胰高血糖素样肽1受体激动剂周制剂的Mini卫生技术评估

黄文娟*，崔梦茹，阿卜杜如苏力·吾舒尔，赵生俊#（新疆医科大学附属中医医院药学部，乌鲁木齐 830054）

中图分类号 R977.1+5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）14-1768-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.14.20

摘 要 目的 对我国上市的4种胰高血糖素样肽1受体激动剂（GLP-1RA）周制剂进行综合评估，为医院优化药品目录和临床合理用药提供依据。**方法** 采用Mini卫生技术评估法，参照《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》建立评价细则，从药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性5个维度对4种GLP-1RA周制剂进行综合评价。**结果** 4种GLP-1RA周制剂的Mini卫生技术评分从高至低依次为度拉糖肽78.60分、司美格鲁肽77.35分、聚乙二醇洛塞那肽67.40分、艾塞那肽微球65.50分。其中，度拉糖肽在降糖获益、动脉粥样硬化性心血管疾病获益、肾病获益、经济性方面有优势；司美格鲁肽在降糖减重方面有优势，但经济性低于度拉糖肽；艾塞那肽微球在儿童人群中使用有优势，但日均治疗费用最高；聚乙二醇洛塞那肽需要进一步的临床证据。**结论** 4种GLP-1RA周制剂总体均具有较高的综合分值，其中度拉糖肽和司美格鲁肽可能具有更全面的药学价值，而艾塞那肽微球针对儿童人群具有唯一性。

关键词 胰高血糖素样肽1受体激动剂；Mini卫生技术评估；司美格鲁肽；度拉糖肽；艾塞那肽微球；聚乙二醇洛塞那肽

Mini health technology assessment of weekly preparations of glucagon-like peptide-1 receptor agonist

HUANG Wenjuan, CUI Mengru, Abudurusuli•Wushuer, ZHAO Shengjun (Dept. of Pharmacy, the Affiliated TCM Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To comprehensively evaluate four weekly preparations of glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) marketed in China, and to provide evidence for hospitals to optimize drug catalogs and clinical rational drug use. **METHODS** Mini health technology assessment method was used to establish detailed evaluation rules according to *A Quick Guideline for Drug Evaluation and Selection in Chinese Medical Institutions*, and conduct comprehensive evaluation of four GLP-1RA weekly preparations from aspects of pharmaceutical characteristics, effectiveness, safety, economy and other attributes. **RESULTS** Mini health technology assessment scores of the four GLP-1RA weekly preparations from high to low were dulaglutide 78.60 points, semaglutide 77.35 points, polyethylene glycol loxenatide 67.40 points, and exenatide microspheres 65.50 points, respectively. Dulaglutide had advantages in reducing blood sugar, arteriosclerotic cardiovascular disease, kidney benefits, and cost-effectiveness. Semaglutide had advantages in reducing blood sugar and weight loss, but its cost-effectiveness was lower than that of dulaglutide. Exenatide microspheres had advantages in the use of children, but its daily average treatment cost is the highest. Polyethylene glycol loxenatide needed further clinical evidence. **CONCLUSIONS** Four GLP-1RA weekly preparations all have high pharmaceutical comprehensive scores. Dulaglutide and semaglutide may have more comprehensive pharmaceutical value among them, while the use of exenatide microspheres for children is unique.

KEYWORDS glucagon-like peptide-1 receptor agonist; Mini health technology assessment; semaglutide; dulaglutide; exenatide microspheres; polyethylene glycol loxenatide

卫生技术评估（health technology assessment，HTA）是基于国家和地区层面的政策分析工具，能从多维属性对卫生资源进行全面、系统的评价，为决策者提供科学信息和决策依据，从而有利于合理配置卫生资源并提高利用质量和效率[1]。Mini HTA是医疗机构常用的技术评估方法，其主要运用循证医学和传统HTA相结合的原理和方法，采用全面客观的评估指标对药品进行系统、快速评价，从而为药品遴选、医院处方集评估与优化、药品安全与合理使用分析等工作的各层次决策者提供客观证据和决策依据。Mini HTA具有评判快、耗时短、节约医疗资源、结合循证证据等优点[1]。

“新型降糖理念”要求精准化，全方位兼顾患者的血

* **第一作者** 主管中药师，硕士。研究方向：临床中药学。E-mail：hhjj1001@126.com
通信作者 主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：1519531677@qq.com

糖、血脂、心肾获益，尽可能减少或延缓并发症的发生发展[2]。近年来开发的胰高血糖素样肽1受体激动剂（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1RA）能通过刺激β细胞分泌胰岛素、抑制α细胞分泌胰高血糖素、抑制食欲、延缓胃排空等多重机制发挥降糖作用，且具有浓度依赖性，被誉为“智能”降糖药；同时，GLP-1RA在减重、减脂、保护肾脏、心血管获益等方面的效果都有了相关临床证据，作为具有综合获益结局的降糖药受到多学科的关注及指南的推荐[3]。GLP-1RA周制剂为一周一次使用的GLP-1RA制剂，由于给药频次少而受到临床和患者青睐。我国目前上市的GLP-1RA周制剂有司美格鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽微球、聚乙二醇洛塞那肽4种，虽然这4种药物的作用机制相同，但在部分属性中却又有差别，不同人群及合并症患者如何选用药品是临床面临的难题[3]。本课题组参照《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》[4]，对我国上市的4种GLP-1RA周制剂进行Mini HTA，旨在为医院优化药品目录和临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集司美格鲁肽注射液（Novo Nordisk）、度拉糖肽注射液（Eli Lilly and Company）、注射用艾塞那肽微球（AstraZeneca）、聚乙二醇洛塞那肽注射液（江苏豪森药业集团有限公司）的药学特性、有效性、安全性、经济性及其他属性的资料。药学特性和安全性参照药品说明书、国家食品药品监督管理局/美国FDA官方网站中的药品注册信息、文献报道进行评价；有效性参照诊疗规范、临床指南、专家共识、高质量的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）、荟萃分析进行评价，上述资料可通过检索PubMed、Embase、JAMA、BMJ Clinical Evidence、中国知网及万方数据等，检索词为药品名称，检索时限为建库至2022年11月；经济性评价资料来自医用耗材招采平台及药智网；其他属性参照《国家基本药物目录（2018年版）》（以下简称“基药目录”）、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2022年）》（以下简称“国家医保目录”）、国家食品药品监督管理局网站、美国《制药经理人》杂志发布的“2022年全球制药企业50强”等获得。

1.2 方法

参照《中国医疗机构药品评价与遴选快速指南》[4]建立多维度的评价细则，共5个一级指标和23个二级指标，包括药学特性（临床适应证、药理作用、药动学、药剂学与使用方法、一致性评价，共20分）、有效性[降糖、动脉粥样硬化性心血管疾病（arteriosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）、房颤、心衰、肾病、代谢获益，共20分]、安全性（不良事件、特殊人群、相互作用、其他，共20分）、经济性（与同通用名药品比较、与主要适应证可替代药品比较，共20分）、其他属性（医保属性、国家基本药物、贮藏条件、有效期、全球使用情况及生产情况，共20分），建立的评价细则见表1。通过细则对4种GLP-IRA周制剂进行Mini HTA。

表1 GLP-1RA周制剂的Mini HTA评价细则

一级指标（分值）	二级指标（分值）	评价细则（分值）
药学特性（20）	临床适应证（5）	临床上必需，无其他替代药品且我国无而美国FDA有的适应证（5）
		有同类药品，但无此作用机制药品/作用机制较其他药品有明显优势（4）
		已有同作用机制药品，但无此剂型/有特别适应证对特定患者有治疗优势（3）
		该药疗效不劣于本院的同类产品（2）
		该药无特殊的优点（1）
	药理作用（5）	临床疗效确切，作用机制明确（5）
		临床疗效确切，作用机制尚不十分明确（3）
		临床疗效一般，作用机制不明确（1）
	药动学（3）	药动学指标明确（吸收、分布、代谢、排泄各0.75分）（3）
	药剂学与使用方法（4）	主要成分及辅料明确（1）
		剂型适宜、给药频次适宜（1）
		给药剂量便于掌握（1）
		使用方便[与进餐与否无关0.5分、期限内允许补打药物0.25分（0.05分/日）、针头使用方便0.25分]（1）
	一致性评价（3）	原研药品/参比药品（3）
		通过一致性评价的仿制药品（2）
		非原研或未通过一致性评价药品（1）
有效性（20）	降糖获益（10）	指南Ⅰ级推荐[A级证据9分，B级证据8分，C级证据7分；有优势推荐的、设计良好的大样本RCT、Meta分析或系统评价，每篇加0.5分，满分1分]（10）
		指南Ⅱ级及以下推荐（A级证据6分，B级证据3分）（6）
		专家共识（2）
	ASCVD获益（2）/房颤获益（2）/心衰获益（2）/肾病获益（2）/代谢获益（2）	每种获益情况各2分，分配如下：
		指南Ⅰ级推荐1分；有优势推荐的设计良好的大样本RCT、Meta分析或系统评价，每篇加0.5分（代谢获益方面每篇加0.2分），满分1分（2）
		指南Ⅱ级及以下推荐或专家共识推荐（0.5）
安全性（20）	不良事件（7）	轻度（症状轻微，无需治疗）或CTCAE 1～2级（7）
		中度（症状明显，需要干预）或CTCAE 3级（6）
		重度（症状严重，危及生命）或CTCAE 4～5级，十分罕见（发生率<0.01%）（5）
		重度（症状严重，危及生命）或CTCAE 4～5级，罕见（发生率为0.01%～<0.1%）（4）
		重度（症状严重，危及生命）或CTCAE 4～5级，偶见（发生率为0.1%～<1%）（3）
		重度（症状严重，危及生命）或CTCAE 4～5级，常见（发生率为1%～<10%）（2）
		重度（症状严重，危及生命）或CTCAE 4～5级，十分常见（发生率≥10%）（1）
	特殊人群（7）	儿童，老人，孕妇，哺乳期妇女，肝功能不全患者，肾功能不全患者，性别、人种和种族无偏差，各1分，可多选（7）
	相互作用（3）	轻中度：合用不需要调整药物剂量（3）
		重度：合用后需要调整药物剂量（2）
		禁忌：禁止联合使用或者在同一时间段使用（1）
	其他（3）	在我国上市时间超过5年（1）
		无致畸、致癌、致突变警告（1）
		与天然人GLP-1同源性（1）

续表1

一级指标(分值)	二级指标(分值)	评价细则(分值)
经济性(20)	与同通用名药品比较(5)	日均治疗费用最低(5)
		日均治疗费用低于中位数(4)
		日均治疗费用居中(3)
		日均治疗费用高于中位数(2)
		日均治疗费用最高(1)
	与主要适应证可替代药品比较(15)	日均治疗费用≤P_{30}[a](15)
		P_{30}<日均治疗费用≤P_{50}(13)
		P_{50}<日均治疗费用≤P_{70}(11)
		P_{70}<日均治疗费用≤P_{90}(9)
		P_{90}<日均治疗费用≤P_{100}(7)
其他属性(20)	医保属性(5)	在国家医保/本省医保目录甲类中(有限制条件的减0.5分)(5)
		在国家医保/本省医保目录乙类中(有限制条件的减0.5分)(3)
		不在国家医保/本省医保目录中(1)
	国家基本药物(5)	在基药目录中,没有限制要求(5)
		在基药目录中,有限制要求(3)
		不在基药目录中(1)
	贮藏条件(3)	常温储存(3)
		特殊保存(遮光、密闭、密封、熔封或严封、阴凉处、凉暗处、冷处)(1)
	有效期(3)	有效期≥3年(3)
		1年≤有效期<3年(2)
		有效期<1年(1)
	全球使用情况(2)	美国、欧洲、日本、中国中的2~3个国家/地区上市(2)
		美国、欧洲、日本、中国中的0~1个国家/地区上市(1)
	生产情况(2)	全球制药企业世界销量前50强(2)
		其他企业(1)

CTCAE:不良反应术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events);a:将4种药品的日均治疗费用按从小到大排列,P_x表示对应百分之x位的数值。

2 结果

2.1 药学特性

2.1.1 临床适应证

4种药品均有降糖适应证,其中司美格鲁肽是我国批准的唯一适用于降低伴有心血管疾病的2型糖尿病成人患者的主要心血管不良事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死或非致死性卒中)风险的药品,也是美国FDA唯一批准用于体重指数(body mass index,BMI)>27 kg/m^2、合并至少1项肥胖并发症患者,或BMI>30 kg/m^{2}的单纯性肥胖患者的药品,故得5分;度拉糖肽和聚乙二醇洛塞那肽具有单药治疗适应证,且度拉糖肽具有美国FDA批准的降低2型糖尿病成年患者发生重大心血管不良事件风险的适应证,故各得4分;艾塞那肽微球是美国FDA批准的唯一可作为饮食和运动的辅助手段用于治疗10~17岁2型糖尿病患儿改善血糖的药物[5],故得5分。

2.1.2 药理作用

聚乙二醇洛塞那肽说明书中未描述作用机制,故得3分;其余药品作用机制明确,故各得5分。

2.1.3 药动学

艾塞那肽微球的生物利用度数据不详,聚乙二醇洛塞那肽经典生物转化研究尚未进行,故二者各得2.25分;其余药品药动学参数明确,故各得3分。

2.1.4 药剂学与使用方法

4种药品主要成分及辅料均明确,故均得1分。4种药品均为一周给药制剂,均为皮下注射剂,其中艾塞那肽微球需混悬使用,可能增加患者的操作难度,故艾塞那肽微球得0.5分,其余药品各得1分。司美格鲁肽为调节剂量笔形式,其余3种药品均为固定剂量一次使用,故司美格鲁肽得0.5分,其余3种药品各得1分。4种药品注射时间均与进餐与否无关,故均得0.5分。若漏打药物,司美格鲁肽在5 d内补打即恢复下一次计划周期用药,其余3种药品的补打期限为3 d内,故司美格鲁肽得0.25分,其余3种药品各得0.15分。度拉糖肽无需自行安装针头,为隐形设计针头,能减少患者的注射恐惧感和疼痛感,其余3种药品需自行安装针头,故度拉糖肽得0.25分,其余3种药品各得0分。

2.1.5 一致性评价

4种药品均为原研药,故均得3分。

2.2 有效性

2.2.1 降糖获益

GLP-1RA在《国家基层糖尿病防治管理指南(2022)》中均为A级推荐[6],强调在二甲双胍一线治疗的基础上进行联合用药,而2022年美国糖尿病协会更强调根据患者的伴随高危因素进行起始治疗,可伴或不伴二甲双胍治疗[7]。SUSTAIN 3、SUSTAIN 7以及Meta分析研究均显示,司美格鲁肽的降糖效果优于其余3种GLP-1RA[8—10]。所以在降糖获益方面司美格鲁肽得10分,其余药品各得9分。

2.2.2 ASCVD获益

《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》《中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)》对于糖尿病合并ASCVD患者,推荐无禁忌证时优先选择联合GLP-1RA或钠-葡萄糖共转运蛋白-2抑制剂类降糖药(ⅠA)[2,11],对GLP-1RA的具体药物推荐无偏倚。Meta分析显示,具有明确心血管获益的GLP-1RA周制剂为度拉糖肽和司美格鲁肽[12]。EXSCEL研究和艾塞那肽专家共识显示,艾塞那肽微球对心血管结局的影响不明确[13];SUSTAIN 6研究显示司美格鲁肽能够降低合并ASCVD糖尿病患者的心血管风险[14];REWIND研究显示度拉糖肽对合并ASCVD或者心血管危险因素的糖尿病患者具有心血管事件的一级和二级预防作用[15],所以司美格鲁肽和度拉糖肽各得2分,艾塞那肽微球和聚乙二醇洛塞那肽各得1分。

2.2.3 房颤获益

《心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021)》指出

GLP-1RA能降低新发房颤和房颤负荷的概率（Ⅱa）[16]，故4种GLP-1RA周制剂均得0.5分。

2.2.4　心衰获益

《欧洲心力衰竭协会/欧洲心脏病学会意见书：心衰患者应用新型降糖药物的作用和安全性》《降低2型糖尿病患者心血管风险新型疗法的专家共识决策路径2020》认为GLP-1RA对于心衰的获益证据为中性，在心衰失代偿期可能因会增加2型糖尿病患者的静息态心率，不建议使用，推荐没有药物偏倚[17－18]，故4种GLP-1RA周制剂均得0.5分。

2.2.5　肾病获益

《中国糖尿病肾脏病防治指南（2021年版）》《中国老年2型糖尿病防治临床指南（2022年版）》《2022 KDIGO慢性肾脏病患者合并糖尿病的临床管理实践指南》对于糖尿病合并慢性肾功能不全患者，推荐在无禁忌证时可优先选用改善肾脏结局的GLP-1RA（ⅠA/ⅠB），对于GLP-1RA的具体药物推荐无偏倚[11,19－20]。SUSTAIN 6研究显示，司美格鲁肽具有肾脏保护作用[14]，REWIND和AWARD-7研究显示度拉糖肽能够延缓糖尿病肾病的进程[15,21]，EXSCEL研究显示艾塞那肽能明显减少2型糖尿病患者新发大量蛋白尿的发生[13]，聚乙二醇洛塞那肽未见明确研究，所以度拉糖肽得2分，司美格鲁肽和艾塞那肽微球各得1.5分，聚乙二醇洛塞那肽得1分。

2.2.6　代谢获益

《中国老年2型糖尿病防治临床指南（2022年版）》建议优先使用二甲双胍、GLP-1RA和二肽基肽酶-4抑制剂等对增加骨代谢以及骨折风险较小的降糖药物（ⅠB）[11]；《中国超重/肥胖医学营养治疗指南（2021）》推荐GLP-1RA可以使超重/肥胖的2型糖尿病患者有明确的减重获益（A），具体药物无偏倚[22]。相关Meta分析或者RCT结果显示，除聚乙二醇洛塞那肽对体重、血压、血脂影响微弱，其余3种药品均可以减重、降压、改善患者的夜间呼吸暂停和低氧症状、降低脂肪含量[23－24]。其中，艾塞那肽微球在降低骨折风险、降低儿童和青少年肥胖患儿的体重、改善肝功能和血脂方面有优势[25]，司美格鲁肽在减重方面占据优势[26－27]，所以司美格鲁肽得1.8分，度拉糖肽得1.4分，艾塞那肽微球得1.6分，聚乙二醇洛塞那肽得1分。

2.3　安全性

2.3.1　不良事件

阅读国家食品药品监督管理局、美国FDA批准的药品说明书（不良反应和注意事项）和相关文献可知，4种药品的不良反应主要集中在胃肠道系统、代谢/内分泌系统、免疫系统和心血管系统，根据美国卫生及公共服务部发布的《常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0版》，大都属于轻度至中度不良反应（CTCAE 1～3级），不需要处理。其中，司美格鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽微球有严重不良反应报道，包括急性胰腺炎（包括致命性和非致命性出血性或坏死性胰腺炎，十分罕见）、急性肾损伤（部分患者需要血液透析，发生率不详），CTCAE均为4级。所以司美格鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽微球各得5分，聚乙二醇洛塞那肽得7分。

2.3.2　特殊人群

针对儿童，除艾塞那肽微球可用外，其余药品均无研究数据。针对老人、孕妇、哺乳期妇女、性别/人种/种族，4种GLP-1RA周制剂使用无差异。针对肝、肾功能不全患者，4种GLP-1RA周制剂使用有差异。具体结果见表2。

表2　特殊人群GLP-1RA周制剂的用药情况

药品名称	儿童	老人	孕妇	哺乳期妇女	肝功能不全患者	肾功能不全患者	性别/人种/种族	得分
司美格鲁肽	无数据	不需调整	禁用	不建议	可用	终末期不建议	无差异	3.8
度拉糖肽	无数据	不需调整	不建议	不建议	可用	轻度-终末期无差别	无差异	4.0
艾塞那肽微球	可用	不需调整	不建议	不建议	尚不明确	重度肾损害慎用	无差异	3.5
聚乙二醇洛塞那肽	无数据	不需调整	不建议	不建议	尚不明确	中度肾功不全者需减量	无差异	2.5

2.3.3　相互作用

4种药品均具有延缓胃排空的作用，可能会影响一些需要经过胃肠道快速吸收或延缓吸收的口服制剂的暴露量；除艾塞那肽微球与华法林联用时有国际标准化比率升高的报告（有时伴有出血）需加强监测外，其余药物相互作用无/无临床意义，故4种药品均得3分。

2.3.4　其他

除聚乙二醇洛塞那肽在我国上市时间不满5年外，其余药品均满5年。4种药品均有美国FDA黑框警告“在大鼠中可导致甲状腺C细胞肿瘤，但未知是否会引起人类甲状腺C细胞肿瘤的发生”。司美格鲁肽、度拉糖肽以天然人GLP-1为结构基础，艾塞那肽微球、聚乙二醇洛塞那肽以exendin-4为结构基础，以人GLP-1为结构基础的药品可相对减少抗体生成的概率，故司美格鲁肽和度拉糖肽各得2分，艾塞那肽微球得1分，聚乙二醇洛塞那肽得0分。

2.4　经济性

通过查阅新疆维吾尔自治区药品和医用耗材招采系统、药智网中的药品价格，按照药品的日最大使用剂量计算日均治疗费用进行比较。4种药品有且只有单一厂家生产，均视为与通用名药品比较，日均治疗费用最低，所以在与通用名药品比较均得5分，司美格鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽微球、聚乙二醇洛塞那肽的日均治疗费用分别是28.93、21.29、70.89、26.71元，其余主要适应证可替代药品贝那鲁肽、艾塞那肽、利拉鲁肽的日均治

疗费用分别为27.29、13.6、31.53元，将日均治疗费用按从小到大排列后，处于P_{30}、P_{50}、P_{70}、P_{90}、P_{100}的日均治疗费用分别为25.63、27.29、29.45、47.27、70.89元，故4种药品在与主要适应证可替代药品比较得分分别为11、15、7、13分。

2.5 其他属性

2.5.1 医保属性和国家基本药物

4种药品均不在基药目录中，故均得1分。除艾塞那肽微球外，其余3种属于国家医保乙类药品，其中度拉糖肽和聚乙二醇洛塞那肽有医保限制条件（限二甲双胍等口服降糖药或胰岛素控制效果不佳的BMI≥25 kg/m^{2}的患者，首次处方时需由二级及以上医疗机构专科医师开具处方），故司美格鲁肽得3分，度拉糖肽和聚乙二醇洛塞那肽各得2.5分，艾塞那肽微球得1分。

2.5.2 贮藏条件和有效期

4种药品均需在2～8 ℃保存，其中度拉糖肽在不超过30 ℃的温度下非冷藏存储时长为14 d，其余药品常温储存最少1个月，故贮藏条件项下度拉糖肽得0.8分，其余药品各得1分。司美格鲁肽和艾塞那肽微球的有效期为36个月，度拉糖肽为24个月，聚乙二醇洛塞那肽为18个月，故有效期方面司美格鲁肽和艾塞那肽微球各得3分，度拉糖肽和聚乙二醇洛塞那肽各得2分。

2.5.3 全球使用情况和生产情况

司美格鲁肽、度拉糖肽、艾塞那肽微球均在美国、日本、欧盟成员国、中国上市，各得2分；聚乙二醇洛塞那肽为我国首个自主创新的GLP-1RA，目前仅在中国上市，故得1分。根据“2022全球制药企业50强”榜单，司美格鲁肽的制药企业位居第15名、度拉糖肽的制药企业位居第12名、艾塞那肽微球的制药企业位居第9名，故各得2分；聚乙二醇洛塞那肽的制药企业为江苏豪森，未上榜，故得1分。

2.6 GLP-1RA周制剂的汇总得分

按上述评分细则进行评估，4种GLP-1RA周制剂的Mini HTA总分见表3。

表3 4种GLP-1RA周制剂的Mini HTA评分汇总表

药品名称	药学特性	有效性	安全性	经济性	其他属性	总分
司美格鲁肽	19.25	16.30	13.80	16.00	12.00	77.35
度拉糖肽	18.90	15.40	14.00	20.00	10.30	78.60
艾塞那肽微球	16.90	14.10	12.50	12.00	10.00	65.50
聚乙二醇洛塞那肽	15.40	13.00	12.50	18.00	8.50	67.40

3 讨论

随着降糖药物研究的不断进展，GLP-1RA周制剂因为一周一次的给药频次和良好的临床效果被越来越多的医患接受。本研究利用Mini HTA方法对我国上市的4种GLP-1RA周制剂建立了多维度的综合评价细则，对比了5个一级指标项下的23个二级指标。结果显示，4种GLP-1RA周制剂均具有较高的分值，证明其药学特性、有效性、安全性、经济性、其他属性方面都有较多的优势。横向对比得分情况从高到低依次为度拉糖肽、司美格鲁肽、聚乙二醇洛塞那肽、艾塞那肽微球，其中度拉糖肽具有ASCVD的一级和二级预防作用，能延缓糖尿病肾病的进程，在注射使用方面有一定优势和较高的经济性；司美格鲁肽具有更突出的降糖效果，且是唯一获批减重适应证的药物，能降低ASCVD风险，无医保限制支付条件，但经济性方面略逊于度拉糖肽；艾塞那肽微球具有儿童降糖适应证，在降低骨折风险、减少儿童和青少年肥胖患儿体重、改善肝功能和血脂方面有优势，但因其未入医保，且日均治疗费用最高，整体分值较低；聚乙二醇洛塞那肽为我国第一个原研的GLP-1RA周制剂，因上市时间较短，其生产和使用情况数据有限，有效性方面的研究尚未成熟，需要进一步完善研究。

本研究采用Mini HTA方法对4种GLP-1RA周制剂的综合情况给出了参考分数，但评价过程也存在一定的局限性，评分标准可能需要进一步细化。比如药动学方面，在吸收、分布、代谢、排泄指标明确的同时可斟酌进行进一步的优势比较；经济性方面也没有考虑到如果发生不良反应所带来的经济花费。另外，随着循证证据、临床研究、指南、医保政策、价格等动态因素的变动，各药品的评分也会随着变化，笔者将继续优化和改进，进一步强化评估，以期为临床选择安全、有效、经济的药品提供更科学、严谨的证据。

参考文献

[1] 李知默，唐素梅，赖思丹，等. Mini卫生技术评估在医疗卫生机构评估体系中的探讨[J]. 中国医学装备，2022，19(5)：189-193.

[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]. 中华糖尿病杂志，2021，13(4)：315-409.

[3] 牟永利. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂在2型糖尿病治疗中的应用效果[J]. 中国社区医师，2020，36(4)：37，39.

[4] 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[J]. 医药导报，2020，39(11)：1457-1465.

[5] TAMBORLANE W V，BISHAI R，GELLER D，et al. Once-weekly exenatide in youth with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care，2022，45(8)：1833-1840.

[6] 中华医学会糖尿病学分会，国家基层糖尿病防治管理办公室，贾伟平. 国家基层糖尿病防治管理指南：2022[J]. 中华内科杂志，2022，61(3)：249-262.

[7] American Diabetes Association. Introduction：standards of medical care in diabetes：2022[J]. Diabetes Care，2022，45(Suppl 1)：S1-S2.

[8] PRATLEY R E，ARODA V R，LINGVAY I，et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with

type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(4): 275-286.

[9] AHMANN A J, CAPEHORN M, CHARPENTIER G, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2018, 41(2): 258-266.

[10] TSAPAS A, AVGERINOS I, KARAGIANNIS T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. Ann Intern Med, 2020, 173(4): 278-286.

[11] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南: 2022年版[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.

[12] 赖彦岚, 黄爱文, 陈官旭, 等. SGLT-2抑制剂及GLP-1受体激动剂治疗2型糖尿病的心血管获益: 一项系统回顾和网状Meta分析[J]. 药学实践杂志, 2022, 40(4): 354-358.

[13] HOLMAN R R, BETHEL M A, MENTZ R J, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(13): 1228-1239.

[14] MARSO S P, BAIN S C, CONSOLI A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

[15] GERSTEIN H C, COLHOUN H M, DAGENAIS G R, 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.

[16] 中华医学会心电生理和起搏分会, 中国医师协会心律学专业委员会, 中国房颤中心联盟心房颤动防治专家工作委员会, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议: 2021[J]. 中华心律失常学杂志, 2022, 26(1): 15-88.

[17] SEFEROVIĆ P M, COATS A J S, PONIKOWSKI P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(2): 196-213.

[18] DAS S R, EVERETT B M, BIRTCHER K K, et al. 2020 expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(9): 1117-1145.

[19] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组, 薛耀明, 朱大龙, 等. 中国糖尿病肾脏病防治指南: 2021年版[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.

[20] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(5S): S1-S127.

[21] TUTTLE K R, RAYNER B, LAKSHMANAN M C, et al. Clinical outcomes by albuminuria status with dulaglutide versus insulin glargine in participants with diabetes and CKD: award-7 exploratory analysis[J]. Kidney360, 2021, 2(2): 254-262.

[22] 中国医疗保健国际交流促进会营养与代谢管理分会, 中国营养学会临床营养分会, 中华医学会糖尿病学分会, 等. 中国超重/肥胖医学营养治疗指南: 2021[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(11): 1-55[2022-11-09]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C-44YLTlOAiTRKibYlV5Vjs7iy_Rpms2pqwbFRRUtoUIm-HVhy2Y8d7QZlJLXU0gWwBSkNWCc5cOhDIZWRAs-XQSfXi&uniplatform=NZKPT&src=copy.

[23] 张雅洁. 不同GLP-1受体激动剂对2型糖尿病患者骨折风险影响的网状Meta分析[D]. 南昌: 南昌大学, 2022.

[24] 游佳欣. GLP-1受体激动剂对2型糖尿病伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者疗效的Meta分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.

[25] 黄楚鑫, 张力, 张雅文, 等. 胰高血糖素样肽1受体激动剂治疗儿童和青少年肥胖的有效性和安全性Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(5): 361-367.

[26] 何晓东, 李琴, 刘慧敏, 等. 司美格鲁肽周制剂治疗成人超重和肥胖有效性与安全性的系统评价和Meta分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(16): 1709-1715.

[27] TSAPAS A, KARAGIANNIS T, KAKOTRICHI P, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(9): 2116-2124.

(收稿日期: 2022-11-30 修回日期: 2023-05-03)

(编辑: 曾海蓉)