

中图分类号:R969.3;R587.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2023)06-0109-07

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.028



度拉糖肽治疗2型糖尿病快速卫生技术评估*

纪汶君^{1,2}, 门 鹏^{3,4}, 李 娜¹, 于 锦^{5△}

(1. 江苏省泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300; 2. 西安交通大学, 陕西 西安 710061; 3. 北京大学第三医院, 北京 100191; 4. 北京大学医学部药物评价中心, 北京 100191; 5. 江苏省盐城市儿童医院, 江苏 盐城 224000)

摘要:目的 快速评估度拉糖肽治疗2型糖尿病(T2DM)的安全性、有效性和经济性。方法 检索PubMed, The Cochrane Library, Embase, CRD, INAHTA 和中国知网、万方、维普数据库。根据文献的纳入和排除标准, 由2名研究人员筛选文献并进行定性分析。采用国际卫生技术评估组织协会制定的卫生技术评估(HTA) checklist, 对纳入 HTA 报告进行质量评估; 采用 AMSTAR 量表对纳入的系统评价/ Meta 分析进行质量评估; CHEERS 量表对经济学研究进行质量评估。结果 共纳入 HTA 报告 1 篇, 系统评价/ Meta 分析 6 篇, 经济学研究 12 篇。有效性, 与安慰剂[WMD = -1.17, 95%CI(-1.28, -1.05), $P < 0.000\ 01$]、甘精胰岛素[WMD = -0.33, 95%CI(-0.52, -0.15), $P = 0.000\ 4$]、利西拉肽[WMD = -0.66, 95%CI(-0.86, -0.46), $P < 0.05$]、阿比鲁肽[WMD = 0.40, 95%CI(0.17, 0.63), $P < 0.05$]、埃塞那肽(短效)[WMD = 0.51, 95%CI(0.34, 0.68), $P < 0.05$]比较, 度拉糖肽可显著降低患者糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平。与安慰剂[WMD = -35.53, 95%CI(-39.99, -31.07), $P < 0.000\ 01$]、利西拉肽[WMD = -1.23, 95%CI(-1.81, -0.65), $P < 0.05$]、埃塞那肽(短效)[WMD = 1.04, 95%CI(0.54, 1.53), $P < 0.05$]、阿比鲁肽[WMD = 0.65, 95%CI(0.18, 1.12), $P < 0.05$]比较, 度拉糖肽可显著降低患者的空腹血糖水平。与格列美脲[RR = -3.17, 95%CI(-4.09, -2.25), $P < 0.001$]、安慰剂[WMD = -1.33, 95%CI(-2.25, -0.40), $P = 0.005$]和甘精胰岛素[WMD = -3.15, 95%CI(-3.84, -2.47), $P < 0.000\ 01$]比较, 度拉糖肽可显著降低患者的体质量。与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素比较, 度拉糖肽联用赖脯胰岛素在降低体质量方面效果较好[RR = -3.31, 95%CI(-4.17, -2.45), $P < 0.001$]。与安慰剂比较, 度拉糖肽可显著降低患者的主要心血管不良事件发生率[OR = 0.88, 95%CI(0.78, 0.99), $P = 0.026$]和非致死性中风率[OR = 0.77, 95%CI(0.61, 0.96), $P = 0.01$]; 与口服索马鲁肽比较, 度拉糖肽可显著升高

*基金项目: 江苏省药学会—恒瑞医院药学基金[H202025]。

第一作者: 纪汶君, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为内分泌疾病的发病机制、药物经济学, (电子信箱)1047536461@qq.com。

△通信作者: 于锦, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为医院药学、药物经济学, (电话)18762330910(电子信箱)403506443@qq.com。

- [6] 周姚邑, 赵新新, 陈沅沅, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂及其联合疗法的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(7): 890-896.
- [7] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647.
- [8] 万崇华, 方积乾, 汤学良, 等. SF-36量表用于肝癌患者生活质量测定的效果评价[J]. 肿瘤, 2005, 25(5): 492-494.
- [9] 丁 婕, 戴 旭, 孟宪运, 等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(9): 1150-1152.
- [10] 朱凤婷, 曾江正, 姜靖雯, 等. 卡瑞利珠单抗联合射频消融术及FOLFOX方案治疗原发性肝癌疗效研究[J]. 中国药业, 2021, 30(15): 38-41.
- [11] 朱 丹, 李月阳, 宋燕青, 等. PD-1抑制剂信迪利单抗的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(1): 120-123.
- [12] HUANG X, YANG M, WANG L, et al. Sintilimab induced diabetic ketoacidosis in a patient with small cell lung cancer: A case report and literature review[J]. Medicine, 2021, 100(19): e25795.
- [13] 王 晖, 杨春艳, 宋宇龙, 等. 麻醉方式对直肠癌患者CD₄⁺CD₂₅⁺Foxp₃⁺Treg水平及预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(20): 65-69.
- [14] 王 宇, 周建松, 许 敏. CD₄⁺CD₂₅⁺Foxp₃⁺调节性T细胞与肺癌患者预后的关系[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(1): 61-65.
- [15] 陈 勇. CT引导下经皮微波消融与常规化疗栓塞治疗肝癌生存情况的随访观察[J]. 肝脏, 2019, 24(1): 68-72.
- [16] 何斯怡, 张 敏, 许 震, 等. 信迪利单抗联合化疗治疗非小细胞肺癌的效果及对免疫功能指标的影响[J]. 中国实用医药, 2021, 16(24): 12-15.
- [17] 潘春燕, 李凤菊, 陶亚飞, 等. 磁共振扩散加权成像联合血清AFP, CA125, CEA, CA199检测在早期原发性肝癌中的诊断价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4527-4530.
- [18] 刘炼玲, 李 勇. 血清AFP-L3, CYFRA21-1及sB7-H3对原发性肝癌患者近期疗效及预后的预测价值[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(6): 502-505.
- [19] 操思源, 宋文灿, 陶正平. 信迪利单抗联合盐酸安罗替尼用于晚期非小细胞肺癌疗效研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(4): 356-360.
- [20] 任文静, 张婉璐, 付桂英. 非小细胞肺癌和霍奇金淋巴瘤患者信迪利单抗不良反应发生情况分析[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(12): 624-632.
- [21] 胡茂娟, 严颖琦, 吴 琛, 等. 肝癌术后患者心理弹性水平调查及与生存质量、应对方式和创伤后成长的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(20): 3888-3892.

(收稿日期: 2022-06-23; 修回日期: 2022-10-19)

心血管死亡率 $[OR = 0.46, 95\%CI(0.20, 0.97), P < 0.05]$ 和全因死亡率 $[OR = 0.56, 95\%CI(0.33, 0.93), P < 0.05]$ 。安全性,与格列美脲比较,度拉糖肽的症状性低血糖(血糖限值 $\leq 70\text{ mg/dL}$)发生率显著降低 $[RR = 0.18, 95\%CI(0.06, 0.51), P = 0.001]$ 。与甘精胰岛素比较,度拉糖肽的低血糖发生率显著降低 $[WMD = -3.80, 95\%CI(-6.55, -1.05), P < 0.05]$ 。与格列美脲比较,度拉糖肽的恶心 $[RR = 3.32, 95\%CI(1.50, 7.38), P = 0.003]$ 、呕吐 $[RR = 4.64, 95\%CI(1.68, 12.85), P = 0.003]$ 和腹泻 $[RR = 3.11, 95\%CI(1.48, 6.52), P = 0.003]$ 的发生率均显著升高。与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素比较,度拉糖肽联用赖脯胰岛素显著升高了恶心 $[RR = 7.63, 95\%CI(4.02, 14.45), P < 0.001]$ 、呕吐 $[RR = 7.22, 95\%CI(2.88, 18.15), P < 0.001]$ 和腹泻 $[RR = 2.79, 95\%CI(1.67, 4.66), P < 0.001]$ 的发生率,显著降低了严重不良反应发生率 $[RR = 0.50, 95\%CI(0.33, 0.77), P < 0.001]$ 。与甘精胰岛素比较,度拉糖肽的恶心 $[RR = 7.24, 95\%CI(4.81, 10.88), P < 0.05]$ 、呕吐 $[RR = 5.03, 95\%CI(3.10, 8.15), P < 0.05]$ 和腹泻 $[RR = 2.81, 95\%CI(2.08, 3.78), P < 0.05]$ 的发生率均显著升高。与度拉糖肽比较,阿比鲁肽的恶心 $[OR = 0.33, 95\%CI(0.23, 0.47), P < 0.05]$ 发生率显著降低。与度拉糖肽比较,利西拉肽的腹泻发生率显著降低 $[OR = 0.42, 95\%CI(0.23, 0.76), P < 0.05]$ 。经济性方面,在中国环境下,度拉糖肽与注射用索马鲁肽和埃塞那肽(长效)比较,经济性更好。**结论** 度拉糖肽治疗 T2DM 有一定的有效性和安全性,是否具有经济学优势要根据不同国家或地区的卫生资源来确定。

关键词: 度拉糖肽; 2 型糖尿病; 快速卫生技术评估; 有效性; 安全性; 经济性

Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Rapid Health Technology Assessment

Ji Wenjun^{1,2}, MEN Peng^{3,4}, LI Na¹, YU Jin⁵

(1. Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, China 710061; 3. Peking University Third Hospital, Beijing, China 100191; 4. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing, China 100191; 5. Yancheng Children's Hospital, Yancheng, Jiangsu, China 224000)

Abstract: Objective To rapidly assess the safety, effectiveness and economy of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The related literature in the PubMed, The Cochrane Library, Embase, CRD, INAHTA, CNKI, WanFang and VIP databases was searched. According to the inclusion and exclusion criteria of the literature, two researchers screened the literature and conducted qualitative analysis. Health Technology Assessment (HTA) checklist established by the International Society of Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) was used to assess the quality of the included HTA reports. AMSTAR scale was used to assess the quality of the included system review / Meta-analysis. CHEERS scale was used to assess the quality of economic researches. **Results** One study of HTA, six studies of systematic review / Meta-analysis and twelve economic studies were included. In terms of effectiveness, compared with placebo $[WMD = -1.17, 95\%CI(-1.28, -1.05), P < 0.000\ 01]$, insulin glargine $[WMD = -0.33, 95\%CI(-0.52, -0.15), P = 0.000\ 4]$, lixisenatide $[WMD = -0.66, 95\%CI(-0.86, -0.46), P < 0.05]$, abirutide $[WMD = 0.40, 95\%CI(0.17, 0.63), P < 0.05]$, short-acting exenatide $[WMD = 0.51, 95\%CI(0.34, 0.68), P < 0.05]$, dulaglutide could significantly reduce the glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) level. Compared with placebo $[WMD = -35.53, 95\%CI(-39.99, -31.07), P < 0.000\ 01]$, lixisenatide $[WMD = -1.23, 95\%CI(-1.81, -0.65), P < 0.05]$, short-acting exenatide $[WMD = 1.04, 95\%CI(0.54, 1.53), P < 0.05]$, abilitide $[WMD = 0.65, 95\%CI(0.18, 1.12), P < 0.05]$, dulaglutide could significantly reduce the fasting blood glucose (FBG) level. Compared with glimepiride $[RR = -3.17, 95\%CI(-4.09, -2.25), P < 0.001]$, placebo $[WMD = -1.33, 95\%CI(-2.25, -0.40), P = 0.005]$ and insulin glargine $[WMD = -3.15, 95\%CI(-3.84, -2.47), P < 0.000\ 01]$, dulaglutide could significantly reduce the body mass. Compared with insulin glargine combined with insulin lispro, dulaglutide combined with insulin lispro had a better effect on reducing body mass $[RR = -3.31, 95\%CI(-4.17, -2.45), P < 0.001]$. Compared with placebo, dulaglutide could significantly reduce the incidence of major cardiovascular adverse events $[OR = 0.88, 95\%CI(0.78, 0.99), P = 0.026]$ and non-fatal stroke rate $[OR = 0.77, 95\%CI(0.61, 0.96), P = 0.01]$. Compared with oral semaglutide, dulaglutide could significantly increase cardiovascular mortality $[OR = 0.46, 95\%CI(0.20, 0.97), P < 0.05]$ and all-cause mortality $[OR = 0.56, 95\%CI(0.33, 0.93), P < 0.05]$. In terms of safety, compared with that induced by glimepiride, the incidence of symptomatic hypoglycemia (blood glucose limit $\leq 70\text{ mg/dL}$) induced by dulaglutide significantly reduced $[RR = 0.18, 95\%CI(0.06, 0.51), P = 0.001]$. Compared with that induced by insulin glargine, the incidence of hypoglycemia induced by dulaglutide significantly reduced $[WMD = -3.80, 95\%CI(-6.55, -1.05), P < 0.05]$. Compared with that induced by glimepiride, the incidence of nausea $[RR = 3.32, 95\%CI(1.50, 7.38), P = 0.003]$, vomiting $[RR = 4.64, 95\%CI(1.68, 12.85), P = 0.003]$ and diarrhea $[RR = 3.11, 95\%CI(1.48, 6.52), P = 0.003]$ induced by dulaglutide significantly increased. Compared with that induced by insulin glargine combined with insulin lispro, the incidence of nausea $[RR = 7.63, 95\%CI(4.02, 14.45), P < 0.001]$, vomiting $[RR = 7.22, 95\%CI(2.88, 18.15), P < 0.001]$ and diarrhea $[RR = 2.79, 95\%CI(1.67, 4.66), P < 0.001]$ induced by dulaglutide combined with insulin lispro significantly increased, while the incidence of serious adverse reactions induced by dulaglutide combined with insulin lispro significantly reduced $[RR = 0.50, 95\%CI(0.33, 0.77), P < 0.001]$. Compared with that induced by insulin glargine, the incidence of nausea $[RR = 7.24, 95\%CI(4.81, 10.88), P < 0.05]$,

vomiting [$RR = 5.03, 95\%CI(3.10, 8.15), P < 0.05$] and diarrhea [$RR = 2.81, 95\%CI(2.08, 3.78), P < 0.05$] induced by dulaglutide significantly increased. Compared with that induced by dulaglutide, the incidence of nausea [$OR = 0.33, 95\%CI(0.23, 0.47), P < 0.05$] induced by abilitide significantly decreased. Compared with that induced by dulaglutide, the incidence of diarrhea [$OR = 0.42, 95\%CI(0.23, 0.76), P < 0.05$] induced by lisilatide significantly decreased. In terms of economy, dulaglutide was more economical than Somalutide for Injection and long-acting exenatide in China. **Conclusion** Dulaglutide is effective and safe in the treatment of T2DM. Whether dulaglutide has economic advantages depends on the health resources of different countries or regions.

Key words: dulaglutide; type 2 diabetes mellitus; rapid health technology assessment; effectiveness; safety; economy

目前,临床应用的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂主要有度拉糖肽、埃塞那肽、利拉鲁肽、索马鲁肽、利西拉肽、阿比鲁肽等。《改善心血管和肾脏结局的新型抗高血糖药物临床应用中国专家建议》指出,对于合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或心血管高危因素的2型糖尿病(T2DM)患者,降糖药首选GLP-1受体激动剂。其中,度拉糖肽已在多国被批准用于仅靠饮食控制和运动血糖控制不佳的T2DM患者,较少发生低血糖,可改善心血管不良事件。其最早于2014年在美国上市,2019年5月在我国上市,众多指南已将其推荐为糖尿病注射药物的首选。但因其临床应用经验少,给卫生决策带来了困难。因此有必要对度拉糖肽的安全性、有效性和经济性进行综合评估。卫生技术评估(HTA)可对卫生技术的特性、药物的临床有效性和安全性,经济学特性和其他影响进行全面评价^[1]。而快速HTA可基于系统评价方法进行数据分析与合成,最终得出最佳证据,能快速评估药物的安全性、有效性和经济性。本研究中通过对度拉糖肽进行快速HTA,可为其临床应用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

以(度拉糖肽OR度拉鲁肽OR杜拉鲁肽)AND(系统评价OR荟萃分析ORMETA分析)OR(成本OR经济OR费用)为检索式,检索中国知网、万方数据库和维普数据库;以(Dulaglutide OR LY2189265 OR Trulicity)AND(systematic review OR Meta analysis OR cost OR economic)为检索式,检索PubMed,Embase数据库;以“Dulaglutide”为主题词检索The Cochrane Library,CRD数据库(英国)和INAHTA网(加拿大)。检索时限为各数据库自建库起至2022年3月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:1)研究类型。已发表的系统评价/Meta分析、HTA报告和药物经济学研究。2)研究对象。T2DM患者。3)干预措施。干预组予度拉糖肽(1.5 mg)单药或联用其他常规治疗,剂量和疗程不限;对照组予安慰剂或阳性对照药物单药或联用其他常规治疗。4)结局指标。主要有效性指标:糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖

(FBG)、体质量、 $HbA_{1c} < 7.0\%$ 和 $< 6.5\%$ 的达标率;次要有效性指标:全因死亡(ACD)率、主要心血管不良事件(MACE)率、中风率、心血管死亡(CVD)率、心肌梗死(MI)率;安全性指标:低血糖风险、恶心、呕吐、腹泻、总不良反应、严重不良反应;经济性指标:质量调整生命年(QALYs)、增量-成本效果比(ICER)。

排除标准:非最新版本HTA报告;重复文献;无法获得全文的研究及会议摘要;无阳性对照组或未分亚组文献等。

1.3 文献筛选、数据提取、质量评价

由2名研究人员独立筛选和提取数据。若出现分歧,则通过讨论或咨询第3名研究人员解决。提取内容包括研究者的基本信息、研究年限、干预措施、对照措施、纳入研究个数、患者例数和结局指标。采用国际卫生技术评估组织协会制定的HTA checklist评估纳入HTA报告质量^[2];采用AMSTAR^[3]量表评估系统评价/Meta分析质量;采用CHEERS^[4]量表对经济学研究进行评估。对纳入的系统评价/Meta分析、经济学研究和HTA报告的研究结论进行描述性统计与分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共获得文献475篇,最终纳入19篇。其中系统评价/Meta分析6篇^[5-10],经济学研究12篇^[11-22],HTA报告1篇^[23]。文献筛选流程与结果见图1。

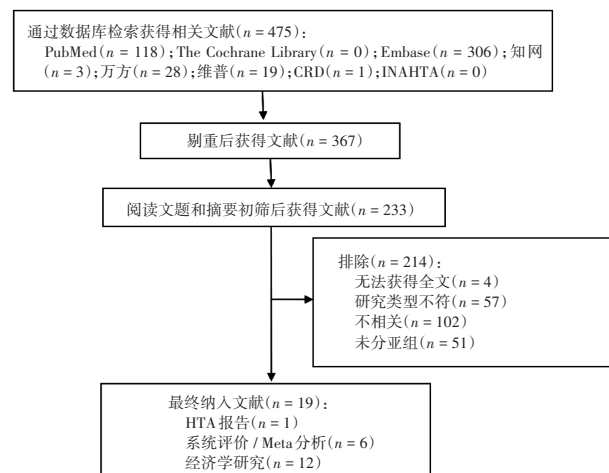


图1 文献筛选流程与结果

Fig. 1 Flow chart and results of literature screening

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价

纳入系统评价 / Meta 分析的基本特征与质量评价结果见表1(其中度为度拉糖肽,安为安慰剂,索为索马鲁肽,埃为埃塞那肽,利为利拉鲁肽,阿为阿比鲁肽,西为利西拉肽,甘为甘精胰岛素;干预措施均为观察组在前;表2同),纳入经济学研究的基本特征与质量评价结果见表2(其中格为格列齐特,汀为西格列汀,恩为恩格列净),另有1篇HTA报告来自德国,质量良好(checklist评分为13分)。12篇经济学研究中11篇来自国外。纳入文献涉及的所有药物给药途径均为皮下注射(其中索马鲁肽还包括口服给药),干预组度拉糖肽的给药剂量均为每周1.5 mg。AMSTAR量表评分为10~11分,CHEERS量表评分为16~20分。

2.3 有效性

HbA_{1c}:Meta分析显示,与安慰剂^[5][$WMD = -1.17$, $95\%CI(-1.28, -1.05)$, $P < 0.000\ 01$]和利西拉肽^[7][$WMD = -0.66$, $95\%CI(-0.86, -0.46)$, $P < 0.05$]比较,度拉糖肽可显著降低患者的HbA_{1c}水平。与度拉糖肽比较,埃塞那肽(短效)^[9][$WMD = 0.51$, $95\%CI(0.34, 0.68)$, $P < 0.05$]和阿比鲁肽^[9][$WMD = 0.40$, $95\%CI(0.17, 0.63)$, $P < 0.05$]在降低患者HbA_{1c}水平方面疗效均较差。与甘精胰岛素^[10]比较,度拉糖肽可显著降低患者的HbA_{1c}水平[$WMD = -0.33$, $95\%CI(-0.52, -0.15)$, $P = 0.000\ 4$]。度拉糖肽与利拉鲁肽^[7]和埃塞那肽(长效)^[9]对HbA_{1c}的影响无显著差异。

FBG:Meta分析显示,与安慰剂^[5][$WMD = -35.53$, $95\%CI(-39.99, -31.07)$, $P < 0.000\ 01$]和利西拉肽^[7][$WMD = -1.23$, $95\%CI(-1.81, -0.65)$, $P < 0.05$]比较,度拉糖肽可显著降低患者的FBG水平;与度拉糖肽比较,埃塞那肽(短效)^[9][$WMD = 1.04$, $95\%CI(0.54, 1.53)$, $P < 0.05$]和阿比鲁肽^[9][$WMD = 0.65$, $95\%CI$

表1 纳入系统评价 / Meta 分析的基本特征与质量评价结果

Tab.1 Basic characteristics and quality assessment results of included systematic review / Meta - analysis studies

第一作者与发表年份	患者例数	干预措施	纳入研究数	结局指标	AMSTAR量表评分
杨丹 ^[5] 2016	2 265	度比安	6	HbA _{1c} 、FBG、体质量、总不良反应、严重不良反应、HbA _{1c} < 7.0% / 6.5%达标率	10
ALFAYEZ ^[6] 2020	56 004	度比安;度比索;度比埃(长效);度比利;度比阿;度比西	7	MACE、CVD、ACD、MI(含非致死性)、中风(含非致死性)	11
HTIKE ^[7] 2017	14 464	度比安;度比利;度比西;度比埃	34	HbA _{1c} 、FBG、体质量、低血糖、恶心、呕吐、腹泻	10
WEI ^[8] 2021	515	度比安;度比利;度比西;度比埃;度比索	17	中风	11
ZACCARDI ^[9] 2016	21 126	度比安;度比埃;度比阿	34	HbA _{1c} 、FBG、体质量、低血糖、恶心	10
XU ^[10] 2021	3 383	度比甘	5	HbA _{1c} 、体质量、严重不良反应发生率、低血糖、恶心、呕吐、腹泻	10

($0.18, 1.12$), $P < 0.05$]降低患者FBG水平的疗效较差。利拉鲁肽^[7]和埃塞那肽(长效)^[14]与度拉糖肽对FBG的影响无显著差异。

体质量:HTA报告^[23]显示,对于口服二甲双胍不能较好地控制血糖的患者,与格列美脲比较,度拉糖肽可显著降低其体质量[$RR = -3.17$, $95\%CI(-4.09, -2.25)$, $P < 0.001$];与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素比较,度拉糖肽联用赖脯胰岛素在降低体质量方面效果更好[$RR = -3.31$, $95\%CI(-4.17, -2.45)$, $P < 0.001$]。Meta分析显示,与安慰剂^[5][$WMD = -1.33$, $95\%CI(-2.25, -0.40)$, $P = 0.005$]和甘精胰岛素^[10][$WMD = -3.15$,

表2 纳入经济学研究的基本特征与质量评价结果

Tab.2 Basic characteristics and quality assessment results of included economic studies

第一作者	国家 / 发表年份	研究方法	研究视角	研究时限	患者T2DM特征	干预措施	CHEERS量表评分
JOHANSEN ^[11]	加拿大/2019年	成本-效用	社会	40年	无	度比索	20
DILLA ^[12]	西班牙/2017年	成本-效用	卫生系统	40年	BMI ≥ 30 kg/m ²	度比利	20
TORRE ^[13]	意大利/2020年	成本-效用	医保	1年	二甲双胍血糖控制不佳	度比格/甘	16
ERICSSON ^[14]	瑞典/2019年	成本-效果	社会	40年	二甲双胍血糖控制不佳	度比索比西	20
CAPEL ^[15]	西班牙/2020年	成本-效用	卫生系统	40年	二甲双胍血糖控制不佳	度比埃比利比西	20
MARTÍN ^[16]	西班牙/2020年	成本-效用	医保支付方	10年	口服降糖药血糖控制不佳	度比索比汀	20
LASALVIA ^[17]	哥伦比亚/2017年	成本-效用	第三方支付者	5年	没有微血管病变	度比利比甘	19
CHUANG ^[18]	英国/2016年	成本-效用	卫生系统	40年	无	度比埃	20
HUNT ^[19]	荷兰/2019年	成本-效用	社会	3年	无	度比索比甘	20
GÆDE ^[20]	丹麦/2019年	成本-效用	医保支付方	50年	无	索比度	19
MALKIN ^[21]	葡萄牙/2022年	成本-效用	卫生系统	50年	无	索比度/恩	19
HU ^[22]	中国/2022年	成本-效用	医保支付方	10年	无	索比度/埃	17

95%CI(-3.84, -2.47), $P < 0.000\ 01$]比较,度拉糖肽可显著降低患者的体质量。利拉鲁肽^[7]、利西拉肽^[7]、埃塞那肽(长、短效)^[9]和阿比鲁肽^[9]与度拉糖肽在降低患者体质量的效果方面均无显著差异。

HbA_{1c} < 7.0% / 6.5% 达标率: Meta分析显示,与安慰剂比较,度拉糖肽可显著提高患者的HbA_{1c}水平 < 7.0% [$RR = 2.51, 95\%CI(1.79, 3.50), P < 0.000\ 01$]和HbA_{1c} < 6.5% [$RR = 3.30, 95\%CI(2.40, 4.53), P < 0.000\ 01$]的达标率^[5]。

ACD、MACE、CVD、MI、中风: HTA报告显示^[23],对于口服二甲双胍不能较好控制血糖的患者,格列美脲与度拉糖肽的ACD发生率,以及度拉糖肽联用赖脯胰岛素与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素的ACD发生率均无显著差异。Meta分析显示,与安慰剂比较,度拉糖肽可显著降低MACE发生率 [$OR = 0.88, 95\%CI(0.78, 0.99), P = 0.026$]和非致死性中风率 [$OR = 0.77, 95\%CI(0.61, 0.96), P = 0.01$],而在CVD、ACD、MI、中风发生率方面均无显著差异^[6]。与安慰剂 [$HR = 0.76, 95\%CI(0.62, 0.94), P < 0.05$]比较,度拉糖肽可显著降低中风率^[8]。与度拉糖肽比较,口服索马鲁肽可降低患者的CVD率 [$OR = 0.46, 95\%CI(0.20, 0.97), P < 0.05$]和ACD率 [$OR = 0.56, 95\%CI(0.33, 0.93), P < 0.05$]^[6]。度拉糖肽与利拉鲁肽、利西拉肽、埃塞那肽(长效)、注射用索马鲁肽和阿比鲁肽MACE、CVD、ACD、MI、中风的发生率均无显著差异^[6]。

2.4 安全性

低血糖: HTA报告显示^[23],对于口服二甲双胍不能较好控制血糖的患者,与格列美脲比较,使用度拉糖肽患者症状性低血糖(血糖限值 $\leq 70\text{ mg/dL}$)的发生率显著降低 [$RR = 0.18, 95\%CI(0.06, 0.51), P = 0.001$]。度拉糖肽联用赖脯胰岛素与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素相比的症状性低血糖(血糖限值 $\leq 54\text{ mg/dL}$ 或 $\leq 70\text{ mg/dL}$)发生率无显著差异。Meta分析显示,与安慰剂^[5]比较,度拉糖肽的低血糖发生率 [$RR = 2.77, 95\%CI(1.22, 6.28), P = 0.01$]显著升高。与甘精胰岛素^[10]比较,度拉糖肽的低血糖发生率显著降低 [$WMD = -3.80, 95\%CI(-6.55, -1.05), P < 0.05$]。度拉糖肽与利西拉肽、利拉鲁肽、埃塞那肽(长效)、阿比鲁肽^[10]和埃塞那肽(短效)^[7]的低血糖发生率均无显著差异。

恶心、呕吐、腹泻: HTA报告显示^[23],对于口服二甲双胍不能较好控制血糖的患者,与格列美脲比较,度拉糖肽的恶心 [$RR = 3.32, 95\%CI(1.50, 7.38), P = 0.003$]、呕吐 [$RR = 4.64, 95\%CI(1.68, 12.85), P = 0.003$]和腹泻 [$RR = 3.11, 95\%CI(1.48, 6.52), P = 0.003$]的发生率均显著升高。与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素比较,度拉糖肽联用赖脯胰岛素会使恶心 [$RR = 7.63, 95\%CI$

(4.02, 14.45), $P < 0.001$]、呕吐 [$RR = 7.22, 95\%CI(2.88, 18.15), P < 0.001$]和腹泻 [$RR = 2.79, 95\%CI(1.67, 4.66), P < 0.001$]的发生率显著升高。Meta分析显示,与安慰剂比较,度拉糖肽的恶心 [$RR = 4.43, 95\%CI(2.73, 7.16), P < 0.000\ 01$]和呕吐 [$RR = 10.33, 95\%CI(4.03, 26.46), P < 0.000\ 01$]的发生率均显著升高^[5]。与甘精胰岛素比较,度拉糖肽的恶心 [$RR = 7.24, 95\%CI(4.81, 10.88), P < 0.05$]、呕吐 [$RR = 5.03, 95\%CI(3.10, 8.15), P < 0.05$]和腹泻 [$RR = 2.81, 95\%CI(2.08, 3.78), P < 0.05$]的发生率均显著升高^[10]。与度拉糖肽比较,埃塞那肽(长效)的恶心 [$OR = 0.55, 95\%CI(0.40, 0.75), P < 0.05$]^[14]和呕吐 [$OR = 0.37, 95\%CI(0.19, 0.70), P < 0.05$]^[7]的发生率,以及阿比鲁肽的恶心 [$OR = 0.33, 95\%CI(0.23, 0.47), P < 0.05$]发生率均显著降低^[9]。度拉糖肽与利西拉肽、利拉鲁肽^[9]和埃塞那肽(短效)^[7]的恶心和呕吐发生率均无显著差异。与度拉糖肽比较,利西拉肽^[7]的腹泻发生率显著降低 [$OR = 0.42, 95\%CI(0.23, 0.76), P < 0.05$]。度拉糖肽与安慰剂^[5]、利拉鲁肽和埃塞那肽(长短效)^[7]的腹泻发生率均无显著差异。

总不良反应、严重不良反应: HTA报告显示^[23],对于口服二甲双胍不能较好控制血糖的患者,与甘精胰岛素联用赖脯胰岛素比较,度拉糖肽联用赖脯胰岛素的严重不良反应发生率显著降低 [$RR = 0.50, 95\%CI(0.33, 0.77), P < 0.001$],而度拉糖肽与格列美脲的严重不良反应发生率无显著差异。Meta分析显示,度拉糖肽与安慰剂的总不良反应和严重不良反应发生率均无显著差异^[5],度拉糖肽与甘精胰岛素的严重不良反应发生率无显著差异^[10]。

2.5 经济性

12篇经济性研究^[11-22]中,7篇^[11,14,16,19-22]比较了度拉糖肽和索马鲁肽治疗T2DM的经济性。国外的研究均显示出了索马鲁肽的成本-效果优势,其中荷兰的研究^[19]结果显示,索马鲁肽相比于度拉糖肽的增量效果为0.13 QALYs,增量成本为负值,表明注射用索马鲁肽为优势方案。我国的研究^[22]结果显示,在二甲双胍作为基础治疗的情况下,注射用索马鲁肽,度拉糖肽和埃塞那肽(长效)的效果分别为9.631 5 QALYs, 9.596 8 QALYs和9.589 5 QALYs,成本分别为42 012.47, 24 931.27, 40 264.80美元,度拉糖肽相比于埃塞那肽(长效)为优势方案;注射用索马鲁肽相比于度拉糖肽的ICER为492 994.72美元/QALY,高于中国的意愿支付阈值(31 510.57美元/QALY),提示度拉糖肽更具有成本-效果优势;同时敏感性分析显示,注射用索马鲁肽和埃塞那肽(长效)在成本分别降低57.67%和

70.34%的情况下才能与度拉糖肽的经济性相当。

西班牙的研究^[15]显示,度拉糖肽相比利西拉肽的ICER为21 289.33欧元/QALY,高于西班牙意愿支付阈值(20 000欧元/QALY,下同),表明度拉糖肽不具有成本-效果优势。CHUANG等^[18]发现,埃塞那肽(长效)相比度拉糖肽的ICER为596英镑/QALY,远低于意愿支付阈值(20 000~30 000英镑/QALY),即埃塞那肽(长效)更具有成本-效果优势。3篇研究^[12,15,17]比较了度拉糖肽和利拉鲁肽的经济性,结果显示,相比于度拉糖肽,利拉鲁肽(1.2 mg/d)的ICER为17 177.44欧元/QALY,利拉鲁肽(1.8 mg/d)的ICER为225 429欧元/QALY,即度拉糖肽相比利拉鲁肽(1.2 mg/d)不具有成本-效果优势,相比利拉鲁肽(1.8 mg/d)具有成本-效果优势。

2篇研究^[13,17]比较了度拉糖肽和甘精胰岛素的经济学,意大利的研究^[13]显示,度拉糖肽相比甘精胰岛素(300 U/kg)的ICER为21 492欧元/QALY,意大利的意愿支付阈值为25 000~40 000欧元/QALY,因此度拉糖肽更具有成本-效果优势。哥伦比亚的研究^[17]显示,度拉糖肽相比于甘精胰岛素(200 U/kg)的ICER为18 385美元/QALY,高于哥伦比亚的意愿支付阈值(2015年3倍哥伦比亚人均GDP为17 270美元),即度拉糖肽无成本-效果优势。

3 讨论

3.1 有效性

《中国成人2型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识》对合并ASCVD或心血管极高危因素的T2DM患者使用GLP-1受体激动剂作I类推荐^[24]。度拉糖肽半衰期为5 d,每周仅需皮下注射0.75 mg或1.5 mg就能达到治疗T2DM的目的^[25]。有证据表明,它可安全降低血糖、血压、体质量^[26]和蛋白尿^[27],并具有心血管益处^[28]。本研究结果显示,血糖指标方面,与安慰剂比较,度拉糖肽(每周1.5 mg)可显著降低患者HbA_{1c}和FBG水平及体质量,提高患者HbA_{1c}<7.0%/6.5%的达标率。与埃塞那肽(短效)、利西拉肽和阿比鲁肽比较,度拉糖肽可显著降低患者HbA_{1c}和FBG水平。度拉糖肽与格列美脲和甘精胰岛素相比,在血糖控制和降低体质量方面有优势。与埃塞那肽(长效)和利拉鲁肽相比,度拉糖肽未表现出显著的效果优势。可见,度拉糖肽的有效性良好。

心血管事件方面,与安慰剂比较,度拉糖肽可显著降低MACE和非致死性中风发生率。与口服索马鲁肽比较,度拉糖肽的MACE、MI、中风发生率无显著差异,但CVD和ACD的发生率却显著提高。与利西拉肽、阿比鲁肽、埃塞那肽(长效)、利拉鲁肽和注射用索马鲁肽比

较,度拉糖肽未表现出显著效果优势差异。可见,度拉糖肽具有较强的心血管优势,该优势与其他几种GLP-1受体激动剂相当,但劣于索马鲁肽(口服剂型)。

3.2 安全性

与甘精胰岛素和格列美脲比较,度拉糖肽低血糖发生率降低,恶心、呕吐和腹泻发生率显著升高。度拉糖肽与其他GLP-1受体激动剂的低血糖发生率无显著差异。相比甘精胰岛素联用赖脯胰岛素,度拉糖肽联用赖脯胰岛素的患者症状性低血糖(血糖限值≤54 mg/dL或≤70 mg/dL)发生率无显著差异。度拉糖肽与安慰剂的总不良反应和严重不良反应发生率无显著差异。可见,度拉糖肽安全性良好,严重不良反应罕见,胃肠道反应常见。

3.3 经济性

根据当前最佳证据,与注射用利拉西肽比较,度拉糖肽在治疗口服降糖药血糖控制不佳的T2DM患者时无成本-效果优势。与注射用索马鲁肽和埃塞那肽(长效)比较,度拉糖肽虽可提高T2DM患者的QALYs,但是否具有经济学优势还需结合不同国家或地区的卫生资源条件来确定。比如在中国的经济学研究中,度拉糖肽相比于注射用索马鲁肽和埃塞那肽(长效)均具有成本-效果优势,二者需在成本降至一定程度时才有经济性;而在西班牙和哥伦比亚的研究中,度拉糖肽相比利拉鲁肽(1.2 mg/d)不具有经济性,但比利拉鲁肽(1.8 mg/d)经济性好。在意大利的研究中,度拉糖肽相比甘精胰岛素(300 U/kg)具有成本-效果优势;而在哥伦比亚的研究中,度拉糖肽相比于甘精胰岛素(200 U/kg)无成本-效果优势。因此药物的经济性要根据不同国家和不同药物剂量来确定。

综上所述,度拉糖肽具有一定的有效性和安全性,心血管优势较强(与其他GLP-1受体激动剂相当)。度拉糖肽的经济性需根据不同国家或地区的卫生资源确定,国内有必要进一步开展其相关经济学研究。

参考文献

- [1] 门 鹏,唐惠林,翟所迪. 药品卫生技术评估的步骤与方法[J]. 中国医疗保险,2015(10):57-59.
- [2] 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.
- [3] SHEA BJ, GRIMSHAW JM, WELLS GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews [J]. BMC Med Res Methodol, 2007, 7: 10.
- [4] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation reporting Standards (CHEERS) statement [J]. J Med Econ, 2013, 16(6): 713-719.

- [5] 杨 丹. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性系统评价[D]. 泸州: 西南医科大学, 2016.
- [6] ALFAYEZ OM, ALMOHAMMED OA, ALKHEZI OS, et al. Indirect comparison of glucagon like peptide - 1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta - analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 96.
- [7] HTIKE ZZ, ZACCARDI F, PAPAMARGARITIS D, et al. Efficacy and safety of glucagon - like peptide - 1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed - treatment comparison analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(4): 524 - 536.
- [8] WEI XB, WEI W, DING LL, et al. Comparison of the effects of 10 GLP - 1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: A network meta - analysis of large randomized trials [J]. Prim Care Diabetes, 2021, 15(2): 208 - 211.
- [9] ZACCARDI F, HTIKE ZZ, WEBB DR, et al. Benefits and Harms of Once - Weekly Glucagon - like Peptide - 1 Receptor Agonist Treatments: A Systematic Review and Network Meta - analysis[J]. Ann Intern Med, 2016, 164(2): 102 - 113.
- [10] XU J, YAO DZ, XIA JY. Efficacy and safety of dulaglutide compared with glargine in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta - analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2021, 46(5): 1245 - 1253.
- [11] JOHANSEN P, HÅKAN - BLOCH J, LIU AR, et al. Cost Effectiveness of Once - Weekly Semaglutide Versus Once - Weekly Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes in Canada[J]. Pharmacoecon Open, 2019, 3(4): 537 - 550.
- [12] DILLA T, ALEXIOU D, CHATZITHEOFILOU I, et al. The cost - effectiveness of dulaglutide versus liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Spain in patients with BMI ≥ 30 kg / m² [J]. J Med Econ, 2017, 20(5): 443 - 452.
- [13] TORRE E, BRUNO GM, DI MATTEO S, et al. Economic Evaluation of Dulaglutide *vs* Traditional Therapies: Implications of the Outcomes of the Rewind Study[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2020, 12: 177 - 189.
- [14] ERICSSON Å, FRIDHAMMAR A. Cost - effectiveness of once - weekly semaglutide versus dulaglutide and lixisenatide in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control in Sweden[J]. J Med Econ, 2019, 22(10): 997 - 1005.
- [15] CAPEL M, CIUDIN A, MAREQUE M, et al. Cost - Effectiveness Analysis of Exenatide versus GLP - 1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Pharmacoecon Open, 2020, 4(2): 277 - 286.
- [16] MARTÍN V, VIDAL J, MALKIN SJP, et al. Evaluation of the Long - Term Cost - Effectiveness of Once - Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide and Sitagliptin in the Spanish Setting[J]. Adv Ther, 2020, 37(10): 4427 - 4445.
- [17] LASALVIA P, BAQUERO L, OTÁLORA - ESTEBAN M, et al. Cost Effectiveness of Dulaglutide Compared with Liraglutide and Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Colombia[J]. Value Health Reg Issues, 2017, 14: 35 - 40.
- [18] CHUANG LH, VERHEGGEN BG, CHAROKOPOU M, et al. Cost - effectiveness analysis of exenatide once - weekly versus dulaglutide, liraglutide, and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: an analysis from the UK NHS perspective[J]. J Med Econ, 2016, 19(12): 1127 - 1134.
- [19] HUNT B, MALKIN SJP, MOES RGJ, et al. Once - weekly semaglutide for patients with type 2 diabetes: a cost - effectiveness analysis in the Netherlands [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2019, 7(1): e000705.
- [20] GÆDE P, JOHANSEN P, TIKKANENE CK, et al. Management of Patients with Type 2 Diabetes with Once - Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide, Exenatide ER, Liraglutide and Lixisenatide: A Cost - Effectiveness Analysis in the Danish Setting[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(4): 1297 - 1317.
- [21] MALKIN SJP, CARVALHO D, COSTA C, et al. The long - term cost - effectiveness of oral semaglutide versus empagliflozin and dulaglutide in Portugal [J]. Diabetol Metab Syndr, 2022, 14(1): 32.
- [22] HU S, WANG S, QI C, et al. Cost - Utility Analysis of Once - Weekly Semaglutide, Dulaglutide, and Exenatide for Type 2 Diabetes Patients Receiving Metformin - Based Background Therapy in China[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 831364.
- [23] IQWiG. Dulaglutid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [EB / OL]. (2015 - 04 - 29) [2022 - 04 - 20]. <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32015001073&UserID=0>.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 369 - 381.
- [25] JENDLE J, GRUNBERGER G, BLEVINS T, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes: a comprehensive review of the dulaglutide clinical data focusing on the AWARD phase 3 clinical trial program [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32: 776 - 790.
- [26] ZHANG L, ZHANG M, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta - analysis and systematic review[J]. Sci Rep, 2016, 6: 18904.
- [27] TUTTLE KR, LAKSHMANAN MC, RAYNER B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate - to - severe chronic kidney disease (AWARD - 7): a multicentre, open - label, randomised trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6: 605 - 617.
- [28] GERSTEIN HC, COLHOUN HM, DAGENAIS GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double - blind, randomised placebo - controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10193): 121 - 130.

(收稿日期: 2022 - 06 - 18; 修回日期: 2022 - 09 - 09)