维立西呱治疗心力衰竭有效性、安全性及经济性的快速卫生技术评估Δ

柯义君[1*]，王　威[2]，黄　灿[1]，金　涌[3]，齐腊梅[1#]（1.安庆市立医院药事管理科，安徽 安庆　246000；2.安庆市立医院消化内科，安徽 安庆　246000；3.安徽医科大学校医院，合肥　230000）

中图分类号　R972+.4　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）15-1818-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.04

摘　要　目的　采用快速卫生技术评估方法，评价维立西呱治疗心力衰竭（HF）的有效性、安全性、经济性，为临床治疗方案的选择和决策提供参考依据。**方法**　计算机检索中国知网、PubMed等中外数据库及相关卫生技术评估网站。相关研究人员独立筛选文献、提取资料，在文献质量评价的基础上，对纳入文献的结果进行综合分析。**结果**　共纳入文献17篇，其中系统评价/Meta分析12篇，药物经济学研究5篇。有效性分析结果显示：对于HF患者，相比于安慰剂，维立西呱（10 mg/d）可显著改善欧洲五维生存质量量表（EQ-5D）指数和降低因HF住院发生率（$P<0.05$）；对于射血分数降低的心力衰竭（HFrEF）患者，相比于钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（SGLT2i），维立西呱可显著降低因HF住院发生率（$P<0.05$），而相比于血管紧张素转化酶抑制剂，维立西呱可显著降低心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险（$P<0.05$）；对于HFrEF合并慢性肾脏病的患者，相比于神经激素抑制剂，维立西呱有降低心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险的趋势。安全性分析结果显示：相比于安慰剂，维立西呱不会增加药物相关不良反应发生率（$P>0.05$）。经济学分析结果显示：国内研究表明维立西呱具有较高的增量成本-效果比。**结论**　维立西呱治疗HF具有较好的安全性和有效性，但在中国人群中并不具有经济优势。

关键词　维立西呱；心力衰竭；有效性；安全性；经济性；快速卫生技术评估

Rapid health technology assessment of the efficacy, safety and cost-effectiveness of vericiguat in the treatment of heart failure

KE Yijun[1], WANG Wei[2], HUANG Can[1], JIN Yong[3], QI Lamei[1] (1. Dept. of Pharmaceutical Administration, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246000, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Anqing Municipal Hospital, Anhui Anqing 246000, China; 3. School Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the efficacy, safety and cost-effectiveness of vericiguat in the treatment of heart failure (HF) by rapid health technology evaluation method, and provide reference for the selection and decision-making of clinical treatment plans. **METHODS** Chinese and foreign databases such as CNKI, PubMed and related health technology evaluation websites were searched by computer. Relevant researchers independently screened literature, extracted data, and comprehensively analyzed the results of the included literature based on literature quality evaluation. **RESULTS** A total of 17 pieces of literature were included, involving 12 systematic reviews/meta-analyses and 5 pharmacoeconomic studies. The effectiveness analysis showed: for HF patients, compared with placebo, vericiguat (10 mg/d) significantly improved the EuroQol five dimensions questionnaire (EQ-5D) index and decreased the rate of hospitalization due to HF ($P<0.05$). For heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) patients, vericiguat reduced the incidence of hospitalization due to HF compared with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT2i) ($P<0.05$); compared with angiotensin-converting enzyme inhibitor, vericiguat significantly reduced the occurrence risk of composite endpoints of cardiovascular death or hospitalization due to HF ($P<0.05$). For HFrEF patients with chronic kidney disease, vericiguat had a tendency to reduce the occurrence risk of composite endpoints of cardiovascular death or hospitalization due to HF compared with neurohormone inhibitors. Safety analysis showed: vericiguat did not increase drug-related adverse reactions compared to placebo ($P>0.05$). Economic analysis showed: domestic studies indicated that vericiguat had a higher incremental cost-effectiveness ratio. **CONCLUSIONS** Vericiguat has good safety and efficacy in the treatment of HF but does not possess an economic advantage in the Chinese population.

KEYWORDS　vericiguat; heart failure; efficacy; safety; cost-effectiveness; rapid health technology assessment

Δ**基金项目**　安徽省重点研究与开发计划项目（No.2022e07020040）；北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目（No. B20308EN）

＊**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学、循证药学。E-mail：478818176@qq.com

\# **通信作者**　主任药师。研究方向：临床药学。E-mail：454914464@qq.com

心力衰竭（heart failure，HF）是一组临床综合征，其症状和（或）体征由心脏结构和（或）功能异常引起，并伴有利钠肽水平的升高和（或）肺部或全身淤血。有研究显示，HF影响了全球近6 430万人[1]，是患者死亡和住院的主要原因[2]；HF患者每年的平均医疗费用达25 500欧元[3]。

目前，HF的临床治疗药物主要包括血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor，ACEI）、血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blockers，ARB）、β受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonists，MRA）等。虽然传统的药物干预可以延缓病程、改善症状，但部分患者的生活质量及预后仍较差。因此，寻找新的治疗药物显得尤为重要。一氧化氮（nitric oxide，NO）-可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，sGC）-环磷酸鸟苷（cyclic guanosine monophosphate，cGMP）信号通路在心血管疾病中发挥重要作用，包括调节血管收缩、组织纤维化、氧化应激和炎症[4－5]。sGC激动剂维立西呱（vericiguat）可通过直接刺激sGC（不依赖NO或与NO协同作用）来提高细胞内cGMP的水平，松弛平滑肌和扩张血管，进而改善HF症状。基于这种双重作用机制，维立西呱可能成为HF治疗的新选择。针对HF恶化的VICTORIA试验结果显示，维立西呱可降低高危HF患者的心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险[6]。然而，SOCRATES-REDUCED试验表明，低剂量维立西呱对射血分数降低的心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction，HFrEF）患者的疗效不显著[7]。SOCRATES-PRESERVED试验[8]和VITALITY-HFpEF试验[9]表明，维立西呱对射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）患者的疗效不佳。现有的临床研究[6－9]与系统评价（systematic review，SR）[10－11]结果也并不一致，且维立西呱只有原研品种，价格较高，因此，仍需对维立西呱的有效性、安全性和经济性进行综合评价。本研究旨在运用快速卫生技术评估（rapid health technology assessment，rHTA）方法，对维立西呱治疗HF的有效性、安全性和经济性进行综合评价，为临床治疗方案的选择和决策提供依据。

1　资料与方法

1.1　纳入与排除标准

1.1.1　研究对象

本研究纳入符合HF诊断的患者，年龄＞18岁。

1.1.2　研究类型

本研究纳入公开发表的卫生技术评估（health technology assessment，HTA）报告、SR/荟萃分析（Meta分析）和药物经济学研究。语种限定为中文和英文。

1.1.3　干预措施

试验组患者给予维立西呱单药或联合其他常规药物（如MRA）治疗；安慰组患者给予安慰剂或其他阳性对照药[如钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor，SGLT2i）]单药或联合其他常规药物治疗；剂量、疗程和给药途径均不限。

1.1.4　结局指标

（1）有效性指标：①全因死亡率；②心血管死亡率；③因HF住院发生率；④心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险；⑤欧洲五维生存质量量表（EuroQol five dimensions questionnaire，EQ-5D）指数；⑥N末端B型钠尿肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide，NT-proBNP）的对数[lg（NT-proBNP）]的变化；⑦NT-proBNP的变化。（2）安全性指标：①药物不良反应发生率；②严重不良事件（serious adverse event，SAE）发生率；③急性肾功能损伤发生率；④症状性低血压发生率；⑤因药物不良反应而停药发生率。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准包括：（1）数据不全或无法获取全文的文献；（2）重复的文献；（3）结局指标不能明确的文献；（4）研究类型不符的文献。

1.2　检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、ScienceDirect、中国知网（CNKI）、万方数据库（Wanfang）。英文检索词为“vericiguat”“verquvo”“heart failure”“systematic review”“meta analysis”“economic”“cost”。中文检索词为“维立西呱”“维利西呱”“心力衰竭”“荟萃分析”“Meta分析”“系统评价”“经济”“成本”“费用”。在线检索加拿大药品和卫生技术评估中心（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health，CADTH）、国际卫生技术评估中心（Health Technology Assessment International，HTAi）、德国医疗质量和效率研究所（Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen，IQWiG）、国际药物经济学与结果研究学会（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research，ISPOR）、英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Clinical Excellence，NICE）、卫生部卫生技术评估重点实验室（复旦大学）等各大HTA网站。同时，手工检索纳入研究的原始文献。检索时限为各数据库建库至2023年10月。

1.3　文献筛选、资料提取及质量评价

由2位资料评价者独立筛选文献并提取资料。提取内容主要包括纳入研究的基本特征、干预措施等。采用HTA check-list[12]评价纳入HTA的质量；采用AMSTAR 2（Assessment of Multiple Systematic Reviews 2）量表[13]与PRISMA-NMA（Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-analyses）量表[14]评价纳入SR/Meta分析和网状Meta分析的质量；采用CHEERS 2022（Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022）报告标准共识[15]评价纳入药物经济学研究的质量。在文献筛选、资料提取和质量评价的过程中，如遇分歧则通过讨论或咨询第3位评价者解决。

1.4 数据分析

对纳入研究的HTA、SR/Meta分析和药物经济学研究进行描述性评价，汇总纳入研究的结果，得出结论。如某一结局指标被多篇文献报告，则根据纳入原始研究个数、患者例数、文献质量、发表时间等选取最佳数据进行描述性分析。当多篇文献涉及的某项亚组分析纳入的是同一原始研究，同一结局指标只对其中的1篇文献结果进行描述性评价。如现有研究未能全面覆盖此次评估的问题，则对纳入的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）等原始研究进行描述性分析，必要时进行SR/Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索得到文献495篇，经剔重、阅读文题等逐层筛选后，最终纳入17篇文献[10—11,16—30]进行研究。其中SR/Meta分析12篇[10—11,16—25]，药物经济学研究5篇[26—30]。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征及质量评价

SR/Meta分析及药物经济学研究的基本特征及质量评价分别见表1、表2。AMSTAR 2量表包括16项条目，2篇外文SR/Meta分析文献[18—19]质量等级为高，3篇外文SR/Meta分析文献[16,23—24]未满足“条目2”，质量等级为低。PRISMA-NMA量表共32项条目，7篇网状Meta分析文献[10—11,17,20—22,25]符合条目28～32项，故SR/Meta分析总体质量较好。用CHEERS 2022报告标准共识涉及的28项评估项目评价，5篇文献的平均达标率为97.1%，即纳入药物经济学研究的文献总体质量较好。

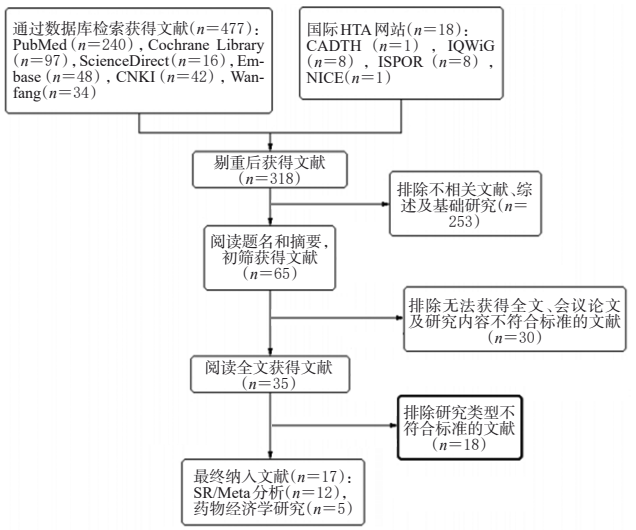


图1 文献筛选流程图

2.3 有效性评价

2.3.1 HF患者有效性评价

共有6篇文献[16,18—19,23—25]报道了该患者人群的有效性。结果显示，相比于安慰剂，维立西呱可显著改善患者的EQ-5D指数（MD=0.06，95%CI为0.01～0.11，P=0.02）、降低因HF住院发生率（OR=0.92，95%CI为0.84～1.00），对患者的全因死亡率、心血管死亡率、心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险、NT-proBNP的变化、lg（NT-proBNP）的变化均无显著影响。

表1 SR/Meta分析的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	纳入研究类型	研究对象	比较方式	纳入原始研究总数（维立西呱研究数）	纳入研究患者总数（维立西呱干预例数）	干预措施 vs. 对照措施	有效性指标	安全性指标	评价量表（达标条目数）
Tromp2022[10]	RCT	HFrEF患者	间接比较	75（2）	95 444（2 617）	维立西呱 vs. 安慰剂	①②③	①	PRISMA-NMA（32）
						维立西呱 vs. ACEI	②		
						维立西呱 vs. SGLT2i/Omecamtiv mecarbil	①②③		
Pagnesi2022[11]	RCT	HFrEF患者	间接比较	12（2）	23 861（2 890）	维立西呱 vs. 安慰剂/SGLT2i/Omecamtiv mecarbil	①②③⑥		PRISMA-NMA（29）
Zheng2018[16]	RCT	HF患者	直接比较	5（2）	1 200（185）	维立西呱 vs. 安慰剂	①④⑤	②	AMSTAR 2（15）
Lin2021[17]	RCT	HFpEF患者	间接比较	14（1）	19 573（526）	维立西呱 vs. 安慰剂	①⑥		PRISMA-NMA（32）
Li2021[18]	RCT	HF患者	直接比较	8（4）	7 225（3 801）	维立西呱 vs. 安慰剂	⑦		AMSTAR 2（16）
Ma2023[19]	RCT	HF患者	直接比较	4（4）	6 705（3 743）	维立西呱 vs. 安慰剂	③⑥	③	AMSTAR 2（16）
Ameri2022[20]	RCT	HFrEF合并CKD患者	间接比较	5（1）	10 686（1 321）	维立西呱 vs. ARNI/SGLT2i/伊伐布雷定/NEUi/Omecamtiv mecarbil	②		PRISMA-NMA（32）
De Marzo2022[21]	RCT	HFrEF患者	间接比较	69（2）	91 741（2 890）	维立西呱 vs. 安慰剂	①③⑥		PRISMA-NMA（32）
Aimo2021[22]	RCT	HFrEF患者	间接比较	6（2）	39 539（2 890）	维立西呱 vs. 安慰剂/SGLT2i	②③⑥		PRISMA-NMA（31）
Ullah2020[23]	RCT	HF患者	直接比较	6（3）	5 604（2 685）	维立西呱 vs. 安慰剂	①②⑥		AMSTAR 2（15）
Ma2023[24]	RCT	HF患者	直接比较	4（4）	5 947（2 975）	维立西呱 vs. 安慰剂	①②③⑥	②③	AMSTAR 2（15）
贾晓艳2023[25]	RCT	HF患者	间接比较	8（4）	7 223（3 798）	维立西呱 vs. 安慰剂	①②③⑥	②③④⑤	PRISMA-NMA（28）
						维立西呱（10 mg/d）vs. 维立西呱（2.5 mg/d）/利奥西呱	①②③⑥		

CKD：慢性肾脏病（chronic kidney disease）；ARNI：血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（angiotensin receptor-neprilysin inhibitor）；NEUi：神经激素抑制剂（neurohormone inhibitors）；Omecamtiv mecarbil：一种心肌肌球蛋白激活剂。有效性结局指标包括：①全因死亡率；②心血管死亡率；③因HF住院发生率；④心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险；⑤EQ-5D指数；⑥lg（NT-proBNP）的变化；⑦NT-proBNP的变化。安全性指标包括：①药物不良反应发生率；②SAE发生率；③急性肾功能损伤发生率；④症状性低血压发生率；⑤因药物不良反应而停药发生率。

表2　药物经济学研究的基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	国家	视角	研究方法	研究对象	干预措施 vs. 对照措施	货币单位	研究时限	CHEERS 2022评分/分
黎风2023[26]	中国	卫生体系	成本-效用分析	HFrEF患者	维立西呱联合常规治疗 vs. 常规治疗	人民币	20年	26
Alsumali2021[27]	美国	商业保险	成本-效益分析	发生恶化的HFrEF患者	维立西呱联合GDMT vs. GDMT	美元	3年	27
Alsumali2021[28]	美国	医疗保险	成本-效用分析	发生恶化的HFrEF患者	维立西呱联合GDMT vs. GDMT	美元	30年	28
Chew2023[29]	美国	医疗保险	增量成本-效果分析	HFrEF患者	维立西呱 vs. 安慰剂	美元	终身	28
Yu2023[30]	中国	医疗保险	成本-效用分析	发生恶化的HFrEF患者	维立西呱联合常规治疗 vs. 常规治疗	美元	30年	27

GDMT：指南指导的药物治疗（guideline-directed medical therapy）。

相比于维立西呱（2.5 mg/d），维立西呱（10 mg/d）可显著降低患者心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险（OR=0.31，95%CI为0.11～0.85），具体见表3。

表3　维立西呱治疗HF的有效性评价

有效性指标	干预措施vs.对照措施	效应量及95%CI	报道相关指标的文献
全因死亡率	维立西呱（10 mg/d）vs. 安慰剂	OR=1.23，95%CI为0.65～2.31[25]	[16，23－25]
	维立西呱 vs. 利奥西呱	差异无统计学意义[25]	[25]
EQ-5D指数	维立西呱 vs. 安慰剂	MD=0.06，95%CI为0.01～0.11，P=0.02[16]	[16]
lg（NT-proBNP）的变化	维立西呱 vs. 安慰剂	SMD=0.04，95%CI为－0.18～0.25，P=0.72[16]	[16]
NT-proBNP的变化	维立西呱 vs. 安慰剂	SMD=0.05，95%CI为－0.19～0.28，P=0.70[17]	[18]
心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险	维立西呱（10 mg/d）vs. 安慰剂	OR=0.47，95%CI为0.20～1.08[25]	[24－25]
	维立西呱（10 mg/d）vs. 维立西呱（2.5 mg/d）	OR=0.31，95%CI为0.11～0.85[25]	[25]
	维立西呱 vs. 利奥西呱	差异无统计学意义[25]	[25]
因HF住院发生率	维立西呱（10 mg/d）vs. 安慰剂	OR=0.92，95%CI为0.84～1.00[25]	[19，24－25]
	维立西呱 vs. 利奥西呱	差异无统计学意义[25]	[25]
心血管死亡率	维立西呱（10 mg/d）vs. 安慰剂	OR=1.13，95%CI为0.59～2.18[25]	[19，24－25]
	维立西呱 vs. 利奥西呱	差异无统计学意义[25]	[25]

2.3.2　HFrEF患者有效性评价

共有6篇文献[10－11，19，21－23]报道了该患者人群的有效性。结果显示，相比于安慰剂，维立西呱虽可降低患者的全因死亡率、心血管死亡率、因HF住院发生率、心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险，但差异均无统计学意义（P>0.05）；相比于SGLT2i，维立西呱可显著降低患者因HF住院发生率，差异有统计学意义（RR=0.77，95%CI为0.66～0.89）；相比于ACEI，维立西呱可显著降低心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险；相对于其他阳性对照药，维立西呱可增加心血管死亡和因HF住院的复合终点事件的发生风险，降低因HF住院发生率，影响全因死亡率、心血管死亡率，但差异均无统计学意义（P>0.05），具体见表4。

2.3.3　HFpEF患者有效性评价

共有3篇文献[17，19，23]报道了该患者人群的有效性。结果显示，相比于安慰剂，维立西呱虽可降低患者全因死亡率，增加心血管死亡率，但差异均无统计学意义（P>0.05）。相比于β受体阻滞剂，维立西呱（10 mg/d）可增加患者的全因死亡率，差异具有统计学意义（HR=3.76，95%CI为1.06～13.32）；但相对于其他阳性对照药，维立西呱虽可影响全因死亡率、因HF住院发生率，但差异均无统计学意义（P>0.05），具体见表5。

表4　维立西呱治疗HFrEF的有效性评价

有效性指标	干预措施 vs. 对照措施	效应量及95%CI	报道相关指标的文献
全因死亡率	维立西呱 vs. 安慰剂	HR=0.94，95%CI为0.79～1.11，P>0.05[10]	[10－11，21]
	维立西呱 vs. Omecamtiv mecarbil	HR=0.94，95%CI为0.78～1.13，P>0.05[10]	[10－11]
	维立西呱 vs. SGLT2i	HR=1.06，95%CI为0.87～1.30，P>0.05[10]	[10－11]
心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险	维立西呱 vs. 安慰剂	HR=0.95，95%CI为0.81～1.11，P>0.05[10]	[10－11，22－23]
	维立西呱 vs. Omecamtiv mecarbil	HR=1.00，95%CI为0.80～1.24，P>0.05[10]	[10－11]
	维立西呱 vs. SGLT2i	HR=1.22，95%CI为0.99～1.51，P>0.05[10]	[10－11，22]
	维立西呱 vs. ACEI	HR<1，差异具有统计学意义[10]	[10]
心血管死亡率	维立西呱 vs. 安慰剂	HR=0.92，95%CI为0.76～1.11，P>0.05[10]	[10－11，19，22－23]
	维立西呱 vs. Omecamtiv mecarbil	HR=0.99，95%CI为0.78～1.25，P>0.05[10]	[10－11]
	维立西呱 vs. SGLT2i	HR=1.06，95%CI为0.84～1.33，P>0.05[10]	[10－11，22]
因HF住院发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	差异无统计学意义[21]	[11，21－23]
	维立西呱 vs. Omecamtiv mecarbil	RR=0.95，95%CI为0.85～1.06[11]	[11]
	维立西呱 vs. SGLT2i	RR=0.77，95%CI为0.66～0.89[22]	[21－22]

表5　维立西呱治疗HFpEF的有效性评价

有效性指标	干预措施 vs. 对照措施	效应量及95%CI	报道相关指标的文献
全因死亡率	维立西呱（10 mg/d）vs. 安慰剂	HR=0.95，95%CI为0.50～1.79[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. ARB	HR=1.17，95%CI为0.52～2.63[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. ACEI	HR=13.75，95%CI为0.54～351.66[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. ARNI	HR=2.32，95%CI为0.57～9.38[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. β受体阻滞剂	HR=3.76，95%CI为1.06～13.32[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. 维立西呱（15 mg/d）	HR=1.54，95%CI为0.56～4.25[17]	[17]
因HF住院发生率	维立西呱（10 mg/d）vs. 安慰剂	HR=1.06，95%CI为0.48～2.35[17]	[17，23]
	维立西呱（10 mg/d）vs. ARB	HR=1.17，95%CI为0.52～2.63[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. ACEI	HR=1.66，95%CI为0.68～4.05[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. ARNI	HR=1.46，95%CI为0.65～3.31[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. β受体阻滞剂	HR=1.38，95%CI为0.50～3.81[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. MRA	HR=1.24，95%CI为0.54～2.82[17]	[17]
	维立西呱（10 mg/d）vs. 维立西呱（15 mg/d）	HR=1.29，95%CI为0.54～3.11[17]	[17]
心血管死亡率	维立西呱 vs. 安慰剂	RR=1.22，95%CI为0.16～9.19，P=0.85[19]	[19]

2.3.4　HFrEF合并CKD患者有效性评价

共有1篇文献[20]报道了该患者人群的有效性。结果显示，相比于NEUi，维立西呱有降低患者心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险的趋势；相比于其他阳性对照药，维立西呱虽可影响患者心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险，但差异均无统计学意义（P>0.05），具体见表6。

表6　维立西呱治疗HFrEF合并CKD患者的有效性评价（心血管死亡和因HF住院的复合终点事件的发生风险）

干预措施 vs. 对照措施	效应量及95%CI
维立西呱 vs. SGLT2i	HR=1.10，95%CI为0.96～1.40
维立西呱 vs. ARNI	HR=1.10，95%CI为0.95～1.40
维立西呱 vs. 伊伐布雷定	HR=1.10，95%CI为0.88～1.40
维立西呱 vs. NEUi	HR=0.90，95%CI为0.80～1.00
维立西呱 vs. Omecamtiv mecarbil	HR=0.91，95%CI为0.78～1.10

2.4　安全性评价

共有4篇文献[10,16,24－25]报道了维立西呱的安全性。结果显示，相比于安慰剂，维立西呱不会增加药物相关不良反应发生率（$P>0.05$），具体见表7。

表7　维立西呱的安全性评价结果

研究对象	安全性指标	干预措施 vs. 对照措施	效应量及95%CI	报道相关指标的文献
HF患者	药物不良反应发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	RR=1.00，95%CI为0.97～1.03，$P=0.97$[16]	[16,24]
	SAE发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	OR=0.92，95%CI为0.82～1.02，$P=0.12$[24]	[16,24－25]
	急性肾功能损伤发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	差异无统计学意义[25]	[25]
	症状性低血压发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	差异无统计学意义[25]	[25]
HFrEF患者	药物不良反应发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	RR=1.00，95%CI为0.98～1.03，$P=0.81$[16]	[16]
	因药物不良反应而停药发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	HR=1.03，95%CI为0.86～1.29，$P>0.05$[10]	[10]
HFpEF患者	药物不良反应发生率	维立西呱 vs. 安慰剂	RR=0.98，95%CI为0.90～1.06，$P=0.57$[16]	[16]

2.5　药物经济学评价

纳入研究的5篇药物经济学文献[26－30]均是基于VICTORIA临床试验结果数据，即基于病情恶化的HF者，但以不同的研究视角、采用不同的研究方法进行研究，其中3篇[26,28,30]采用Markov模型。

黎风等[26]从我国卫生体系角度出发进行研究，结果显示，维立西呱联合常规治疗方案相较于常规治疗方案的增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为444 341.95元/质量调整生命年（quality-adjusted life year，QALY），高于该研究的意愿支付（willingness-to-pay，WTP）阈值（80 976元/QALY），即与常规治疗方案相比，HFrEF患者使用维立西呱联合常规治疗方案不具有经济性。

Alsumali等[27－28]分别从美国商业保险和医疗保险的角度，评估发生恶化的HFrEF患者在GDMT基础上加用维立西呱的经济性。结果显示，从商业保险的角度，假设参与商业保险的人数为1 000万例，维立西呱第1～3年的使用率分别为5%、10%、15%，则每个保险人每月的预算增加0.048、0.064、0.086美元，增加的费用主要是药品费用；从医疗保险的角度，维立西呱联合GDMT相较于GDMT的ICER为82 448美元/QALY，在WTP阈值为100 000美元/QALY时，该联合用药方案方具有经济性。2023年美国、中国的人均国内生产总值（gross domestic product，GDP）分别为81 600美元、89 400元，此研究中的ICER接近美国人均GDP，但远高于中国人均GDP的3倍，即该药在美国具有较好的经济性。

Chew等[29]根据是否将NT-proBNP纳入研究进行亚组分析。在纳入不同水平NT-proBNP的情况下，维立西呱相较于安慰剂的ICER为66 509美元/QALY，当WTP阈值为100 000美元/QALY时，维立西呱具有经济性的概率为86%；当WTP阈值为150 000美元/QALY时，该药具有经济性的概率为97%。去除NT-proBNP带来的异质性，ICER为124 512美元/QALY，在WTP阈值为100 000美元/QALY时，该药具有经济性的概率为52%；在WTP阈值为150 000美元/QALY时，该药具有经济性的概率为81%。综合美国人均GDP可知，不论是否将NT-proBNP水平纳入研究，该药在美国均具有经济性。

Yu等[30]通过案例分析发现，在中国HF患者中，维立西呱联合GDMT较GDMT的ICER为89 429美元/QALY，高于37 654.5美元/QALY的WTP阈值，即维立西呱不具经济性。但随着维立西呱成功准入2023年新版医保目录，中国HF患者的治疗负担有望进一步降低。

3　讨论

HF患者即使采用了GDMT方案（包括β受体阻滞剂、ACEI、ARB、MRA、ARNI），仍有可能多次出现恶化的HF事件（worsening heart failure events，WHFEs），如因HF意外住院或需要静脉利尿治疗。约30%的慢性HFrEF患者在诊断后的第1年内至少经历1次WHFEs[31]，并且每发生1次都会增加患者发生其他不良事件的风险[32]。

通过rHTA发现，维立西呱在有效性方面：（1）对于HF患者（不区分HFrEF和HFpEF），相比于安慰剂，维立西呱可显著改善患者EQ-5D指数和因HF住院发生率。（2）对于HFrEF患者，相比于SGLT2i，维立西呱可显著降低因HF住院发生率；相比于ACEI，维立西呱可显著降低心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险。（3）对于HFrEF合并CKD患者，相比于SGLT2i和ARNI，维立西呱可显著降低其心血管死亡或因HF住院的复合终点事件的发生风险。综合以上结果，对于HF患者，维立西呱（10 mg/d）具有一定的效果。维立西呱于2021年1月19日被美国FDA批准用于有症状的慢性HF和射血分数＜45%的成人，以降低有症状的慢性HF患者（患者因HF住院或需要门诊静脉注射利尿药治疗）的心血管死亡或因HF住院的发生风险，并于2022年5月在我国上市。2021欧洲心脏病学会心衰相关指南和2023欧洲心脏病学会心衰相关指南重点更新均表明，SGLT2i为HFrEF患者的一类推荐。Tromp等[10]发现，对于HFrEF患者的全因死亡率，ARNI/β受体阻滞剂/

MRA/维立西呱联合治疗方案相比于ARNI/β受体阻滞剂/MRA/SGLT2i治疗方案，差异无统计学意义（P=0.562）。Lam等[33]的研究结果提示，不同时间点使用维立西呱均可实现一致的获益。但有研究者通过亚组分析发现，维立西呱仅对NT-proBNP≤8 000 pg/mL的患者有益[34]。既往也有研究证实，HF患者NT-proBNP越高，预后越差[35]。这可能是因为进行常规治疗后仍保持高NT-proBNP水平的患者已进展至疾病的终末期，对cGMP反应减弱。因此，建议临床应在HF恶化患者的早期阶段进行积极干预。

安全性结果显示，相比于安慰剂，维立西呱的药物不良反应发生率、急性肾功能损伤发生率、症状性低血压发生率及因药物不良反应而停药发生率差异均无统计学意义。值得注意的是，临床应监测使用维立西呱的HF患者的血压。在肾功能方面，研究显示，维立西呱治疗可不考虑肾功能恶化[36]。

经济学结果显示，国内研究表明维立西呱具有较高的ICER，即不具有经济性。

本研究的局限性包括：rHTA一般仅对SR/Meta分析进行描述性研究，且涉及维立西呱的原始研究数量较少，因此结果具有一定的局限性。

综上所述，维立西呱治疗HF具有较好的有效性和安全性，可以作为HF恶化患者的治疗方案，但在中国人群中并不具有经济优势，后续仍需大规模的前瞻性试验验证。

参考文献

[1] GROENEWEGEN A，RUTTEN F H，MOSTERD A，et al. Epidemiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail，2020，22(8)：1342-1356.

[2] TROMP J，FERREIRA J P，JANWANISHSTAPORN S，et al. Heart failure around the world[J]. Eur J Heart Fail，2019，21(10)：1187-1196.

[3] SAVARESE G，BECHER P M，LUND L H，et al. Global burden of heart failure：a comprehensive and updated review of epidemiology[J]. Cardiovasc Res，2023，118(17)：3272-3287.

[4] SANDNER P，STASCH J P. Anti-fibrotic effects of soluble guanylate cyclase stimulators and activators：a review of the preclinical evidence[J]. Respir Med，2017，122：S1-S9.

[5] RAPÔSO C，LUNA R L，NUNES A K，et al. Role of iNOS-NO-cGMP signaling in modulation of inflammatory and myelination processes[J]. Brain Res Bull，2014，104：60-73.

[6] ARMSTRONG P W，PIESKE B，ANSTROM K J，et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. N Engl J Med，2020，382(20)：1883-1893.

[7] GHEORGHIADE M，GREENE S J，BUTLER J，et al. Effect of vericiguat，a soluble guanylate cyclase stimulator，on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction：the SOCRATES-REDUCED randomized trial[J]. JAMA，2015，314(21)：2251-62.

[8] PIESKE B，MAGGIONI A P，LAM C S P，et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction：results of the soluble guanylate cyclase stimulator in heart failure patients with preserved EF（SOCRATES-PRESERVED）study[J]. Eur Heart J，2017，38(15)：1119-1127.

[9] ARMSTRONG P W，LAM C S P，ANSTROM K J，et al. Effect of vericiguat vs. placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction：the VITALITY-HFpEF randomized clinical trial[J]. JAMA，2020，324(15)：1512-1521.

[10] TROMP J，OUWERKERK W，VAN VELDHUISEN D J，et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmacological treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. JACC Heart Fail，2022，10(2)：73-84.

[11] PAGNESI M，BALDETTI L，AIMO A，et al. Prognostic benefit of new drugs for HFrEF：a systematic review and network meta-analysis[J]. J Clin Med，2022，11(2)：348.

[12] INAHTA. INAHTA HTA checklist English[EB/OL]. [2023-10-05]. http://www.inata.org/wpcontent/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_English.pdf.

[13] SHEA B J，REEVES B C，WELLS G，et al. AMSTAR 2：a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions，or both[J]. BMJ，2017，358：j4008.

[14] HUTTON B，CATALÁ -LÓPEZ F，MOHER D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis：PRISMA-NMA[J]. Med Clin，2016，147(6)：262-266.

[15] HUSEREAU D，DRUMMOND M，AUGUSTOVSKI F，et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022（CHEERS 2022）statement：updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. J Manag Care Spec Pharm，2022，28(2)：146-155.

[16] ZHENG X Y，ZHENG W J，XIONG B，et al. The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure[J]. Medicine，2018，97(41)：e12709.

[17] LIN Y W，WU M S，LIAO B H，et al. Comparison of pharmacological treatment effects on long-time outcomes in heart failure with preserved ejection fraction：a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol，2021，12：707777.

[18] LI Q, LI Z Q, LI T T, et al. Efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. Die Pharm, 2021, 76(10): 488-493.

[19] MA J H, GUO S, JIANG H, et al. Efficacy and safety of vericiguat in heart failure: a meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2023, 51(3): 3000605231159333.

[20] AMERI P, DE MARZO V, ZOCCAI G B, et al. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2022, 8(8): 768-776.

[21] DE MARZO V, SAVARESE G, TRICARICO L, et al. Network meta-analysis of medical therapy efficacy in more than 90 000 patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. J Intern Med, 2022, 292(2): 333-349.

[22] AIMO A, PATERAS K, STAMATELOPOULOS K, et al. Relative efficacy of sacubitril-valsartan, vericiguat, and SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review and network meta-analysis [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(5): 1067-1076.

[23] ULLAH W, MUKHTAR M, AL-MUKHTAR A, et al. Safety and efficacy of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Cardiol, 2020, 12(10): 501-512.

[24] MA G F, PAN Y F, QU C Y, et al. The efficacy of vericiguat for heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine, 2023, 102(21): e33807.

[25] 贾晓艳,安晋阳,彭可玲,等. 可溶性鸟苷酸环化酶激动剂治疗心力衰竭疗效和安全性的网状Meta分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(1): 48-57.
JIA X Y, AN J Y, PENG K L, et al. Efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in treatment of heart failure: a network meta-analysis[J]. Chin J N Drugs Clin Remedies, 2023, 42(1): 48-57.

[26] 黎风,何梅,母立峰,等. 维立西呱治疗射血分数降低的心力衰竭的药物经济学研究[J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1869-1873.
LI F, HE M, MU L F, et al. Study on pharmacoeconomic evaluation of vericiguat in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction[J]. China Pharm, 2023, 34(15): 1869-1873.

[27] ALSUMALI A, LAUTSCH D, LIU R Z, et al. Budget impact analysis of vericiguat for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction following a worsening event[J]. Adv Ther, 2021, 38(5): 2631-2643.

[28] ALSUMALI A, DJATCHE L M, BRIGGS A, et al. Cost effectiveness of vericiguat for the treatment of chronic heart failure with reduced ejection fraction following a worsening heart failure event from a US medicare perspective[J]. Pharmacoeconomics, 2021, 39(11): 1343-1354.

[29] CHEW D S, LI Y, BIGELOW R, et al. Cost-effectiveness of vericiguat in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the VICTORIA randomized clinical trial [J]. Circulation, 2023, 148(14): 1087-1098.

[30] YU X, HAO Y, ZHU Z, et al. Vericiguat for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction following a worsening heart failure event: a cost-effectiveness analysis from the perspective of Chinese healthcare providers [J]. Clin Drug Investig, 2023, 43(4): 241-250.

[31] BUTLER J, DJATCHE L M, SAWHNEY B, et al. Clinical and economic burden of chronic heart failure and reduced ejection fraction following a worsening heart failure event [J]. Adv Ther, 2020, 37(9): 4015-4032.

[32] BUTLER J, YANG M, MANZI M A, et al. Clinical course of patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(8): 935-944.

[33] LAM C S P, GICZEWSKA A, SLIWA K, et al. Clinical outcomes and response to vericiguat according to index heart failure event: insights from the VICTORIA trial[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(6): 706-712.

[34] EZEKOWITZ J A, O'CONNOR C M, TROUGHTON R W, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and clinical outcomes: vericiguat heart failure with reduced ejection fraction study[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(11): 931-939.

[35] ZILE M R, CLAGGETT B L, PRESCOTT M F, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(22): 2425-2436.

[36] VOORS A A, MULDER H, REYES E, et al. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (vericiguat global study in subjects with HFrEF) trial[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(8): 1313-1321.

(收稿日期:2023-11-28 修回日期:2024-03-29)
(编辑:刘明伟)