

# 度拉糖肽治疗2型糖尿病的快速卫生技术评估

姚 媛, 苏芬丽, 孙 旭, 冯时茵, 熊 芬, 蔡庆群

广州中医药大学第一附属医院药学部 (广州 510400)

**【摘要】目的** 对度拉糖肽治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 为临床治疗提供循证证据。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、SinoMed 数据库及相关卫生技术评估 (HTA) 网站、数据库, 搜集度拉糖肽治疗 T2DM 的高质量临床证据、药物经济学评价文献, 检索时限均从建库至 2023 年 3 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的质量后, 对结果进行定性描述与分析。**结果** 共纳入 22 篇文献, 其中 HTA 报告 1 篇, 系统评价 /Meta 分析 13 篇, 药物经济学研究 8 篇。有效性方面, 度拉糖肽能有效降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白和空腹血糖水平, 提高糖化血红蛋白达标率, 对体重影响优于磺脲类药物和胰岛素。安全性方面, 度拉糖肽导致低血糖及胰腺炎发生风险较低, 但胃肠道不良反应发生率明显增加, 能降低心血管不良事件及卒中发生, 无心脑血管不良影响。经济学研究显示, 国内外研究提示度拉糖肽具有一定的成本 - 效用优势, 但目前国内经济学研究数据有限。**结论** 度拉糖肽治疗 T2DM 具有一定的有效性和安全性, 需进一步开展该药在国内的经济学评价以评估其经济性。

**【关键词】** 度拉糖肽; 2 型糖尿病; 快速卫生技术评估

## Rapid health technology assessment of dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Yuan YAO, Fen-Li SU, Xu SUN, Shi-Yin FENG, Fen XIONG, Qing-Qun CAI

*Department of Pharmacy, The First Clinical School of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510400, China*

*Corresponding author: Yuan YAO, Email: flyaoyuan@qq.com*

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and economics of dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) by rapid health technology assessment, and to provide the evidence-based medical evidence to clinic. **Methods** PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, WanFang Data, VIP and the related health technology assessment (HTA) websites and databases were electronically searched to collect high-quality clinical evidence and pharmacoeconomics evaluation literature of dulaglutide in the treatment of T2DM from their inception dates to March 31st, 2023. Two reviewers independently screened literature, extracted data, accessed the quality of included studies and qualitatively described and analyzed the results. **Results** A total of 22 studies were included, including 1 HTA report, 13 systematic review/Meta-analyses and 8 pharmacoeconomics researches. The result of efficacy

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202308012

基金项目: 广东省医院药学研究基金项目 (2019A26)

通信作者: 姚媛, 硕士, 主管中药师, Email: flyaoyuan@qq.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

showed that dulaglutide could lower the level of HbA1c and fasting blood glucose, and improve the success rate of HbA1c in patients with T2DM, had a better impact on body weight than sulfonylureas and insulin. In terms of safety, the risk of hypoglycemia and pancreatitis caused by dulaglutide was low, but the incidence of gastrointestinal adverse reactions was significantly increased, it could reduce the incidence of cardiovascular adverse events and strokes, and had no cardiovascular or cerebrovascular adverse effects. The economic evaluation results showed that dulaglutide was a cost-effective treatment, but the research of cost-effectiveness analysis of dulaglutide was limited in China. **Conclusion** Dulaglutide has been shown to be effective and safe in the treatment of T2DM. It's necessary to carry out the economics research of dulaglutide in China.

**【Keywords】** Dulaglutide; Type 2 diabetes mellitus; Rapid health technology assessment

我国糖尿病患病率逐年上升, 根据最新的流行病学调查显示, 我国 18 岁及以上人群糖尿病患病率为 11.2%, 肥胖和超重人群患病率显著增加, 2017 年身体质量指数 (BMI)  $< 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  者糖尿病患病率为 13.8%, BMI  $> 30 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  者糖尿病患病率为 20.1%<sup>[1-3]</sup>。随着 2 型糖尿病 (T2DM) 防治理念认识不断深化, 近几年胰升血糖素样肽 1 受体激动剂 (GLP-1RA) 已得到国内外糖尿病相关治疗指南的进一步肯定。《中国 2 型糖尿病防治指南》(2020 年版)<sup>[4]</sup> 推荐: 经二甲双胍治疗后糖化血红蛋白 (HbA1c) 不达标的, 或合并动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 或有 ASCVD 高危因素的, 可考虑 GLP-1RA 联合二甲双胍治疗。度拉糖肽作为新一代 GLP-1RA, 2019 年在我国上市, 其半衰期可达 4.5~4.7 d, 因此 1 周只需注射一次, 可极大地提高患者依从性。虽然度拉糖肽使用方便, 但在我国已上市的同类药物中, 其价格并无优势, 且在我国应用时间较短, 目前仍需要对其有效性、安全性及经济性进行全面评估。快速卫生技术评估 (rHTA) 是一种在短时间内合成证据的循证医学方法, 可为临床决策者提供决策依据<sup>[5]</sup>。本研究采用 rHTA 方法, 对度拉糖肽的有效性、安全性及经济性进行评估, 以期为临床药物选择及医疗机构药物遴选提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①研究对象为符合 T2DM 诊断的患者; ②干预措施为度拉糖肽单独使用或联合其他常规药物, 用法用量不限; ③对照措施为其他

降糖药、安慰剂或联合其他常规药物, 用法用量不限; ④结局指标至少含下列指标中的一项: 有效性指标包括 HbA1c、HbA1c ( $< 6.5\%$  或  $7\%$ ) 达标率、空腹血糖、体重; 安全性指标包括低血糖发生率、胃肠道不良反应发生率、胰腺炎发生率以及对心脑血管的影响; 经济学指标包括增量成本-效用比 (ICUR)、增量成本-效果比 (ICER); ⑤研究类型包括卫生技术评估 (HTA) 报告、系统评价 /Meta 分析、药物经济学研究。

排除标准: ①研究对象或研究类型不符; ②重复发表的文献; ③数据不全或无法获取全文。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、CNKI、WanFang Data、VIP、SinoMed 数据库及国际技术评估协会 (ISTAHC)、国际卫生技术评估网络 (INAHTA)、卫生技术评估国际 (HTAi) 等相关卫生技术评估网站, 搜集度拉糖肽治疗 T2DM 的 HTA 报告、系统评价 /Meta 分析和药物经济学研究。英文检索词包括: dulaglutide、diabetes、type 2、meta-analysis、cost and cost analysis 等; 中文检索词包括: 度拉糖肽、2 型糖尿病、荟萃分析、经济学等。检索时限均从建库到 2023 年 3 月 31 日。以 PubMed 数据库为例, 具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如遇分歧通过讨论或参考第 3 位研究者意见决定。资料提取的内容包括: ①纳入研究的基本信息; ②研究对象的基本特征; ③干预措施; ④文献质量评价的关键要素; ⑤所关注的结局指标和结果测量数据。

#1 Meta-analysis[Publication Type]  
 #2 Review[Publication Type]  
 #3 Meta analysis[Title/Abstract]  
 #4 Search\*[Title/Abstract]  
 #5 Meta analysis[MeSH Terms]  
 #6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5  
 #7 Diabetes Mellitus, Noninsulin-Dependent OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent OR Diabetes Mellitus, Non-Insulin-Dependent OR Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type II OR NIDDM OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent OR Type 2 Diabetes Mellitus OR Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus OR Noninsulin Dependent Diabetes Mellitus OR Maturity-Onset Diabetes OR Diabetes, Maturity-Onset OR Maturity Onset Diabetes OR Type 2 Diabetes OR Diabetes, Type 2 OR Diabetes Mellitus, Adult-Onset OR Adult-Onset Diabetes Mellitus OR Diabetes Mellitus, Type 2  
 #8 LY 2189265 OR LY-2189265 OR LY2189265 OR Trulicity OR Dulaglutide  
 #9 #6 AND #7 AND #8

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy of PubMed

### 1.4 文献质量评价与证据合成

由 2 名研究者独立评价纳入研究的质量。系统评价 /Meta 分析采用 AMSTAR II 量表<sup>[6]</sup> 进行评价；HTA 报告采用 INAHTA 制定的 HTA checklist<sup>[7]</sup> 进行评价；药物经济学研究采用 CHEERS 量表<sup>[8]</sup> 进行评价。对于纳入的 HTA 报告、系统评价 /Meta 分析及药物经济学研究，根据研究类型，采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总及总结。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得 650 篇文献，经逐层筛选，最终纳入 22 篇文献，其中 HTA 报告 1 篇<sup>[9]</sup>，系统评价 /Meta 分析 13 篇<sup>[10-22]</sup>，药物经济学评价 8 篇<sup>[23-30]</sup>。文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

纳入的 1 篇 HTA 报告由德国健康治疗质量效益研究所 (IQWiG) 完成，发表年份为 2015 年，见表 1；该篇 HTA 报告质量良好，见表 2。纳入

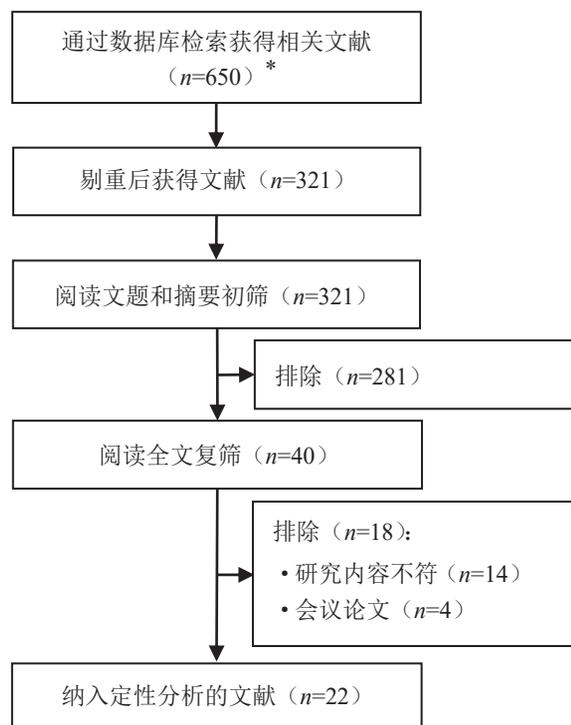


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：\*所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=291)、Embase (n=297)、The Cochrane Library (n=28)、CNKI (n=24)、WanFang Data (n=8)、VIP (n=1)、ISTAHC (n=0)、INAHTA (n=1)、HTAi (n=0)

的系统评价 /Meta 分析的基本特征和质量评价结果见表 3 和表 4，13 篇系统评价 /Meta 分析总体质量偏低。8 篇药物经济学研究的基本特征见表 5，使用 CHEERS 清单进行质量评价，显示总体研究质量尚可，见表 6。

### 2.3 有效性评价

#### 2.3.1 HbA1c

共纳入 12 篇系统评价 /Meta 分析<sup>[10-21]</sup>。度拉糖肽能显著降低 HbA1c 水平，优于安慰剂、二甲双胍、基础胰岛素、艾塞那肽，差异有统计学意义 (P < 0.05)<sup>[10-16,18]</sup>。由于纳入的研究类型不同，度拉糖肽与利拉鲁肽比较降低 HbA1c 效果时，出现结果不一致的情况，如 Zhang 等<sup>[11]</sup> 纳入 RCT 研究进行定量分析，结果提示度拉糖肽与利拉鲁肽之间差异无统计学意义；而在 2 篇主要纳入真实世界研究的系统评价 /Meta 分析<sup>[13-14]</sup> 中，则提示无论在治疗 3~6 个月或在治疗 12 个月，与利拉鲁肽相比，度拉糖肽明显降低 HbA1c 水平，差异有统计学意义 [治疗 3~6 个月：WMD=-0.19%，95%CI (-0.31%，-0.06%)，

表1 纳入HTA报告的基本特征

Table 1. General characteristics of HTA report

纳入研究	国家	研究对象	干预措施 vs. 对照措施	纳入研究	患者例数	结局指标
IQWiG 2015 <sup>[9]</sup>	德国	T2DM	度拉糖肽+二甲双胍 vs. 二甲双胍+格列美脲/格列吡嗪	2	2 251	①②③④
			度拉糖肽+赖脯胰岛素 ± 二甲双胍 vs. 甘精胰岛素+赖脯胰岛素 ± 二甲双胍	1	884	①②③④

注：结局指标：①体重；②低血糖发生率；③胃肠道不良反应发生率；④胰腺炎发生率

表2 纳入HTA报告的质量评价

Table 2. Quality evaluation results of HTA report

纳入研究	评价条目																		
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	
IQWiG 2015 <sup>[9]</sup>	是	是	是	否	否	是	是	是	是	部分	部分	是	是	是	是	是	是	是	是

注：①是否注明联系方式，以便索取更多信息；②参与人员的岗位信息；③相关利益声明；④本报告的外部同行评审声明；⑤是否提供了非专业人员能懂的摘要；⑥提供的参考是否能解决政策问题；⑦提供的参考是否能解决所涉及的研究问题；⑧具体评估范围；⑨卫生技术摘要；⑩使用哪些数据源；⑪是否有基于选择的数据和信息做出的评估和分析信息；⑫法律影响；⑬经济学分析；⑭伦理学影响；⑮社会影响；⑯是否能更深一层考虑（利益相关者、患者、消费者）；⑰评估结果讨论；⑱明确评估结论；⑲对未来的决策建议

表3 纳入系统评价/Meta分析的基本特征

Table 3. General characteristics of systematic review/Meta-analysis

纳入研究	纳入研究	分析类型	纳入研究总数	研究对象	患者例数	干预措施	对照措施	结局指标
Xu 2021 <sup>[10]</sup>	RCT	SR/Meta	5	T2DM	3 383	度拉糖肽0.75 mg 或1.5 mg	甘精胰岛素	①③⑤⑥⑧
Zhang 2016 <sup>[11]</sup>	RCT	SR/Meta	12	T2DM	7 441	度拉糖肽	安慰剂/二甲双胍/利拉鲁肽	①②③④⑥⑦⑧
Qie 2020 <sup>[12]</sup>	RCT	SR/Meta	21	T2DM	20 367	度拉糖肽0.75 mg 或1.5 mg	安慰剂/其他降糖药	①②③④⑥
Morieri 2020 <sup>[13]</sup>	观察性研究	SR/Meta	149	T2DM	-	度拉糖肽	利拉鲁肽/艾塞那肽	①③
Chang 2020 <sup>[14]</sup>	RCT和观察性研究	SR/Meta	3	T2DM	5 817	度拉糖肽	利拉鲁肽	①③⑤
Karagiannis 2015 <sup>[15]</sup>	RCT	SR/Meta	33	T2DM	16 003	度拉糖肽 阿必鲁肽 艾塞那肽周制剂	安慰剂	①③④⑤⑥
Singh 2017 <sup>[16]</sup>	RCT	SR/Meta	11	T2DM	-	GLP-1RA（包含度拉糖肽）	甘精胰岛素	①③
Ferdinand 2016 <sup>[17]</sup>	RCT	SR/Meta	9	T2DM	6 010	度拉糖肽	安慰剂/其他降糖药	⑤
Yu 2023 <sup>[18]</sup>	RCT和观察性研究	SR/Meta	5	T2DM	52 344	度拉糖肽0.75 mg 或1.5 mg	一线降糖药物（格列美脲、利拉鲁肽及甘精胰岛素）	①③④⑤
Jiang 2021 <sup>[19]</sup>	RCT	网状Meta	54	T2DM	23 209	6种GLP-1RA（包含度拉糖肽）	安慰剂/其他降糖药物	①
Zaccard 2016 <sup>[20]</sup>	RCT	网状Meta	35	T2DM	21 126	GLP-1RA的周制剂（包含度拉糖肽）	安慰剂/其他降糖药物	①③④⑥⑦

续表3

纳入研究	纳入研究	分析类型	纳入研究总数	研究对象	患者例数	干预措施	对照措施	结局指标
Ferdinand 2020 <sup>[21]</sup>	RCT	网状Meta	453	T2DM	320 474	多种降糖药物 (包含度拉糖肽)	安慰剂/其他降糖药物	①⑤
Osamah 2020 <sup>[22]</sup>	RCT	网状Meta	79	T2DM	56 004	7种GLP-1RA (包含度拉糖肽)	安慰剂	⑤

注: SR/Meta: 系统评价/Meta分析; RCT: 随机对照试验; 结局指标: ①HbA1c; ②HbA1c达标率; ③体重; ④空腹血糖; ⑤对心脑血管影响; ⑥低血糖发生率; ⑦胃肠道不良反应发生率; ⑧胰腺炎发生率

表4 纳入系统评价/Meta 分析的质量评价

Table 4. Quality evaluation results of systematic review/Meta-analysis

纳入研究	评价条目																质量等级
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	
Xu 2021 <sup>[10]</sup>	是	部分是	是	部分是	是	是	是	部分是	部分是	否	是	否	是	否	是	是	中
Zhang 2016 <sup>[11]</sup>	是	否	否	部分是	是	是	部分是	部分是	是	是	是	否	是	否	是	是	低
Qie 2020 <sup>[12]</sup>	是	部分是	否	部分是	是	是	否	否	否	否	是	是	是	是	是	是	低
Morieri 2020 <sup>[13]</sup>	是	否	是	部分是	是	是	否	否	否	是	是	是	是	是	否	是	极低
Chang 2020 <sup>[14]</sup>	是	否	否	是	是	是	否	否	否	否	否	是	否	是	否	是	极低
Karagiannis 2015 <sup>[15]</sup>	是	否	是	否	是	是	是	是	是	否	是	否	否	是	否	是	中
Singh 2017 <sup>[16]</sup>	是	部分是	是	是	是	是	部分是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Ferdinand 2016 <sup>[17]</sup>	是	部分是	否	部分是	是	是	否	是	否	否	是	否	否	否	否	是	极低
Yu 2023 <sup>[18]</sup>	是	否	否	是	是	是	否	是	是	否	是	否	否	是	是	否	低
Jiang 2021 <sup>[19]</sup>	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Zaccard 2016 <sup>[20]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	低
Ferdinand 2020 <sup>[21]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	部分是	是	否	是	否	是	是	是	是	中
Osamah 2020 <sup>[22]</sup>	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低

注: ①研究问题和纳入标准是否包括了PICO? ②是否在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法? 对于与研究方案不一致处是否进行说明? ③是否说明纳入研究的类型? ④是否采用了全面的检索策略? ⑤是否采用双人重复式文献选择? ⑥是否采用双人重复式数据提取? ⑦是否提供了排除文献清单并说明其原因? ⑧是否详细描述了纳入的研究? ⑨是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险? ⑩报告纳入各项研究的资助来源? ⑪如进行了Meta分析, 是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析? ⑫如进行了Meta分析, 是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响? ⑬讨论每项研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险? ⑭是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论? ⑮是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响? ⑯是否报告了所有潜在利益冲突的来源?

表5 纳入药物经济学研究的基本特征

Table 5. General characteristics of pharmacoeconomic researches

纳入研究	国家	研究方法	研究视角	研究模型	时限	研究对象	干预措施 vs. 对照措施
Basson 2018 <sup>[23]</sup>	法国	成本-效用分析	医疗保障支付方	IMS Core 糖尿病模型	40年	T2DM	度拉糖肽1.5 mg vs. 艾塞那肽周制剂
Ishii 2018 <sup>[24]</sup>	日本	成本-效用分析	国家卫生保健	IMS Core 糖尿病模型	50年	T2DM	度拉糖肽0.75 mg vs. 甘精胰岛素
Dilla 2017 <sup>[25]</sup>	西班牙	成本-效用分析	国家健康体系	IMS Core 糖尿病模型	40年	T2DM且 BMI ≥ 30 kg · m <sup>-2</sup>	度拉糖肽1.5 mg vs. 利拉鲁肽1.8 mg
Lasalvia 2017 <sup>[26]</sup>	哥伦比亚	成本-效用分析	医疗支付方	马尔科夫模型	5年	T2DM	度拉糖肽 vs. 甘精胰岛素 vs. 利拉鲁肽
Pollock 2019 <sup>[27]</sup>	加拿大	成本-效用分析	医疗支付方	离散事件模拟模型	40年	T2DM	度拉糖肽 vs. 甘精胰岛素
Hu 2022 <sup>[28]</sup>	中国	成本-效用分析	医疗机构	英国前瞻性糖尿病研究结果模型	40年	T2DM	度拉糖肽 vs. 索马鲁肽 vs. 艾塞那肽周制剂
Su 2023 <sup>[29]</sup>	中国	成本-效果分析	医疗机构	-	-	T2DM	度拉糖肽 vs. 利拉鲁肽
Ekhlasli 2022 <sup>[30]</sup>	伊朗	成本-效用分析	国家卫生体系	马尔科夫模型	10年	T2DM	度拉糖肽 vs. 利拉鲁肽

表6 纳入药物的经济学研究的质量评价

Table 6. Quality evaluation results of economic researches

纳入研究	评价条目																							
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	⑰	⑱	⑲	⑳	㉑	㉒	㉓	㉔
Basson 2018 <sup>[23]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	否
Ishii 2018 <sup>[24]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否
Dilla 2017 <sup>[25]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否
Lasalvia 2017 <sup>[26]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	否	是	否	是	是	是
Pollock 2019 <sup>[27]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是
Hu 2022 <sup>[28]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是
Su 2023 <sup>[29]</sup>	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	否	否	否	否	否	是	是	否	否	否	否	是	是
Ekhlesi 2022 <sup>[30]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是

注：①题目；②摘要；③背景和目的；④目标人群和亚组；⑤研究背景和地点；⑥研究角度；⑦比较对象；⑧时间范围；⑨贴现率；⑩健康结果的选择；⑪效果的测量；⑫基于偏好的结果测量和评价；⑬资源和成本的估计；⑭货币、价格日期和转换；⑮模型选择；⑯假设；⑰分析方法；⑱研究参数；⑲增量成本和结果；⑳不确定性分析；㉑异质性分析；㉒研究发现、局限性、适用性及现有情况描述；㉓资金来源；㉔利益冲突

$P < 0.05$ ；治疗12个月后：WMD=-0.22%，95%CI (-0.11%，-0.32%)， $P < 0.000 1$ ]。2篇网状Meta分析<sup>[19-20]</sup>结果提示度拉糖肽对HbA1c的控制优于目前多数GLP-1RA，仅次于利拉鲁肽；而1篇网状Meta分析<sup>[21]</sup>的结果提示，度拉糖肽降低HbA1c的效果略逊于司美格鲁肽皮下注射剂和利拉鲁肽，优于胰岛素类、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制药、二肽基肽酶IV抑制药及α-糖苷酶抑制药等。

2.3.2 HbA1c达标率

共纳入2篇系统评价/Meta分析<sup>[11-12]</sup>，结果均显示该药能够提高HbA1c达标率。其中度拉糖肽单药治疗或是联合其他降糖药治疗时，达到HbA1c < 7.0%和HbA1c < 6.5%的患者比例，均高于安慰剂及其他降糖药物，单药治疗时与对照组相比RR值分别为2.24[95%CI (1.65, 3.03)]和2.26[95%CI (1.56, 3.28)]；联合其他降糖药时，相对对照组RR值分别为1.36[95%CI (1.21, 1.53)]和1.47[95%CI (1.19, 1.81)]。而1篇文献<sup>[12]</sup>研究经度拉糖肽和对照组治疗后HbA1c < 7.0%的达标率，提示度拉糖肽0.75 mg与1.5 mg分别比对照组提高了24%及66%，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3.3 空腹血糖

共纳入5篇系统评价/Meta分析<sup>[11-12,15,18,20]</sup>。其中，4篇系统评价/Meta分析<sup>[11-12,15,18]</sup>均提示度拉糖肽对比安慰剂，能够有效降低空腹血糖，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )；而与二甲双胍、利拉鲁肽、艾塞那肽的疗效相当，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。1篇网状Meta分析<sup>[20]</sup>对

GLP-1RA的周制剂降低空腹血糖的效果进行排序，由高到低依次为：艾塞那肽周制剂[WMD=-2.2 mmol·L<sup>-1</sup>，95%CI (-2.6 mmol·L<sup>-1</sup>，-1.8 mmol·L<sup>-1</sup>)]、度拉糖肽1.5 mg[WMD=-2.2 mmol·L<sup>-1</sup>，95%CI (-2.6 mmol·L<sup>-1</sup>，-1.7 mmol·L<sup>-1</sup>)]、他司鲁肽20 mg[WMD=-1.9 mmol·L<sup>-1</sup>，95%CI (-2.3 mmol·L<sup>-1</sup>，-1.5 mmol·L<sup>-1</sup>)]、度拉糖肽0.75 mg[WMD=-1.7 mmol·L<sup>-1</sup>，95%CI (-2.1 mmol·L<sup>-1</sup>，-1.3 mmol·L<sup>-1</sup>)]、他司鲁肽10 mg[WMD=-1.6 mmol·L<sup>-1</sup>，95%CI (-2.1 mmol·L<sup>-1</sup>，-1.2 mmol·L<sup>-1</sup>)]、阿必鲁肽[WMD=-1.5 mmol·L<sup>-1</sup>，95%CI (-1.9 mmol·L<sup>-1</sup>，-1.1 mmol·L<sup>-1</sup>)]。

2.3.4 体重

HTA报告<sup>[9]</sup>显示，以二甲双胍为治疗基础时，度拉糖肽与格列美脲比较可明显降低体重[WMD=-3.17 kg，95%CI (-4.09 kg，-2.25 kg)]， $P < 0.001$ ；以赖脯胰岛素单用或联用二甲双胍为治疗基础时，度拉糖肽与甘精胰岛素对体重影响差异有统计学意义[WMD=-3.31 kg，95%CI (-4.17 kg，-2.45 kg)]， $P < 0.001$ 。

另外，纳入9篇系统评价/Meta分析<sup>[10-16,18,20]</sup>，结果提示：度拉糖肽单药治疗，对体重的影响与安慰剂相当<sup>[11-12,15,20]</sup>；与甘精胰岛素相比，能够显著降低体重( $P < 0.05$ )<sup>[10-11,16]</sup>；在纳入真实世界研究的系统评价/Meta分析中，度拉糖肽与利拉鲁肽的减重效果差异无统计学意义<sup>[13-14]</sup>。而在亚洲人群中，与格列美脲、利拉鲁肽等一线降糖药物比较<sup>[18]</sup>，度拉糖肽0.75 mg或1.5 mg的减

重效果明显 [WMD=-1.43 kg, 95%CI (-2.38 kg, -0.48 kg),  $P=0.003$ ; WMD=-2.12 kg, 95%CI (2.71 kg, 1.53 kg),  $P < 0.000 1$ ]。

## 2.4 安全性评价

### 2.4.1 低血糖发生率

HTA 报告<sup>[9]</sup>显示,以二甲双胍为治疗基础时,度拉糖肽与格列美脲致严重低血糖发生率的差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),但度拉糖肽致症状性低血糖发生率显著低于格列美脲 [RR=0.18, 95%CI (0.06, 0.51),  $P=0.001$ ];以赖脯胰岛素单用或联用二甲双胍为治疗基础时,度拉糖肽与甘精胰岛素导致严重低血糖及症状性低血糖发生率的差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。

另外,纳入 5 篇系统评价/ Meta 分析<sup>[10-12,15,20]</sup>,均报道了低血糖发生率,无严重低血糖事件。相比于安慰剂或其他降糖药物,度拉糖肽可降低低血糖发生率,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。同时,与艾塞那肽及他司鲁肽相比,度拉糖肽可降低低血糖发生率<sup>[20]</sup>。在亚洲人群中,度拉糖肽 0.75 mg 及 1.5 mg 的低血糖发生率较一线降糖药物高 [RR=0.35, 95%CI (0.16, 0.75); RR=0.35, 95%CI (0.18, 0.67)]<sup>[18]</sup>。

### 2.4.2 胃肠道不良反应

HTA 报告<sup>[9]</sup>显示,度拉糖肽致恶心、呕吐、腹泻的发生率高于格列美脲 ( $P < 0.05$ );65 岁以下人群中,度拉糖肽导致恶心、呕吐、腹泻发生率高于甘精胰岛素,对于所有入组人群中,度拉糖肽引起食欲不振的发生率也明显高于甘精胰岛素 ( $P < 0.05$ )。

另外,纳入 2 篇系统评价/ Meta 分析<sup>[11,20]</sup>。1 篇系统评价/ Meta 分析<sup>[11]</sup>的结果显示,度拉糖肽单药治疗或联合治疗,胃肠道不良反应发生率高于安慰剂或甘精胰岛素等其他降糖药;1 篇网状 Meta 分析<sup>[20]</sup>间接比较 GLP-1RA 呕吐发生率:阿必鲁肽 [OR=1.43, 95%CI (1.02, 2.01)] < 艾塞那肽周制剂 [OR=2.38, 95%CI (1.59, 3.54)] < 度拉糖肽 0.75 mg [OR=2.44, 95%CI (1.62, 3.66)] < 度拉糖肽 1.5 mg [OR=4.35, 95%CI (2.93, 6.47)] < 他司鲁肽 10 mg [OR=6.19, 95%CI (4.20, 9.11)] < 他司鲁肽 20 mg [OR=8.32, 95%CI (5.74, 12.07)]。

### 2.4.3 胰腺炎

HTA 报告<sup>[9]</sup>显示,未发现胰腺炎病例。另有 2 篇系统评价/ Meta 分析<sup>[10-11]</sup>报告发生胰腺

炎病例,度拉糖肽组总共报告 4 例,对照组报告 4 例。

### 2.4.4 对心脑血管的影响

共纳入 7 篇系统评价/ Meta 分析<sup>[10,14-15,17-18,21-22]</sup>。与安慰剂、甘精胰岛素相比,度拉糖肽能轻微降低收缩压,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )<sup>[10,15,21]</sup>;而度拉糖肽与其他 GLP-1RA 在对收缩压、总胆固醇及 C-反应蛋白方面的影响差异无统计学意义<sup>[14,18]</sup>。1 篇文献<sup>[17]</sup>提示度拉糖肽未增加心脑血管事件发生风险,包括心血管死亡的复合终点、非致死性心肌梗死、不稳定心绞痛或心力衰竭住院率等。另 1 篇文献<sup>[22]</sup>则分析与安慰剂相比,度拉糖肽可显著降低心血管不良事件 [OR=0.88, 95%CI (0.78, 0.99)],1 篇网状 Meta 分析<sup>[20]</sup>提示度拉糖肽能降低卒中发生率 [OR=0.76, 95%CI (0.62, 0.94)]。

## 2.5 药物经济学评价

共纳入 8 篇经济学评价的文献<sup>[23-30]</sup>,除文献<sup>[29]</sup>采用成本-效果分析方法外,其他文献方法均采用成本-效用分析方法,对照措施包括其他 GLP-1RA 及甘精胰岛素,其中 1 项研究<sup>[26]</sup>同时比较了甘精胰岛素、利拉鲁肽。6 项研究<sup>[23,25-26,28-30]</sup>比较了度拉糖肽与其他 GLP-1RA 的经济学优势。度拉糖肽在治疗 T2DM 上,相比艾塞那肽周制剂和利拉鲁肽,具有绝对经济学优势<sup>[23,25-26,30]</sup>。而在我国,以二甲双胍治疗为基础,度拉糖肽短期使用的经济性略低于索马鲁肽,当经过 40 年模拟,意愿支付阈值在 31 510.57 美元/QALY 时,度拉糖肽相较于索马鲁肽具有明显的经济学优势<sup>[28]</sup>,较于艾塞那肽周制剂和利拉鲁肽则有绝对经济学优势<sup>[28]</sup>;在伊朗,治疗 24 周后比较,意愿支付阈值在 3 598.48 美元/QALY 时,度拉糖肽比利拉鲁肽更加经济<sup>[29]</sup>。

在不同的国家,度拉糖肽与甘精胰岛素的经济学研究结果差异较大。在哥伦比亚,度拉糖肽 1.5 mg 相比甘精胰岛素,不具成本-效用优势<sup>[26]</sup>;而在加拿大,度拉糖肽 1.5 mg 对比甘精胰岛素,ICER 为 52 580 加元/QALY,当意愿支付阈值为 50 000 加元/QALY 时才具临界成本-效用优势,而提高意愿支付阈值到 100 000 加元/QALY 时,具有较高的成本-效用优势<sup>[27]</sup>;而在日本,度拉糖肽低剂量 0.75 mg 与甘精胰岛素比较,度拉糖肽 ICER 为 416 280 日元/QALY,低于指定阈值 (5 000 000 日元),具有成本-效用优势<sup>[24]</sup>。

### 3 讨论

本研究对度拉糖肽治疗 T2DM 的相关文献进行 rHTA。结果显示在有效性方面, 度拉糖肽能够有效降低 T2DM 患者的 HbA1c, 提高 HbA1c 达标率, 降低 HbA1c 的效果优于大部分同类 GLP-1RA 及甘精胰岛素, 同时能够有效降低空腹血糖; 对体重影响优于磺脲类药物和胰岛素。在安全性方面, 低血糖发生风险低, 胃肠道反应发生风险高; 胰腺炎罕见; 能够降低心血管事件发生风险与卒中发生风险。

在欧美国家, 度拉糖肽与同类的 GLP-1RA 制剂比较, 比艾塞那肽周制剂、利拉鲁肽具有一定的经济学优势。在我国, 度拉糖肽市场售价为 149 元/支 (0.5 mL : 1.5 mg), 索马鲁肽分别为 478.8 元 (1.5 mL/支) 及 813.96 元 (3 mL/支)。尽管度拉糖肽的降糖和减重效果不如索马鲁肽, 但药品单价低于索马鲁肽, 远期使用获得的经济学效益明显优于索马鲁肽。与甘精胰岛素的比较中, 度拉糖肽的经济学结果不一致, 在日本显示出一定的经济学优势, 在哥伦比亚不具成本-效用优势, 在加拿大需提高意愿支付阈值才能达到较高的成本-效用。

2019 年 2 月度拉糖肽在我国获批上市, 2021 年进入国家医保目录, 限二甲双胍等口服降糖药或胰岛素控制效果不佳的 BMI  $\geq 25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$  的患者可以报销, 按照周剂量 1.5 mg 计算, 我国患者月均费用为 69 元。由于国内外医疗服务体系及药品价格的差异, 国外的药物经济学研究仅能作为参考, 国内 2 项研究均提示度拉糖肽在众多 GLP-1RA 制剂中经济学优势明显。但是目前国内关于该药的经济学研究一方面数量有限, 另一方面研究仅从医疗机构视角进行评价, 缺乏从全社会角度或卫生体系角度开展评估, 因此需要从国家卫生和社会角度, 开展更多度拉糖肽的经济学评价, 获得适合我国国情的数据, 以便作出科学准确的公共卫生决策。

相比于已发表的度拉糖肽 rHTA 报告<sup>[31]</sup>, 本研究的优势包括: ①检索年限较长 (建库至 2023 年 3 月 31 日); ②纳入分析的文献数量较多, 总共 22 篇, 其中有效性评价的文献有 13 篇; ③纳入和排除标准明确, 并严格实施文献检索、筛选和分析, 减少最后结果的异质性和偏倚性<sup>[32-33]</sup>。

另外, 所纳入的 HTA 报告研究年限久远, 本研究在已有的 HTA 基础上开展, 更新和补充度拉糖肽治疗 T2DM 的 HTA 结果。由于是快速评估, 本研究存在一定的局限性: ①所纳入研究中未按照体重或 BMI 进行亚组分析, 影响了对减重效果的判断; ②由于度拉糖肽是长效制剂, 因此目前纳入的研究中, 未报告度拉糖肽对餐后血糖的影响; ③纳入的系统评价/ Meta 分析的质量等级不高, 主要因为文献缺乏对关键条目的评价, 如未评估纳入的每项研究偏倚风险, 未对排除文献说明理由, 导致文献质量降低; ④经济学研究中, 部分文献缺乏异质性检验, 易导致结果偏倚。

综上, 度拉糖肽治疗 T2DM 具有良好有效性和安全性, 优于同类大部分品种, 对心血管方面, 也有一定的获益; 目前国内经济学评价证据有限, 建议开展基于我国人群和经济学背景的药物经济学研究。

### 参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- 中国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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- 唐惠林, 门鹏, 翟所迪. 药物快速卫生技术评估方法及应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(2): 1-4. [Tang HL, Men P, Zhai SD. Introducing and exploring the method of rapid review on drugs[J]. Clinical Medication Journal, 2016, 14(2): 1-4.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.001.
- Shea BJ, Reeves BC, 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. DOI: 10.1136/bmj.j4008.

- 7 INAHTA. INAHTA HTA Checklist English[EB/OL]. (2007-05) [2022-01-10]. <http://www.Inata.org/wp-content/uploads/2014/04/INAHTA-HTA-Checklist-English.pdf>.
- 8 Husereau D, Drummond M, Petrous S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force[J]. *Value Health*, 2013, 16(2): 231-250. DOI: 10.1016/j.jval.2013.02.002.
- 9 Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Dulaglutide – benefit assessment according to § 35a SGB V[R]. Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2015: 1-150.
- 10 Xu J, Yao D, Xia J, et al. 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. DOI: 10.1111/jcpt.13398.
- 11 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. DOI: 10.1038/srep18904.
- 12 Qie S, Li X, Wang X, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials[J]. *Endocrine*, 2020, 68(3): 508-517. DOI: 10.1007/s12020-020-02193-9.
- 13 Morieri ML, Rigato M, Frison V, et al. Effectiveness of dulaglutide vs liraglutide and exenatide once-weekly: a real-world study and meta-analysis of observational studies[J]. *Metabolism*, 2020, 106: 154190. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154190.
- 14 Chang KC, Shao SC, Kuo S, et al. Comparative effectiveness of dulaglutide versus liraglutide in Asian type 2 diabetes patients: a multi-institutional cohort study and meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 172. DOI: 10.1186/s12933-020-01148-8.
- 15 Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, et al. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1065-1074. DOI: 10.1111/dom.12541.
- 16 Singh S, Wright EE Jr, Kwan AY, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(2): 228-238. DOI: 10.1111/dom.12805.
- 17 Ferdinand KC, Botros FT, Atisso CM, et al. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15: 38. DOI: 10.1186/s12933-016-0355-z.
- 18 Yu B, Lin F, Wang M, et al. Efficacy and safety of dulaglutide compared with the first-line hypoglycemic drugs in Asian patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18281. DOI: 10.1038/s41598-022-22263-4.
- 19 Jiang Y, Liu J, Chen X, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2021, 38(3): 1470-1482. DOI: 10.1007/s12325-021-01637-6.
- 20 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. DOI: 10.7326/M15-1432.
- 21 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. DOI: 10.7326/M20-0864.
- 22 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. DOI: 10.1186/s12933-020-01070-z.
- 23 Basson M, Ntais D, Ayyub R, et al. The cost-effectiveness of dulaglutide 1.5 mg versus exenatide qw for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in France[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(1): 13-25. DOI: 10.1007/s13300-017-0321-0.
- 24 Ishii H, Madin-Warburton M, Strizek A, et al. The cost-

- effectiveness of dulaglutide versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(5): 488–496. DOI: 10.1080/13696998.2018.1431918.
- 25 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  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(5): 443–452. DOI: 10.1080/13696998.2016.1275651.
- 26 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. DOI: 10.1016/j.vhri.2016.10.006.
- 27 Pollock RF, Norrbacka K, Cameron C, et al. A cost-utility analysis of dulaglutide versus insulin glargine as third-line therapy for type 2 diabetes in Canada[J]. *J Comp Eff Res*, 2019, 8(4): 229–240. DOI: 10.2217/cer-2018-0073.
- 28 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. DOI: 10.3389/fphar.2022.831364.
- 29 Su Y, Zhang S, Wu Z, et al. Pharmacoeconomic analysis (CER) of Dulaglutide and Liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1054946. DOI: 10.3389/fendo.2023.1054946.
- 30 Ekhlas M, Taheri S, Yousefi N. Cost-effectiveness of dulaglutide versus liraglutide for management of type 2 diabetes mellitus in Iran[J]. *Value Health Reg Issues*, 2022, 32: 54–61. DOI: 10.1016/j.vhri.2022.07.005.
- 31 纪汶君, 门鹏, 李娜. 度拉糖肽治疗 2 型糖尿病快速卫生技术评估 [J]. *中国药业*, 2023, 32(6): 109–115. [Ji WJ, Men P, Li N, et al. Dulaglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a rapid health technology assessment[J]. *China Pharmaceuticals*, 2023, 32(6): 109–115.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.06.028.
- 32 王军, 王小软. 正确认识和提高 Meta 分析的质量 [J]. *华国防医学杂志*, 2013, 27(11): 824–825. [Wang J, Wang XQ. Correct recognition and quality improvement of meta analysis[J]. *Military Medical Journal of South China*, 2013, 27(11): 824–825.] DOI: CNKI:SUN:HNGY.0.2013-11-018.
- 33 杜茂林, 王福彦, 主编. 医学统计学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 190–191.

收稿日期: 2022 年 08 月 09 日 修回日期: 2023 年 06 月 05 日  
本文编辑: 杨 燕 洗静怡