

葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀的遴选评价[△]

朱晓冉*, 田冬冬, 张 玥, 冯运佳, 蔡 玥, 董占军[#](河北省人民医院药学部, 河北省临床药学重点实验室, 石家庄 050051)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0211-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.018



摘要 目的:基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》对全球首个葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀进行快速遴选评价,为医疗机构合理引进药物提供参考。方法:应用《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》的评价方法,对多格列艾汀的药学特性、有效性、安全性、经济性以及其他属性(包括医保情况、基本药物情况、贮藏条件、药品有效期、全球使用情况和企业信誉度)开展临床综合评价。结果:多格列艾汀的药学特性得分为25分,有效性得分为15分,安全性得分为18.5分,经济性得分为8.2分,其他属性得分为3.5分,总分为70.2分。该药作用机制独特,安全性和经济性良好。但仍需更多的临床研究证据提高其指南推荐地位。该药的遴选评价推荐级别为“强推荐”。结论:本次卫生技术评估可为医疗机构开展新药遴选评价提供技术经验,同时为医疗机构遴选葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀提供决策支持。

关键词 葡萄糖激酶激活剂;多格列艾汀;数字化遴选评价;药物选择;合理用药

Selection and Evaluation of Glucokinase Activator Doglietina[△]

ZHU Xiaoran, TIAN Dongdong, ZHANG Yue, FENG Yunjia, CAI Yue, DONG Zhanjun (Dept. of Pharmacy, Hebei General Hospital, Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To perform rapid selection and evaluation of doglietina, the first glucokinase activator in the world, based on the Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition), so as to provide reference for rational drug introduction in medical institutions. METHODS: The evaluation method of the Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions (the Second Edition) was applied to perform the comprehensive clinical evaluation of pharmaceutical properties, efficacy, safety, economy and other attributes of doglietina (including medical insurance status, essential drugs status, storage conditions, drug validity, global use and corporate reputation). RESULTS: Doglietina scored 25 points for pharmaceutical properties, 15 points for efficacy, 18.5 points for safety, 8.2 points for economy and 3.5 points for other attributes, with a total score of 70.2 points. Doglietina had a unique mechanism of action, high safety and economy. However, more clinical research evidence was needed to improve its guideline recommendation status. The recommendation level of the drug was “strong recommendation”. CONCLUSIONS: This health technology evaluation provides technical experience for medical institutions to perform new drug selection evaluation, and also provides decision support for medical institutions to select glucokinase activator doglietina.

KEYWORDS Dluocokinase activator; Doglietina; Digital selection and evaluation; Drug selection; Rational drug use

近年来,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病率呈快速上升趋势,糖尿病及其各种急、慢性并发症为患者带来沉重的经济负担。尽管临床上有多种抗糖尿病药被用于T2DM的治疗,我国糖尿病患者血糖达标率仍不到50%^[1]。T2DM是一种复杂的糖代谢性疾病,其发病机制仍未完全明

确,对发病机制的不断探索使各种不同作用机制的抗糖尿病药被研发并应用于临床。

葡萄糖激酶是细胞内葡萄糖代谢的第一步,作用于胰岛、肝脏和肠道三大核心血糖调控器官,维持血糖稳态。多格列艾汀是全球首个获批的葡萄糖激酶激活剂,于2022年9月经国家药品监督管理局批准上市,用于改善T2DM患者的血糖控制。2023年多格列艾汀正式进入《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2023年)》(以下简称《国家医保目录(2023年)》),经医保谈判后价格降幅达64%,极大减轻了患者的就医负担,进一步提高了该药的临床可及性。新的医

[△] 基金项目:河北省2023年度医学科学研究课题计划(No. 20230423)

* 副主任药师,博士。研究方向:药理学、临床药学。E-mail: zhuxiaoran0609@163.com

[#] 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:医院药学、循证药学。E-mail:13313213656@126.com

保政策推动了这种全新作用机制的抗糖尿病药成为新诊断及使用二甲双胍血糖控制不佳的 T2DM 患者降糖药物治疗的新选择。为科学评估该药的临床价值,积极推进国家 1 类新药的临床准入工作,本研究基于《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南(第二版)》(以下简称《快速指南(第二版)》)^[2],运用目前逐渐成熟的数字化遴选评价体系,从药学特性、有效性、安全性、经济性,以及医保情况、基本药物情况、贮藏条件、药品有效期、全球使用情况和企业信誉度等 10 个维度对多格列艾汀开展全面量化评估,以期为医疗机构遴选该药提供参考。

1 资料与方法

适应证、药理作用、药动学、药剂学和使用方法、贮藏条件、有效期等基本资料主要来自药品说明书。有效性和安全性的评价主要通过 PubMed、中国知网、万方数据库等数据库检索最新指南或临床试验证据。药品价格来自河北省医用药品器械集中采购中心官网。医保属性参考《国家医保目录(2023 年)》。基本药物属性参考《国家基本药物目录(2018 年版)》。全球使用情况数据来自药智网和各国药品管理部门网站。企业信誉度参考工业和信息化部“2022 年度中国医药工业百强企业榜单”。

评价体系以临床研究证据为基础,评价药物时根据最新的临床指南和参考文献赋予数字化评分。多格列艾汀目前暂无相同作用机制的替代品种,因此该评价未设立对照药品,采用单独赋分评价的方法。临床准入推荐意见参照《快速指南(第二版)》:>70 分为强推荐;60~70 分为弱推荐;<60 分为不推荐。最终将评价结果转化用于医疗机构药品遴选、临床用药方案决策。

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 药理作用:T2DM 患者的葡萄糖激酶表达量及其活性降低,导致血糖稳态失调,血糖升高。多格列艾汀为异位变构葡萄糖激酶全激活剂,作用于胰岛和肠道的内分泌细胞,以及肝脏等葡萄糖储存与输出器官中的葡萄糖激酶,通过促进胰岛素分泌和提高机体对葡萄糖的敏感性以葡萄糖依赖的方式改善 T2DM 患者的血糖稳态^[3]。2022 年 12 月 19 日,多格列艾汀被归为一种新机制的抗糖尿病药,世界卫生组织药物统计方法学合作中心将其编入解剖-治疗-化学(ATC)代码系统(代码:A10BX18)^[4]。

葡萄糖激酶作用于胰岛、肝脏和肠道三大核心血糖调控器官,根据体内葡萄糖浓度的变化,将葡萄糖信号转换为各器官的协同响应,是细胞内葡萄糖代谢的第一步,启动三大核心糖代谢器官的“自主调节”,开启降糖或升糖机制,维持血糖稳态。T2DM 患者伴有葡萄糖激酶功能受损,多格列艾汀通过改善葡萄糖激酶功能,提高胰腺 β 细胞和肝脏对葡萄糖的敏感性,刺激胰岛素和胰高血糖素样肽-1 分泌,重塑糖尿病患者的血糖稳态。此外,多格列艾汀依赖葡萄糖浓度的变化,通过异位变构调节的方式,与葡萄糖激酶特异性结合,结合位点仅在活性开放/闭合构象时存在,使得多格列艾汀发生低血糖的风险较小。多格列艾汀的药理作用机制明确,作用靶点具有创

新性,评分为 5 分。

2.1.2 体内过程:多格列艾汀因其全新氨基酸类化学结构表现出良好的药动学曲线,T2DM 患者和健康受试者的药动学特征相似,T2DM 患者餐前 0.5 h 给药和空腹给药的药动学特征亦无显著变化。

该药的药品说明书及相关文献均对其药动学参数有明确表述^[3-4]。吸收:口服给药吸收迅速,中位达峰时间为 2 h,主要吸收部位为肠道前端的十二指肠和空肠;1 日 2 次给药 4 d 后达稳态,与单次给药相比其平均血浆蓄积比在 1.0~1.8。分布:人血浆蛋白结合率为 93.3%,且不依赖于血浆药物浓度;健康受试者单次口服 50 mg 后,平均表观分布容积为 115 L。代谢:主要经肝脏细胞色素酶 P450(CYP)3A4 代谢。排泄:该药原型药的肾脏清除率<10%;T2DM 患者单次给药的表观终末半衰期为 6.6~8.6 h,表观稳态口服清除率为 14.1 L/h;25~200 mg 剂量范围内,血浆暴露与口服剂量呈线性关系^[5]。

多格列艾汀的体内过程明确,药动学参数完整,评分为 5 分。

2.1.3 药剂学和使用方法:药品说明书中明确列出了该药的主要成分及辅料,评分为 2 分;规格和包装适宜临床应用,评分为 2 分;口服剂型,评分为 2 分;固定给药剂量(75 mg),评分为 2 分;给药频次为 1 日 2 次,评分为 1.5 分;使用方便(无需辅助,可自行给药),评分为 2 分。

2.1.4 储藏条件和药品有效期:药品在不超过 25 ℃ 的环境下遮光、密闭保存,评分为 2.5 分。药品有效期为 24 个月,评分为 1 分。

2.2 有效性

2.2.1 适应证:心血管和肾脏并发症是 T2DM 患者致残和死亡的主要原因。2024 年美国糖尿病协会相关指南推荐,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)和钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)作为 T2DM 合并动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)或高危因素、心力衰竭和(或)慢性肾脏病患者的初始治疗药物^[6]。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》建议,合并 ASCVD 或心血管风险高危因素的 T2DM 患者,不论其糖化血红蛋白(HbA_{1c})是否达标,只要没有禁忌证,都应在二甲双胍的基础上,加用具有 ASCVD 获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i^[7]。

多格列艾汀作为全球首个获批上市的葡萄糖激酶激活剂类药物,可单药或与盐酸二甲双胍联合用于改善成人 T2DM 患者的血糖控制,为 T2DM 患者提供了一种新的用药选择。但该药尚无心脏和慢性肾脏病患者获益的临床证据,因此不建议作为一线首选治疗方案。此项评分为 3 分。

2.2.2 指南推荐情况:2023 年 8 月,《多格列艾汀临床应用专家指导意见》专家组发布了《多格列艾汀临床应用专家指导意见》^[8]。2023 年 11 月,《葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀药理学专家共识》的发表为该药的临床合理应用提供了指导。但目前该药尚无诊疗规范、指南或学会组织发布的专家共识。此项评分为 4 分。

2.2.3 临床疗效:多格列艾汀已在新诊断和应用其他口服

降糖药控制不佳的 T2DM 患者中进行了 I、II、III 期临床试验,以及生物等效性试验。III 期临床试验(SEED 研究和 DAWN 研究)结果显示,多格列艾汀单药或联合二甲双胍,均可显著降低 T2DM 患者血糖水平^[9-10]。多项研究结果表明,多格列艾汀分别与二甲双胍、西格列汀、恩格列净联合应用,均可进一步改善 T2DM 患者的血糖控制,联合用药的降糖效果显著优于单药治疗^[11-12]。主要疗效终点指标评

分为 6 分。此外,多格列艾汀可显著改善胰岛素早相分泌和葡萄糖处置指数、稳态模型评估 β 细胞功能指数(HOMA2- β)、胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR),停药 52 周糖尿病缓解率>65%。但目前尚缺乏心肾和体重获益的临床证据,次要疗效终点指标评分为 2 分,见表 1^[9-10]。目前,多格列艾汀只有在中国人群中的证据,在其他人群中的临床试验还有待进一步开展。

表 1 多格列艾汀 III 期临床试验数据

研究类型	SEED(播种)研究	DAWN(黎明)研究
研究设计	多中心、随机、双盲安慰剂对照研究,纳入全国 40 家临床研究中心的 463 例未用药的新诊断 T2DM 患者,按 2:1 的比例随机分配至多格列艾汀单药治疗组或安慰剂对照组,进行 24 周随机双盲治疗,随后所有患者接受多格列艾汀 28 周开放标签治疗,并随访 1 周	多中心、随机、双盲安慰剂对照研究,纳入全国 72 家临床研究中心的 767 例二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者,按 1:1 的比例随机分配至多格列艾汀 75 mg、1 日 2 次组或安慰剂组,进行 24 周随机双盲联合治疗,随后所有患者均接受多格列艾汀 75 mg、1 日 2 次联合二甲双胍 1 500 mg 的 28 周开放治疗,随后进行 1 周的安全性随访
研究时间	2017 年 7 月 18 日至 2020 年 3 月 6 日	2017 年 10 月 11 日至 2020 年 8 月 31 日
HbA _{1c} 降幅	较基线降低 1.07%	较基线降低 1.02%
血糖达标率	8 周:40.8%;24 周:42.5%	8 周:40.6%;24 周:44.4%
餐后 2 h 血糖降幅/(mmol/L)	2.83	5.45
低血糖发生率/%	0.8	0.3

2.3 安全性

2.3.1 不良反应:II、III 期临床研究结果显示,多格列艾汀的安全性和耐受性良好,低血糖、肝功能异常、血脂异常的发生率均<1%^[7-8]。大多数不良事件为轻度且可缓解,研究期间未发生严重低血糖事件和药物相关的严重不良事件。多格列艾汀分别与二甲双胍、西格列汀、恩格列净联合治疗时,各药物均能表现出各自的药动学参数,无明显的药物相互作用,安全性良好^[11-12]。因此,不良反应评分为 8 分。

2.3.2 特殊人群:现有证据提示,年龄未对多格列艾汀的药动学产生具有临床意义的影响,75 岁及以下老年患者无需调整剂量,得分为 1 分。尚未确定其在 18 岁以下儿童、青少年、妊娠期和哺乳期患者中的安全性和有效性,故不推荐应用,均为 0 分。轻度肝功能损害患者无需调整剂量,中、重度肝功能损害患者暂不推荐使用,评分为 1 分。该药原型药的肾脏清除率<10%,终末肾功能损害对多格列艾汀在人体内的暴露水平无显著影响,提示合并各阶段慢性肾脏病的 T2DM 患者(未进行透析)使用该药可无需调整剂量,评分为 3 分。

2.3.3 药物相互作用所致不良反应:多格列艾汀与二甲双胍、西格列汀、恩格列净、艾司奥美拉唑联合应用时,药动学无显著变化。多格列艾汀的代谢主要由 CYP3A4 酶介导,与强效或中效 CYP3A4 酶诱导剂(苯妥英、利福平和卡马西平等)或抑制剂(酮康唑、克拉霉素、伊曲康唑、利托那韦和葡萄柚汁等)联合应用应谨慎。此项评分为 3 分。

2.3.4 其他:不良反应可逆性评分为 1 分。动物实验结果显示,该药可影响胚胎发育,未见致癌依据,评分为 0.5 分。无特别用药警示,评分为 1 分。

2.4 经济性

通用名为多格列艾汀的品种在全球仅有 1 家生产企业,同通用名药品经济性评分为 3 分。主要适应证可替代药品评价该药与其他口服降糖药日均治疗费用的差异,以评估该药的医疗负担与临床疗效。考虑肾功能异常患者用药的局限性,主要适应证可替代药品纳入利格列汀作为对照药。河北省医用药

品器械集中采购中心官网中,利格列汀日均治疗费用为 8 元,评分为 7 分;多格列艾汀日治疗费用为 10.78 元,评分为 5.2 分。

2.5 其他属性

多格列艾汀被纳入《国家医保目录(2023 年)》,有 T2DM 的限制使用条件,评分为 1.5 分;不在《国家基本药物目录》中,评分为 1 分;非国家集中带量采购中选药品,评分为 0 分;为原研药品,评分为 1 分;生产企业状况评分为 0 分,全球使用情况评分为 0 分。

2.6 综合得分

基于《快速指南(第二版)》的指标逐项评价后,多格列艾汀的总分为 70.2 分(见表 2),暂给予“强推荐”的决策意见。

表 2 多格列艾汀综合得分

维度	指标	各项指标得分/分	各维度得分/分
药学特性(28 分)	药理作用(5 分)	5	25
	体内过程(5 分)	5	
	药剂学和使用方法(12 分)	11.5	
	贮藏条件(4 分)	2.5	
	药品有效期(2 分)	1	
有效性(27 分)	适应症(5 分)	3	15
	指南推荐(12 分)	4	
	临床疗效(10 分)	8	
安全性(25 分)	不良反应(8 分)	8	18.5
	特殊人群(11 分)	5	
	药物相互作用(3 分)	3	
	其他(3 分)	2.5	
	经济性(10 分)	同通用名药品(3 分)	
主要适应证可替代药品(7 分)	5.2		
其他属性(10 分)	国家医保(3 分)	1.5	3.5
	基本药物(3 分)	1	
	集中带量采购药品(1 分)	0	
	原研/参比一致性评价(1 分)	1	
	生产企业状况(1 分)	0	
	全球使用情况(1 分)	0	
总分			70.2

3 讨论

3.1 多格列艾汀数字化遴选评价的意义

《国家医保目录(2023 年)》中,慢性病、罕见病、儿童用药

等领域有 126 个新增品种药物被纳入医保。多格列艾汀区别于以往医保目录内的糖尿病治疗药物,其是我国自主研发、作用于新靶点的全球首创口服降糖药,单药或与二甲双胍联合治疗的降糖效果确切,安全性和耐受性良好,为 T2DM 的治疗提供了一种新选择。多格列艾汀通过谈判进入医保支付后,如何快速、有效、安全地投入临床使用,成为医院药学部门亟需解决的问题。

然而,迄今为止,我国尚无统一的新药准入标准,运用科学的药品评价方法,建立药品动态调整机制,在确保新药快速遴选进院的同时,也有利于促进药品生产企业提高药品质量,加强药品管理。本研究依托《快速指南(第二版)》,通过对药学特性(28分)、有效性(27分)、安全性(25分)、经济性(10分)和其他属性(10分)等5个维度,进行量化打分,以期多格列艾汀进入医疗机构、投入临床使用提供客观的遴选与评价依据。

3.2 遴选评价结果分析

多格列艾汀的数字化遴选和评价总分为 70.2 分,推荐级别为“强推荐”。其中药学特性评分为 25 分,有效性评分为 15 分,安全性评分为 18.5 分,经济性评分为 8.2 分,其他属性评分为 3.5 分。其中,药学特性、有效性、安全性 3 项为药品的核心属性,总分共 80 分,该药得分为 58.5 分,占 73.1%,体现出该药具有良好的临床价值和安全性。经济性总分共 10 分,该药得分为 8.2 分,占 82.0%,反映了新药在医保政策的支持下具有良好的可及性。其他属性总分共 10 分,该药得分为 3.5 分,占 35.0%,提示对该药尚需进一步加强政策支持力度。

多格列艾汀降糖机制独特,药理学参数完整,口服制剂使用方便,在药学特性方面优势显著。多格列艾汀单药治疗或其他口服降糖药联合应用均显示出良好的降糖效果,同时低血糖事件发生率较低,肾功能不全患者无需调整剂量,使其在临床疗效和不良反应方面得分较高。但是,该药目前尚未开展心血管、减重等方面获益的临床研究,缺乏临床指南和专家共识的推荐意见,有效性维度中适应证和指南推荐的评分有待更多的证据支持;目前,多格列艾汀仅有中国人群中的研究证据,仅在国内上市并销售,未进入《国家基本药物目录》,均导致其他属性得分较低。

然而,药品综合评价的结果并不是一成不变的。随着多格列艾汀临床试验的不断完善,药品政策的引导支持,以及在临床使用过程中真实世界研究的不断累积,其综合评价的数字化信息将不断更新完善。

3.3 本研究的局限性

多格列艾汀的评价工作由 3 名内分泌专业临床药师共同完成。目前处于药学部综合评价,药事委员会审核遴选阶段。

指南、共识及循证证据的更新,新不良反应的出现,药品价格的浮动,国家药品政策的推动,以及生产企业的发展等因素,均会影响评估结果。该药的评价结果仍需各医疗机构根据本院临床使用情况,在临床实践过程中不断验证、探索和修正,医师和药师应做好患者的用药监护和随访,使评价结果在真实的诊疗环境中不断完善。

参考文献

- [1] XU Y, WANG L M, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] 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.
- [3] 华领医药技术(上海)有限公司. 多格列艾汀片[EB/OL]. (2024-07-23) [2024-08-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/search-info.html?nmpa=aWQ9NmNiNTdkMzk2ODU0ZmJkM2QxNGM5YjVkbMTlZ0GRlNTkmaXRlUlkPWZmODAA4MDgxODNjYWQ3NTAwMTg0MDg4MwYy4NDgxNzlm>.
- [4] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index [EB/OL]. (2023-01-23) [2024-08-02]. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=A10BX&showdescription=yes.
- [5] 国家老年医学中心,中国医药教育协会老年药学专业委员会,中国药学会医院药学专业委员会,等. 葡萄糖激酶激活剂多格列艾汀药学专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(3): 245-250.
- [6] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of revisions: standards of care in diabetes-2024 [J]. Diabetes Care, 2024, 47(S1): S5-S10.
- [7] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] 《多格列艾汀临床应用专家指导意见》专家组. 多格列艾汀临床应用专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(8): 703-706.
- [9] ZHU D L, LI X Y, MA J H, et al. Dorzagliatin in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(5): 965-973.
- [10] YANG W Y, ZHU D L, GAN S L, et al. Dorzagliatin add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial[J]. Nat Med, 2022, 28(5): 974-981.
- [11] CHEN L, ZHAO G Y, REN S, et al. No drug-drug interaction between dorzagliatin and metformin in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes, 2018, 67(S1): 2310-PUB.
- [12] LIANG T T, CAO M J, WANG Q, et al. Evaluating the overall safety of glucokinase activators in patients with Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 4539-4552. (收稿日期:2024-03-15 修回日期:2024-08-02)

(上接第 210 页)

- [18] FAQEER N, ALRABIE R, AL-HADDADIN R, et al. Characteristics and predictors of infusion-related reactions to rituximab in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. J Chemother, 2024, 36(4): 291-298.

- [19] URSU S G, RINCHUSE D L, LISTER J. Rapid rituximab infusion is safe and well tolerated in malignant and benign disease [J]. J Oncol Pharm Pract, 2021, 27(8): 1919-1922. (收稿日期:2024-07-30 修回日期:2024-09-14)