

阿格列汀治疗2型糖尿病的临床综合价值

门鹏^{1,2}, 翟所迪^{1,2}

1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部 药物评价中心, 北京 100191

【摘要】阿格列汀是二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂中相对较新的一种, 分别于2010年和2013年在日本和中国大陆获批上市。目前我国获批用于2型糖尿病患者的单药治疗以及与二甲双胍联合使用。本文对近5年阿格列汀治疗2型糖尿病的相关系统评价/Meta分析、心血管结局试验和药物经济学研究进行了综述。研究显示, 阿格列汀在血糖控制方面疗效明确; 与安慰剂和同类药品相比, 不增加心血管不良事件风险, 在胃肠道不良事件方面优于胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂; 作为联合治疗时经济性较好。同时, 综合药品说明书、国内外药品价格数据以及生产企业提供的其他相关数据的分析显示, 阿格列汀在化学结构方面具有创新性, 其受体选择性和生物利用度比同类药品更优, 在一般人群和肝、肾功能不全等特殊人群中均具有较好的适宜性, 药价水平、可负担性和可获得性均良好。

【关键词】阿格列汀; 2型糖尿病; 综合价值

【中图分类号】R977.15

【文献标识码】B

【文章编号】1672-3384(2021)01-0035-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.008

Comprehensive clinical value of alogliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

MEN Peng^{1,2}, Suo-di ZHAI^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Institute for Drug Evaluation, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China.

药物治疗是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus)管理的重要组成部分。近年来, 各种作用机制较新的降糖药不断研发上市^[1]。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂能阻断DPP-4对胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的分解, 刺激葡萄糖依赖性的胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌。此外, DPP-4抑制剂还可延迟胃排空、增强饱腹感并抑制摄食量^[2]。自2006年首个DPP-4抑制剂上市以来, 此类药物临床应用逐渐广泛。《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[3]等国内外权威指南将DPP-4抑制剂推荐用于二甲双胍等单药治疗控制不佳时联合使用或单药治疗用于二甲双胍等不耐受患者。

阿格列汀(alogliptin)是DPP-4抑制剂中相对较新的一种, 其原研药(苯甲酸阿格列汀片, 尼欣那®)分别于2010年和2013年在日本和中国大陆获批上市, 目前我国获批用于单药治疗以及与二甲双胍联合使用治疗2型糖尿病。

本文对近5年阿格列汀治疗2型糖尿病的临床有效性、安全性和经济性的相关系统评价/Meta分析、心血管结局试验(cardiovascular outcome trial, CVOT)和药物经济学研究进行综述, 同时综合药品说明书、国内外药品价格数据以及生产企业提供的其他相关数据, 对其创新性、适宜性和可及性进行探讨, 以期为进一步开展该药品的临床综合评价奠定基础。

1 有效性与安全性

在有效性方面,近5年发表的系统评价/Meta分析文献的对照组分为安慰剂和其他DPP-4抑制剂2类。Cai等^[4]的系统评价-Meta分析,共纳入15篇随访时间 ≥ 12 周的随机对照试验(randomized-controlled trial, RCT),共计4456例患者,对阿格列汀的有效性和安全性进行了荟萃分析。结果显示,与安慰剂相比,阿格列汀可降低糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平($WMD=0.68\%$, $95\%CI: -0.74 \sim -0.61$)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平($WMD=-1.12$ mmol/L, $95\%CI: -1.28 \sim -0.97$)和餐后血糖(postprandial plasma glucose, PPG)水平($WMD=-2.04$ mmol/L, $95\%CI: -2.85 \sim -1.23$),提高HbA1c达标率($RR=2.38$, $95\%CI: 1.96 \sim 2.91$),小幅增加体重水平($WMD=0.24$ kg, $95\%CI: 0.06 \sim 0.41$),差异均有统计学意义。同时,该研究还对上述指标的结果是否具有种族差异(亚裔 vs. 非亚裔)进行了分析,结果显示,阿格列汀在亚裔人群中对于HbA1c水平及其达标率、PPG等指标的改善幅度均高于非亚裔人群,且差异均有统计学意义。安全性方面,与安慰剂相比,阿格列汀致低血糖事件、总体不良事件和严重不良事件等差异均无统计学意义,亦无种族差异^[4]。Wang等^[5]和Cai等^[6]也针对上述主题进行了荟萃分析,与上述结果基本一致。

与其他DPP-4抑制剂比较,Ling等^[7]的系统评价-网状Meta分析共纳入58篇DPP-4抑制剂(阿格列汀、西格列汀、利格列汀、沙格列汀和维格列汀)与安慰剂对照或相互比较的中英文RCT,共计31 356例患者。结果显示,与西格列汀100 mg qd($WMD=-1.68$ mmol/L, $95\%CI: -2.93 \sim -0.43$)和维格列汀50 mg bid相比($WMD=-1.64$ mmol/L, $95\%CI: -2.89 \sim -0.40$),阿格列汀25 mg qd可进一步降低患者的FPG水平,差异均有统计学意义;HbA1c、PPG、体质指数/体重及低血糖、腹泻、上呼吸道感染、过敏反应和肝肾毒性等结局指标差异无统计学意义。阿格列汀与其他DPP-4抑制剂在上述结局指标的比较中差异均无统计学意义。

另1篇网状Meta分析^[8]对利拉鲁肽以及阿格列汀等DPP-4抑制剂之间进行了比较,结果亦显示,与

维格列汀50 mg bid相比,阿格列汀在HbA1c水平($WMD=0.15\%$, $95\%CI: 0.04 \sim 0.26$)和达标率($RR=1.63$, $95\%CI: 1.08 \sim 2.51$)方面的效果更优,差异均有统计学意义;由于该研究中的利拉鲁肽用法用量均未在我国获批,因此不作为参考数据。另1篇主题相近的网状Meta分析^[9],将纳入患者限定于二甲双胍和磺脲类药物双药控制不佳的患者,纳入8篇RCT,共计4106例患者,结果显示,在HbA1c、体重、低血糖等指标方面差异无统计学意义,其中对体重指标绝对值的影响阿格列汀最小。

心血管安全性方面,1篇CVOT研究(EXAMINE)纳入了5380例近期(15~90 d)内发生过急性冠脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的2型糖尿病患者^[10-11],中位随访18个月,旨在评估阿格列汀的心血管安全性。结果显示,与安慰剂相比,阿格列汀不增加主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular event, MACE)发生率(11.3% vs. 11.8%, $HR=0.96$),单侧95% CI上限为1.16),同时因心衰住院发生率($HR=1.07$, $95\%CI: 0.79 \sim 1.46$)无统计学差异。

1篇系统评价-Meta分析针对DPP-4抑制剂与心力衰竭发生率的关系进行了研究,其中阿格列汀相关研究5篇,共8454例患者,结果显示,与安慰剂相比,阿格列汀不增加心力衰竭发生率($RR=1.15$, $95\%CI: 0.88 \sim 1.51$)^[12]。1篇网状Meta分析^[13]纳入了9项大型心血管安全性试验,结果显示,与安慰剂、西格列汀和沙格列汀相比,阿格列汀在MACE、心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中、全因死亡和因心力衰竭住院发生率方面差异均无统计学意义;同时,在优选概率排名曲线(surface under the cumulative ranking curve, SUCRA)分析中,阿格列汀对上述事件产生获益的几率更高。

此外,1篇网状Meta分析结果显示,与GLP-1受体激动剂相比,阿格列汀胃肠道不良事件发生率更低($OR=0.26$, $95\%CI: 0.15 \sim 0.44$),差异有统计学意义^[14]。另1篇网状Meta分析显示,与安慰剂($OR=0.51$, $95\%CI: 0.29 \sim 0.88$)、利格列汀($OR=0.45$, $95\%CI: 0.20 \sim 0.99$)和沙格列汀($OR=0.46$, $95\%CI: 0.25 \sim 0.84$)相比,阿格列汀骨折发生率更低^[15]。其他系统评价-Meta分析显示,与对照组相比,阿格列汀上呼吸道感染、关节痛、胰腺癌、焦虑/抑郁等不良事件发生率差异均无统计学意义^[16-22]。

2 经济性与可及性

在经济性方面,一篇国内成本-效果的研究^[23]从患者视角对阿格列汀联用传统降糖药物与单用传统降糖药物的经济性进行了评价。该研究基于系统性文献检索,通过文献二次分析提取效果指标(HbA1c降低绝对值或HbA1c达标率)和疗程(12周/26周),并以药物日均治疗费用计算成本。该研究的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)阈值(HbA1c每降低1%)分别为942.96元(12周)和2043.08元(26周)。12周和26周时,与二甲双胍相比,阿格列汀与二甲双胍联用的成本-效果较差,但当阿格列汀价格降低10%或试验组效果取95%CI上限时,其成本-效果优于单用二甲双胍组;与单用吡格列酮或伏格列波糖相比,阿格列汀分别与二者联合治疗的成本-效果均更优。基于本综述成文时的价格,HbA1c每降低1%,阿格列汀成本-效果优于单用二甲双胍组。

另1篇英国的成本-效用研究^[24],比较了在二甲双胍基础上联用阿格列汀与联用磺脲类药物(格列吡嗪)相比的经济性。该研究采用CORE模型,基线和临床效果数据主要来源于ENDURE研究,患者在每日服用二甲双胍(1500 mg至最大剂量)基础上分别联合阿格列汀(12.5或25 mg)或格列吡嗪(5 mg),研究时限为终生(最长50年),成本包括药品费用、血糖监测费用、并发症和事件处置费用等,贴现率为3.5%,货币币值为2015年英镑。结果显示,与二甲双胍联用格列吡嗪组相比,二甲双胍联用阿格列汀12.5或25 mg组的增量成本分别为£1131和£1012,增量质量调整生命年(QALY)分别为0.103和0.140,ICER分别为£10 959/QALY和£7217/QALY,低于意愿支付阈值(£20 000/QALY),具有成本-效果优势。概率敏感性分析显示,当研究时限缩短至10年时,上述2组比较的ICER仍低于£20 000/QALY。

在可及性方面,对于药价水平,阿格列汀原研药在我国各省市的中标零售价范围为80.66~85.22元(25 mg/片,10片),每片单价为8.07~8.52元,中位价格为8.50元/片。该规格在日本、加拿大、澳大利亚、泰国和意大利等20个国家或地区的中标零售价的中位价格为10.06元/片。据此计算,中位价格比(median price ratio, MPR)为0.84,低于1,表明其药

价水平较低。对于可负担性,根据阿格列汀中位价格和不同人群用法用量计算,患者年用药费用从770.971元(6.25mg qd)至3,083.89元(25 mg qd),与2019年我国人均可支配收入(30733元/年)的比值为0.03~0.10,低于1;若考虑医保报销比例(乙类药品,本研究中按70%计算),患者自费部分与2019年我国人均可支配收入的比值为0.01~0.03,均表明其具有良好的可负担性。目前,在31个省、自治区和直辖市,阿格列汀均在省级药品采购平台上挂网或备案采购,具有较好的可获得性。

3 适宜性与创新性

在适宜性方面,根据药品说明书,阿格列汀可与食物同时或分开服用,不受进食影响,每日1次,使用较为方便。其他DPP-4抑制剂中,维格列汀需每日服用2次,其余为每日1次。

阿格列汀在体内主要由肾脏以原型排泄,推测肾小管主动分泌参与了排泄过程。对于肾功能不全患者,轻中度肾功能不全者(肌酐清除率 ≥ 60 mL/min)不需调整剂量,中度肾功能不全者(30 mL/min \leq 肌酐清除率 < 60 mL/min)剂量调整为12.5 mg qd,重度肾功能不全者(15 mL/min \leq 肌酐清除率 < 30 mL/min)或终末期肾功能衰竭者(肌酐清除率 < 15 mL/min或需要血液透析)剂量调整为6.25 mg qd。同时,阿格列汀使用时间不受血液透析影响。其他DPP-4抑制剂也可以在上述患者中使用,需调整或不调整剂量。

对于中度肝功能不全患者,阿格列汀在体内总暴露量约降低10%,峰暴露量约降低8%,该降低程度不具有临床意义,因此不需调整剂量。重度肝功能不全患者中尚无研究。其他DPP-4抑制剂中,维格列汀不推荐在转氨酶高于正常值上限3倍等肝功能不全患者中使用,其余可以在上述患者中使用,也需调整或不需调整剂量。

妊娠期妇女不应使用阿格列汀;在65岁或以上患者和较年轻患者未观察到总体安全性或有效性存在差异,不需调整剂量。与同类DPP-4抑制剂和其他口服降糖药一致。

创新性方面,2013年美国批准阿格列汀上市之前,已有4个种DPP-4抑制剂上市。阿格列汀的研发路径显示^[25],该药品的结构设计基于结构生物学的指引,在药物化学的骨架迁越、取代基变换以优化选择

性和成药性过程中,保持了口服吸收所需的分子尺寸,并降低了相对分子质量,因而阿格列汀的配体效率较高。因此,本品的结构类型不同于已有的 DPP-4 抑制剂,因而在结构的层面上具有创新意义。作为非拟肽类抑制剂,阿格列汀通过非共价结合方式与 DPP-4 结合,与其他非靶受体结合而产生不良反应的风险更低,特异性和选择性高于其他 DPP-4 抑制剂;同时,阿格列汀的体内生物利用度(100%)高于其他 DPP-4 抑制剂,具有良好的药理学特性。

综上,对阿格列汀用于 2 型糖尿病治疗的相关系统评价-Meta 分析、CVOT 试验和药物经济学研究分析显示,阿格列汀在血糖控制方面的效果明确,与安慰剂和同类药品相比不增加心血管不良事件风险,在胃肠道不良事件方面优于 GLP-1 受体激动剂,同时作为联合治疗时经济性较好。同时,基于药品说明书、国内外药品价格数据以及生产企业提供的其他相关数据的初步分析显示,作为结构层面具有创新意义的 DPP-4 抑制剂,阿格列汀的部分药学特性更优,在特殊人群中具有较好的适宜性,药价水平、可负担性和可获得性均良好。

【参考文献】

- [1] 杨文英,李玉珍,王汝龙.二肽基肽酶-4抑制剂的药理学特性及其临床应用[J].中国药学杂志,2014,49(22):2047-2050.
- [2] 卡西夫·穆尼尔,伊丽莎白·拉莫斯,李艳娇.DPP-4抑制剂类药物在2型糖尿病管理中的应用比较与选择[J].药品评价,2018,15(13):8-10.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [4] Cai Y, Zeng T, Wen Z, et al. Ethnic differences in efficacy and safety of alogliptin: a systematic review and Meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2018,9(1):177-191.
- [5] Wang B, Sun Y, Sang Y, et al. Comparison of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pioglitazone combination therapy versus pioglitazone monotherapy in type 2 diabetes: a system review and Meta-analysis[J]. Medicine (United States), 2018, 97(46):12633.
- [6] Cai X, Gao X, Yang W, et al. DPP-4 inhibitor treatment in Chinese type 2 diabetes patients: a Meta-analysis[J]. Diabetes Technol Ther, 2016,18(12):784-793.
- [7] Ling J, Cheng P, Ge L, et al. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes: a Bayesian network meta-analysis of 58 randomized controlled trials[J]. Acta Diabetol, 2019,56(3):249-272.
- [8] Ayers D, Kanters S, Goldgrub R, et al. Network Meta-analysis of liraglutide versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes in Japanese patients[J]. Curr Med Res, 2017,33(9):1653-1661.
- [9] Kay S, Strickson A, Puellas J, et al. Comparative effectiveness of adding alogliptin to metformin plus sulfonylurea with other DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(2): 251-273.
- [10] 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.
- [11] Zannad F, Cannon C P, Cushman W C, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial[J]. Lancet, 2015, 385(9982): 2067-2076.
- [12] Verma S, Goldenberg R M, Bhatt D L, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of heart failure: a systematic review and Meta-analysis[J]. CMAJ Open, 2017,5(1):E152-E177.
- [13] Alfayez O M, Al Yami M S, Alshibani M, et al. Network meta-analysis of nine large cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs[J]. Prim Care Diabetes, 2019, 13(3): 204-211.
- [14] Wu S, Chai S, Yang J, et al. Gastrointestinal adverse events of dipeptidyl peptidase 4 Inhibitors in Type 2 diabetes: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Clin Ther, 2017, 39(9):1780-1789.
- [15] Yang J, Huang C, Wu S, et al. The effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on bone fracture among patients with type 2 diabetes mellitus: a network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. PLoS ONE, 2017,12(12):e187537.
- [16] Dicembrini I, Nreu B, Monterege C, et al. Risk of cancer in patients treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: an extensive Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Acta Diabetol, 2020,57(6):689-696.
- [17] 杜素雅,吴行伟,童荣生,等. DPP-4抑制剂联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的胃肠道安全性评价[J]. 四川医学, 2018,39(4): 368-374.
- [18] 王巍巍,高乐,杨俊,等. DPP-4抑制剂治疗的 2 型糖尿病患者中焦虑和抑郁发生风险的 Network Meta 分析[J]. 中国医刊, 2018,53(9):1044-1049.
- [19] 林惠娥,王佳坤,黄鑫涛,等. 二肽基肽酶-4抑制剂与发生上呼吸道感染风险的相关性荟萃分析[J]. 药学服务与研究, 2016,16(6):424-432.
- [20] 黄文辉,张亚坤,侯幸赞,等. 二肽基肽酶-4抑制剂致关节痛风险 Meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2016,18(4):261-272.
- [21] Lin H, Wang J, Huang X, et al. Correlation between dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of upper respiratory tract infection as adverse drug reactions: Meta analysis[J]. Pharm Care Res, 2016,16(6):424-432.
- [22] Yang W, Cai X, Han X, et al. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016,32(4):391-404.
- [23] 王瑜,方煜,胡明. 阿格列汀治疗 2 型糖尿病的药物经济学评价[J]. 中国药房, 2016,27(26):3605-3609.
- [24] Gordon J, McEwan P, Hurst M, et al. The cost-effectiveness of alogliptin versus sulfonylurea as add-on therapy to metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther, 2016,7(4):825-845.

收稿日期:2020-12-01

本文编辑:杨昕