [J]. JAMA, 2017, 318(8): 748-750.
- [25] Xi X, Wang X, Xie W, et al. Comparison of evolucumab and ezetimibe, both combined with statin therapy, for patients with recent acute coronary syndrome: a cost-effectiveness analysis from the chinese healthcare perspective [J]. Cardiovas Drug Ther, 2022. Doi: 10.1007/s10557-021-07276-x.

收稿日期: 2022-03-21 本文编辑: 杨昕