

5个原研二肽基肽酶4抑制剂的综合评价

李力任^{1*}, 阮洁², 朱柏霖³, 张琳⁴, 钟询龙⁵, 何关生⁵, 李晓曦⁶, 朱晓冉⁷, 刘腾⁸, 王若伦⁵, 林阳⁴, 金鹏飞³, 王建华², 郑萍¹, 刘世霆¹, 董占军⁷, 李亦蕾^{1#1}, 赵志刚^{8#2} (1. 南方医科大学南方医院药理学部, 南方医科大学南方医院临床药学中心, 广州 510515; 2. 新疆医科大学第一附属医院药理学部, 乌鲁木齐 830000; 3. 北京医院药理学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730; 4. 首都医科大学附属北京安贞医院药事部, 北京 100029; 5. 广州医科大学附属第二医院药理学部, 广州 510260; 6. 北京大学人民医院药理学部, 北京 100044; 7. 河北省人民医院药理学部, 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051; 8. 首都医科大学附属北京天坛医院药理学部, 北京 100050)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0989-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.021



摘要 目的:对5个原研二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂进行可量化的客观评价,为医疗机构遴选药品提供量化参考,为临床药品选择提供依据。方法:应用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(以下简称“指南”)的评价体系,对5个原研DPP-4抑制剂的药学特性、有效性、安全性、经济性和其他属性等5个维度进行量化打分。结果:所有纳入评价的DPP-4抑制剂的评分均>70分,依次为西格列汀79.0分、维格列汀72.8分、沙格列汀76.1分、利格列汀78.7分、阿格列汀76.9分。结论:基于指南的标准,本次评价涉及的5个原研DPP-4抑制剂的评价结论均为“保留”,强推荐。但是,本次药品评价维度较多,涉及药品在各维度均有不同的优势,各医疗机构可根据评价细则及权重,按照医疗机构特点和实际需求对评价结果进行采用。

关键词 二肽基肽酶4抑制剂;评价;遴选

Comprehensive Evaluation of Five Original Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors

LI Liren¹, RUAN Jie², ZHU Bolin³, ZHANG Lin⁴, ZHONG Xunlong⁵, HE Guansheng⁵, LI Xiaoxi⁶, ZHU Xiaoran⁷, LIU Teng⁸, WANG Ruolun⁵, LIN Yang⁴, JIN Pengfei³, WANG Jianhua², ZHENG Ping¹, LIU Shiting¹, DONG Zhanjun⁷, LI Yilei¹, ZHAO Zhigang⁸ (1. Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Clinical Pharmacy Center, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 4. Dept. of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital medical University, Beijing 100029, China; 5. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China; 6. Dept. of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 7. Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China; 8. Dept. of Pharmacy, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To quantitatively and objectively evaluate the five original dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, so as to provide quantitative reference for medical institutions to select drugs and provide basis for clinical drug selection. **METHODS:** Following the Rapid Guide for Drug Evaluation and Selection in Medical Institutions in China (Second Edition) (hereinafter referred to as “the guideline”), quantitative scores of five DPP-4 inhibitors were performed on five dimensions: pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economy, and others attributes. **RESULTS:** All DPP-4 inhibitors included in the evaluation had scores >70 points, in the order of sitagliptin 79.0 points,

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:349714948@qq.com

通信作者1:主任药师。研究方向:药事管理与临床药学。E-mail:1592286187@qq.com

通信作者2:主任药师。研究方向:药事管理与临床药学。E-mail:1022zzg@sina.com

vigalipitin 72.8 points, saxagliptin 76.1 points, ligalipitin 78.7 points and alogliptin 76.9 points. CONCLUSIONS: Based on the guideline criteria, the five original DPP-4 inhibitors included in this evaluation are all “retained” and strongly recommended. However, this drug evaluation has more dimensions and the drugs involved have different advantages in each dimension. Each medical institution can adopt the evaluation results according to the evaluation rules and weights, and in accordance with the characteristics and actual needs of the medical institution.

KEYWORDS Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; Evaluation; Selection

根据国际糖尿病联盟的数据,截至 2021 年,全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病,2021 年已造成 670 万人死亡。我国成年人糖尿病患病人数约 1.41 亿,患病率为 10.6%,每年与糖尿病相关的卫生支出约 1.2 万亿元。在 2 型糖尿病治疗药物中,二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂较传统抗糖尿病药具有独特的作用机制,并被广泛应用于临床,给糖尿病的治疗带来更多的药物选择。国内已有 5 个原研 DPP-4 抑制剂上市,尽管属于同类药物,但其作用特点仍有差别。《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(以下简称《指南(第二版)》)于 2023 年 4 月发布,在第一版的基础上,结合已有的实际应用经验,调整了不同评价指标的权重,细化了评分细则,规范了药品的评价与遴选标准,实现了评价方案的规范化和评价结果的科学化^[1]。为了科学、客观地评价 5 个原研 DPP-4 抑制剂之间的差异,本研究依据《指南(第二版)》对其进行量化评价,为临床用药提供合理性参考,为医疗机构遴选该类药品提供量化依据。

1 资料与方法

1.1 评价方法

评价方法、证据检索范围依据《指南(第二版)》,必要时扩充证据检索范围。评分结果为百分制,评分结果可用于新品种引进和品种调出:(1)新品种引进,>70 分为强推荐;60~70 分为弱推荐或不推荐,可根据是否有替代药物决定;<60 分为不推荐。(2)药品调出,<60 分建议为调出;60~70 分建议为暂时保留或调出,可根据是否有替代药物决定;>70 分建议保留^[1]。

1.2 指标细则

1.2.1 药学特性:总分 28 分,考察药品的药理作用及药动学过程是否明确,剂型和使用方法是否适宜,以及考察药品贮藏

条件和有效期。

1.2.2 有效性:总分 27 分,考察药品的临床使用效果,在所治疗疾病中的临床应用地位,国内外指南、共识推荐程度等。

1.2.3 安全性:总分 25 分,考察药品不良反应严重程度和发生率,特殊人群使用适宜性,药物相互作用风险和致畸性、致癌性等药品安全性。

1.2.4 经济性:总分 10 分,比较同通用名药品的日均治疗费用。

1.2.5 其他属性:总分 10 分,考察药品是否被《国家基本医疗保险和工伤保险药品目录》及《国家基本药物目录》收录、是否国家集中带量采购中标,是否为原研药、参比药或通过一致性评价的仿制药,并对生产企业状况以及全球主要国家上市情况进行考察。

具体评价与遴选评分细则见《指南(第二版)》^[1]。

1.3 评价范围

本次评价的药品为已在国内上市的 5 个原研 DPP-4 抑制剂,分别为西格列汀、维格列汀、沙格列汀、利格列汀和阿格列汀。

2 结果

2.1 药学特性评分

2.1.1 药理作用:DPP-4 可以快速水解肠促胰岛素,产生非活性产物。5 个 DPP-4 抑制剂均通过抑制 DPP-4,减少肠促胰岛素水解,间接提高了胰高血糖素样肽-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽在内的肠促胰岛素水平。5 个药品作用机制明确,临床疗效确切。DPP-4 靶点为新的作用靶点。5 个药品的评分均为 5 分。

2.1.2 体内过程:5 个原研 DPP-4 抑制剂的体内过程均明确,药动学参数完整,评分均为 5 分。具体药动学参数见表 1。

表 1 5 个原研 DPP-4 抑制剂的药动学参数

药品	给药途径	生物利用度/%	达峰时间/h	表观分布容积/L	血浆蛋白结合率/%	半衰期/h	清除率/(mL/min)	代谢	清除
西格列汀	口服	87	1.0~4.0	198	38.0	12.4	350	少量经细胞色素 P450(CYP)3A4、CYP2C8 代谢	79%的原型药经肾脏排出
维格列汀	口服	85	1.7	71	9.3	3.0	217	主要为氨基酸水解,次要为氨基水解	85%经尿液排出,15%经粪便排出
沙格列汀	口服	67	2.0	151	<10.0	2.5	230	经 CYP3A4/5 代谢	主要经肾脏排出,22%经粪便排出
利格列汀	口服	30	1.5	1 110	70.0~99.0	12.0	70	小部分代谢为无活性产物	80%的原型药经肠肝排出
阿格列汀	口服	100	1.0~2.0	417	20.0	21.0	160	去甲基化,乙酰化	76%经肾脏排出

2.1.3 药剂学和使用方法:5 个原研 DPP-4 抑制剂的药品说明书中均只标示了主要成分,均缺乏辅料成分的标示,该项均得 1 分;单片规格适合推荐的单次服药剂量,方便临床进行剂量调整,包装适宜,均得 2 分;口服剂型,剂量固定,均得 2 分;使用方便,无需辅助、可自行给药,均得 2 分;给药频次,除维格列汀外,均为 1 日给药 1 次,各得 2 分,而维格列汀为 1 日 2 次,得 1.5 分。

2.1.4 贮藏条件和药品有效期:5 个原研 DPP-4 抑制剂均为常温贮存,均得 3 分;有效期均为 36 个月,均得 1.5 分。

综上,在药学特性评分中,西格列汀、沙格列汀、利格列汀、阿格列汀均为 25.5 分,维格列汀为 25 分。各项得分具体情况见表 2。

2.2 有效性评分

2.2.1 适应证:5 个原研 DPP-4 抑制剂的适应证均为用于治

表 2 5 个原研 DPP-4 抑制剂的药学特性评分 (28 分)

指标体系及权重系数	细则 (指标信息和数据来源)	得分/分				
		西格列汀	维格列汀	沙格列汀	利格列汀	阿格列汀
药理作用 (5分)	5分 临床疗效确切,作用机制明确,作用机制或作用靶点有创新性	5	5	5	5	5
体内过程 (5分)	5分 体内过程明确,药动学参数完整	5	5	5	5	5
药剂学和使用方法 (多选) (12分)	2分 主要成分与辅料 (均明确为 2分;1项明确为 1分)	1	1	1	1	1
	2分 规格与包装 (均适宜临床应用/剂量调整为 2分;1项适宜为 1分)	2	2	2	2	2
	2分 剂型 (口服/吸入/外用制剂为 2分;皮下/肌肉注射剂为 1.5分;静脉滴注/静脉注射剂为 1分)	2	2	2	2	2
	2分 给药剂量 (固定剂量为 2分;使用过程中需调整用药剂量为 1.5分;根据体重或体表面积计算用药剂量为 1分)	2	2	2	2	2
	2分 给药频次 (≤1日1次为 2分;1日2次为 1.5分;≥1日3次为 1分)	2	1.5	2	2	2
贮藏条件 (多选) (4分)	2分 使用方便 (无需辅助,可自行给药为 2分;无需辅助,在他人帮助或训练后自行给药为 1.5分;医务人员给药为 1分)	2	2	2	2	2
	3分 常温贮藏	3	3	3	3	3
药品有效期 (2分)	1.5分 ≥36个月, <60个月	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
药学特性总分		25.5	25	25.5	25.5	25.5

疗 2 型糖尿病。在生活方式干预和二甲双胍一线治疗不达标
的情况下,可选用 DPP-4 抑制剂等药物与二甲双胍联合治
疗^[2]。均为临床需要,次选,均得 3 分。

2.2.2 指南推荐:依据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年
版)》^[2]、《2023 年美国临床内分泌医师学会/美国内分泌学会
共识声明》^[3]和《2023 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标
准》^[4],5 个原研 DPP-4 抑制剂均是 A 级证据,但由于维格列
汀未进行心血管结局研究 (CVOT),得 11.5 分,其他 4 个药品

均得 12 分。

2.2.3 临床疗效:结合多项随机、安慰剂对照、双盲、多中
心研究^[5-9]评估,5 个原研 DPP-4 抑制剂可使糖化血红蛋白
(HbA_{1c})降低 0.42% ~ 0.90%,空腹血糖 (FBG)降低
0.53 ~ 1.20 mmol/L,餐后 2 h 血糖 (2 hBG)降低 0.39 ~
1.90 mmol/L,临床治疗 2 型糖尿病有效。具体研究临床疗
效见表 3。

5 个原研 DPP-4 抑制剂的有效性评分见表 4。

表 3 5 个原研 DPP-4 抑制剂在中国/亚洲 2 型糖尿病患者部分注册临床研究中的临床疗效

药品	文献	研究类型	研究时间/周	患者人群 (病例数)	主要终点		次要终点	
					HbA _{1c} 变化*/%	FBG 变化*/(mmol/L)	2 hBG 变化*/(mmol/L)	
西格列汀	Yang 等 (2012 年) ^[5]	随机对照试验	24	中国人群 (395)	-0.90	-1.20	-1.90	
维格列汀	Pan 等 (2012 年) ^[6]	随机对照试验	24	亚洲人群 (438)	-0.51	-0.95	-0.39	
沙格列汀	Yang 等 (2011 年) ^[7]	随机对照试验	24	亚洲人群 (570)	-0.42	-1.14	-1.00	
利格列汀	Chen 等 (2015 年) ^[8]	随机对照试验	24	亚洲人群 (300)	-0.50	-0.53	—	
阿格列汀	潘长玉等 (2015 年) ^[9]	随机对照试验	16	中国人群 (491)	-0.57	-0.90	—	

注:“*”数据为与安慰剂相比的组间平均差异,上述数据来自不同研究,不应直接比较;“—”表示该研究未进行此项比较。

表 4 5 个原研 DPP-4 抑制剂的有效性评分 (27 分)

指标体系及权重系数	细则 (指标信息和数据来源)	得分/分				
		西格列汀	维格列汀	沙格列汀	利格列汀	阿格列汀
适应证 (5分)	3分 临床需要,次选	3	3	3	3	3
指南推荐 (12分)	12分 诊疗规范/临床路径、国家卫生行政机构发布共识/管理办法等,指南 I 级推荐 (A 级证据 为 12分;B 级证据为 11分;C 级证据及其他为 10分)	12	11.5	12	12	12
临床疗效 (10分)	6分 以主要疗效终点指标评分	6	6	6	6	6
	4分 以次要疗效终点指标评分	4	4	4	4	4
有效性总分		25	24.5	25	25	25

2.3 安全性评分

2.3.1 不良反应:DPP-4 抑制剂的主要共性不良反应包括上
呼吸道感染、头痛、鼻咽炎等,氨基转移酶升高、淋巴细胞计数
降低、超敏反应、血管神经性水肿以及腹泻、咳嗽等不良反应少
见^[10]。低血糖方面,与安慰剂相比,西格列汀 (1.2% vs.
0.9%)、维格列汀 (0.4% vs. 0.2%)、沙格列汀 (5.6% vs.
4.1%)、利格列汀 (3.0% vs. 3.1%)、阿格列汀 (1.5% vs.
1.6%)等 DPP-4 抑制剂用作单一疗法或与二甲双胍或噻唑烷
二酮联合治疗时,低血糖发生风险与安慰剂相似。胃肠道疾病
方面,与安慰剂相比,西格列汀引起腹痛 (2.3% vs. 2.1%)、恶
心 (1.4% vs. 0.6%)、腹泻 (3.0% vs. 2.3%) 的风险与安慰剂
相似;维格列汀导致便秘的发生率为 0.1% ~ 1%;文献报道,接受
DPP-4 抑制剂治疗的患者中,没有观察到胃肠道疾病的发生率
升高。在其他轻中度不良反应中,西格列汀在临床试验和多项

临床研究中单药治疗 (100 mg) 的鼻咽炎发生率与安慰剂组相
比,为 5.2% vs. 3.3%;维格列汀单药治疗 (100 mg) 致眩晕的
发生率为 1% ~ 10%,头痛、关节痛、外周水肿的发生率为
0.1% ~ 1%,上呼吸道感染、鼻咽炎的发生率 < 0.01%。在临床
试验中,沙格列汀单药治疗 (5 mg) 的不良反发生率与安慰
剂组相比,上呼吸道感染为 7.7% vs. 7.6%,尿路感染为 6.8%
vs. 6.1%,头痛为 6.5% vs. 5.9%,外周水肿为 2% vs. 3%,骨
折为 1.0% vs. 0.6%,淋巴细胞减少为 0.5% vs. 0%,皮疹为
0.3% vs. 0.3%,肌酸激酶升高为 0.2% vs. 0%,肾功能不全为
2.1% vs. 1.9%。利格列汀单药治疗 (5 mg) 的不良反发生率
与安慰剂相比,大疱性类天疱疮为 0.2% vs. 0%,脂肪酶升
高为 8.2% vs. 1.7%。阿格列汀单药治疗 (25 mg) 的不良反
发生率与安慰剂组相比,鼻咽炎为 4.4% vs. 3.0%,头痛为
4.2% vs. 2.5%,上呼吸道感染为 4.2% vs. 2.1%,过敏反应为

0.6% vs. 0.8%。5个原研 DPP-4 抑制剂的轻度不良反应发生率在 1%~10%，均得 2 分。

重度不良反应方面，虽然在上市初期提出了 DPP-4 抑制剂可能增加恶性肿瘤或胰腺炎的风险，但后续的多项研究结果证实了其恶性肿瘤或胰腺炎的风险增加无关^[11-14]。各种 DPP-4 抑制剂的总不良反应、严重不良反应、因不良反应导致停药的发生率均与安慰剂组相似^[15]。故认定重度不良反应发生率<0.01%，5个原研 DPP-4 抑制剂均得 5 分。

2.3.2 特殊人群：5个原研 DPP-4 抑制剂均可用于老人，均得 1 分。阿格列汀的妊娠分级为 B 级，因其结果来自动物数据，得 0.3 分；其余 4 个 DPP-4 抑制剂均不建议用于妊娠期及哺乳期妇女。儿童用药方面，5 个 DPP-4 抑制剂在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性数据尚未建立，得 0 分。肝功能方面，利格列汀和沙格列汀在任何程度的肝功能不全时无需调整剂量，得 3 分；维格列汀在丙氨酸转氨酶或天冬氨酸转氨酶>3 倍正常值上限时不能使用，得 1 分；西格列汀主要以原型药经肾脏清除，在 Child-Pugh 评分≤9 分的患者中无需调整剂量，在 Child-Pugh 评分>9 分的患者中无用药经验，得 2 分；阿格列汀在中度肝功能不全患者中药时曲线下面积 (AUC) 下降 10%，没有临床意义，得 2 分。肾功能方面，利格列汀在任何程度的肾功能不全患者中均无需调整剂量，得 3 分；西格列汀、维格列汀、沙格列汀在轻度及中度肾功能不全[西格列汀、沙格

列汀；估算肾小球滤过率 (eGFR) ≥45 mL/(min·1.73 m²)；维格列汀；肌酐清除率≥50 mL/min]时不需调整剂量，得 2 分；西格列汀在中度肾功能不全[30 mL/(min·1.73 m²) ≤eGFR<45 mL/(min·1.73 m²)]时剂量减半，重度肾功能不全时剂量减为正常的 1/4；沙格列汀在 eGFR<45 mL/(min·1.73 m²)时剂量减半；维格列汀在 eGFR<50 mL/(min·1.73 m²)的患者中剂量减半；阿格列汀在中度肾功能不全时剂量减半，得 1 分。

2.3.3 药物相互作用：沙格列汀主要通过 CYP3A4/5 代谢，与 CYP3A4 或 CYP3A5 强抑制剂合用时，需要调整剂量，沙格列汀剂量应减少至 2.5 mg/d，得 2 分；利格列汀与 CYP3A4 或 P-糖蛋白 (P-gp) 诱导剂合用时，体内药物浓度会降至亚治疗水平或无效浓度，对于需要使用 CYP3A4 或 P-gp 诱导剂的患者，强烈建议替换利格列汀，得 1 分；西格列汀与 CYP 系统及 P-gp 的相互作用没有临床意义，无需调整剂量，得 3 分；维格列汀通过氰基水解和氨基水解，阿格列汀主要经去甲基化和乙酰化代谢，不是 CYP 及 P-gp 底物，无有意义的相互作用，得 3 分。

2.3.4 其他：5 个原研 DPP-4 抑制剂的主要不良反应为皮疹、上呼吸道感染等，均为可逆性不良反应，得 1 分；西格列汀、维格列汀、沙格列汀在动物实验中存在不同程度的生殖毒性，西格列汀、维格列汀、利格列汀、阿格列汀在动物实验中存在不同程度的致癌性，5 个原研 DPP-4 抑制剂均无特别用药警示。

5 个原研 DPP-4 抑制剂的安全性评分见表 5。

表 5 5 个原研 DPP-4 抑制剂的安全性评分 (25 分)

指标体系及权重系数	细则(指标信息和数据来源)	得分/分				
		西格列汀	维格列汀	沙格列汀	利格列汀	阿格列汀
不良反应(多选)(8分)	中度不良反应(3分)	2	2	2	2	2
	重度不良反应(5分)	5	5	5	5	5
特殊人群(可多选)(11分)	2分 儿童可用	0	0	0	0	0
	1分 老人可用	1	1	1	1	1
	1分 妊娠期妇女可用	0	0	0	0	0.3
	1分 哺乳期妇女可用	0	0	0	0	0
	3分 肝功能异常可用(重度可用为3分;中度可用为2分;轻度可用为1分)	2	1	3	3	2
药物相互作用所致不良反应(3分)	3分 肾功能异常可用(重度可用为3分;中度可用为2分;轻度可用为1分)	2	2	2	3	1
	无需调整用药剂量为3分;需要调整用药剂量为2分;禁止在同一时段使用为1分	3	3	2	1	3
其他(可多选)(3分)	1分 不良反应均为可逆性	1	1	1	1	1
	1分 无致畸、致癌	0	0	0.5	0.5	0.5
	1分 无特别用药警示	1	1	1	1	1
安全性总分		17	16	17.5	17.5	16.8

2.4 经济性评分

经济学评分从高至低依次为阿格列汀、西格列汀、利格列汀、沙格列汀、维格列汀，具体评分见表 6。

表 6 5 个原研 DPP-4 抑制剂的经济性评分 (10 分)

药品	日均治疗费用*/元	同通用名药品评分/分	主要适应证可替代药品评分/分	总分/分
西格列汀	7.38	2.6	0.4	3.0
维格列汀	6.80	0.4	0.4	0.8
沙格列汀	7.23	1.2	0.4	1.6
利格列汀	8.00	2.1	0.3	2.4
阿格列汀	8.10	3.0	0.3	3.3

注：“*”，药品费用参考“广州药品集团采购平台挂网”交易药品的价格。

2.5 其他属性评分

5 个原研 DPP-4 抑制剂均为国家医保乙类药品，维格列汀

没有支付限制，其余 4 个药品均限定为“二线用药”^[16]。维格列汀、沙格列汀、阿格列汀不在《国家基本药物目录》中，得 1 分；西格列汀和利格列汀为国家基本药物且没有 Δ 要求，得 3 分^[17]。5 个原研 DPP-4 抑制剂均为集中采购中选药品，均为原研药品，各得 1 分。全球使用情况方面，维格列汀由于未进行 CVOT，未在美国获得批准上市，得 0.5 分；其他 4 个 DPP-4 抑制剂已分别在中国、美国、欧洲、日本上市，得 1 分；生产企业状况按照制药企业排名给分，具体分数和本环节的具体评分见表 7。

2.6 综合得分

5 个原研 DPP-4 抑制剂的综合得分情况见表 8。

3 讨论

本次评价的 5 个原研 DPP-4 抑制剂的评价结论均为“保

表7 5个原研DPP-4抑制剂的其他属性(10分)

指标体系及权重系数	细则(指标信息和数据来源)	得分/分				
		西格列汀	维格列汀	沙格列汀	利格列汀	阿格列汀
国家医保(3分)	国家医保乙类,没有支付限制条件,为2分;国家医保乙类,有支付限制条件,为1.5分	1.5	2	1.5	1.5	1.5
国家基本药物(3分)	国家基本药物,没有△要求,为3分;不在《国家基本药物目录》中,为1分	3	1	1	3	1
集中采购药品(1分)	1分 集中采购中选药品	1	1	1	1	1
原研/参比/一致性评价(1分)	1分 原研药品/参比药品	1	1	1	1	1
生产企业状况(1分)	1分 世界销量前50位的制药企业/我国工业和信息化部医药工业百强榜企业	1	1	1	0.8	0.8
全球使用情况(1分)	中国、美国、欧洲、日本均已上市,为1分;国内外均有销售,为0.5分	1	0.5	1	1	1
其他属性总分		8.5	6.5	6.5	8.3	6.3

表8 5个原研DPP-4抑制剂的综合得分情况(分)

评价项(总分值)	西格列汀	维格列汀	沙格列汀	利格列汀	阿格列汀
药理学特性(28分)	25.5	25	25.5	25.5	25.5
有效性(27分)	25	24.5	25	25	25
安全性(25分)	17	16	17.5	17.5	16.8
经济性(10分)	3	0.8	1.6	2.4	3.3
其他属性(10分)	8.5	6.5	6.5	8.3	6.3
总得分	79	72.8	76.1	78.7	76.9

留”强推荐。但是,由于药品评价维度较多,5个药品在各维度均有不同的优势。在重度肝功能异常患者中,使用沙格列汀或利格列汀更有优势;在重度肾功能不全患者中,利格列汀无需调整剂量;西格列汀与CYP系统及P-gp系统的抑制剂相互作用没有临床意义,维格列汀、阿格列汀不是CYP及P-gp底物,患者联合使用CYP或P-gp的抑制剂或诱导剂时可考虑选用上述3个药品;在日均治疗费用方面,5个原研药品价格相差不大,维格列汀某仿制药品价格最低,为0.9元,注重经济性的患者人群可考虑选用,也因为同通用名药品价格较低,导致原研药维格列汀经济学评分较低;从基本药物角度出发,西格列汀和利格列汀为国家基本药物,在符合临床需求的情况下应优先选用;SAVO-TIMI 53研究结果显示沙格列汀会增加心力衰竭住院风险^[18],但存在不同的观点,认为该研究中增加心力衰竭住院风险可能与统计学分析方法产生的偏倚有关^[19]。EXAMINE研究结果显示,阿格列汀较安慰剂不增加心力衰竭住院风险(3.9% vs. 3.3%, $P>0.05$, 差异无统计学意义)^[20];但美国食品药品监督管理局发布了沙格列汀和阿格列汀增加心力衰竭风险的警告^[21]。西格列汀的TECOS研究^[22]和利格列汀的CARMELINA研究^[23]中提示,两药对因心力衰竭住院风险的影响为中性。各医疗机构可根据评价细则及权重,按照医疗机构特点和实际需求对评价结果进行采用。

本次评价基于药品说明书和部分循证证据,可能会由于纳入的循证证据不够全面导致评价结果出现偏倚。药品的经济性评价方面,本次评价参考“广州药品集团采购平台挂网”交易药品的价格,属于区域范围的属性,相对于全国其他地区的存在不一致性,医疗机构参考时可使用当地药品价格进行调整评分。另外,药品价格存在调整性,也需要实时更新。评价维度会发生变化的还有药品说明书的更新,循证证据的变化,基本药物、国家医保以及集中带量采购药品目录的调整等,评分应随着变化动态调整。

参考文献

[1] 赵志刚,董占军,刘建平. 中国医疗机构药品评价与遴选快速

指南(第二版)[J]. 医药导报, 2023, 42(4): 447-456.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.

[3] SAMSON S L, VELLANKI P, BLONDE L, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2023 update [J]. *Endocr Pract*, 2023, 29(5): 305-340.

[4] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2023 [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(Suppl 1): S1-S4.

[5] YANG W Y, GUAN Y F, SHENTU Y, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2012, 4(3): 227-237.

[6] PAN C, XING X, HAN P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(8): 737-744.

[7] YANG W Y, PAN C Y, TOU C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(2): 217-224.

[8] CHEN Y H, NING G, WANG C J, et al. Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a multinational, 24-week, randomized, clinical trial [J]. *J Diabetes Investig*, 2015, 6(6): 692-698.

[9] 潘长玉,李文慧,曾姣娥,等. 阿格列汀治疗2型糖尿病的有效性与其安全性: 中国大陆多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(11): 949-953.

[10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. DPP-4抑制剂临床应用专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(11): 899-903.

[11] YABE D, SEINO Y. Alogliptin for the treatment of type 2 diabetes: a drug safety evaluation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(2): 249-264.

[12] BARNETT A H. Linagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a drug safety evaluation [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2015, 14(1): 149-159.

[13] GOMES G K A, DE CAMARGOS RAMOS A I, DE SOUSA C T, et al. Linagliptin safety profile: a systematic review [J]. *Prim Care Diabetes*, 2018, 12(6): 477-490.

[14] CERNEA S, CAHN A, RAZ I. Saxagliptin for the treatment of

diabetes - a focus on safety [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15 (5): 697-707.

[15] SCHEEN A J. The safety of gliptins : updated data in 2018 [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(4): 387-405.

[16] 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(2022年)》的通知: 医保发[2023]5号[EB/OL]. (2023-01-13)[2023-12-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/18/content_5737840.htm.

[17] 国家卫生健康委员会. 关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知: 国卫药政发[2018]31号[EB/OL]. (2018-09-30)[2023-12-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5435470.htm.

[18] SCIRICA B M, BHATT D L, BRAUNWALD E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326.

[19] CEBRIÁN-CUENCA A M, NÚÑEZ E, NÚÑEZ-VILLOTA J, et al. What would be the fate of the association between saxagliptin and

heart failure admission in the SAVOR-TIMI 53 trial if appropriate statistical methods should have been applied? [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 320-321.

[20] WHITE W B, CANNON C P, HELLER S R, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1327-1335.

[21] 国家药品监督管理局. 药物警戒快讯 2016 年第 5 期(总第 157 期) [EB/OL]. (2016-06-30)[2023-12-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjsh/ywjkkx/20160630165401158.html>.

[22] GREEN J B, BETHEL M A, ARMSTRONG P W, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(3): 232-242.

[23] ROSENSTOCK J, PERKOVIC V, JOHANSEN O E, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(1): 69-79.

(收稿日期:2024-03-25 修回日期:2024-05-06)

(上接第 988 页)

[7] PAPAITSOU I, VOUGIOUKLAKIS G, ELISAF M S, et al. Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes [J]. *Clin Pharmacol*, 2019, 11: 133-143.

[8] YAN P K, ZHANG L N, FENG Y, et al. SHR3824, a novel selective inhibitor of renal sodium glucose cotransporter 2, exhibits antidiabetic efficacy in rodent models [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(5): 613-624.

[9] CHEN X, HU P, VACCARO N, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single-dose canagliflozin in healthy Chinese subjects [J]. *Clin Ther*, 2015, 37(7): 1483-1492. e1.

[10] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2023 focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3627-3639.

[11] MCDONAGH T A, METRA M, ADAMO M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.

[12] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032.

[13] FITCHETT D, INZUCCHI S E, CANNON C P, et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. *Circulation*, 2019, 139(11): 1384-1395.

[14] RÅDHOLM K, FIGTREE G, PERKOVIC V, et al. Canagliflozin and heart failure in type 2 diabetes mellitus: results from the CANVAS program [J]. *Circulation*, 2018, 138(5): 458-468.

[15] NASSIF M E, WINDSOR S L, BORLAUG B A, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection

fraction: a multicenter randomized trial [J]. *Nat Med*, 2021, 27(11): 1954-1960.

[16] COSENTINO F, CANNON C P, CHERNEY D Z I, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial [J]. *Circulation*, 2020, 142(23): 2205-2215.

[17] MCMURRAY J J V, SOLOMON S D, INZUCCHI S E, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 1995-2008.

[18] PACKER M, ANKER S D, BUTLER J, et al. Correction to: effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial [J]. *Circulation*, 2021, 143(4): 326-336.

[19] SOLOMON S D, VADUGANATHAN M, CLAGGETT B L, et al. Baseline characteristics of patients with HF with mildly reduced and preserved ejection fraction: DELIVER trial [J]. *JACC Heart Fail*, 2022, 10(3): 184-197.

[20] PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F, et al. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: EMPEROR-preserved trial [J]. *Circulation*, 2021, 144(16): 1284-1294.

[21] 国家药品监督管理局. 药物警戒快讯 第 4 期(总第 168 期) [EB/OL]. (2017-07-14)[2023-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjsh/ywjkkx/20170714161901164.html>.

[22] 国家药品监督管理局. 药物警戒快讯 2018 年第 8 期(总第 184 期) [EB/OL]. (2018-09-04)[2023-10-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/yjsh/ywjkkx/20180904112301131.html>.

[23] BEHNOUSH A H, KHALAJI A, NADERI N, et al. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(3): 1531-1544.

(收稿日期:2023-11-22 修回日期:2023-12-26)