

维立西呱治疗射血分数降低心力衰竭的快速卫生技术评估

利婷婷^{1,2}, 陈玲³, 陈秋岑⁴, 魏志梅⁵, 银雪艳⁶, 黄庞宁⁷, 丘振文^{1,2*}

1. 广州中医药大学第一附属医院 药学部, 广东 广州 510405

2. 广东省中医临床研究院, 广东 广州 510405

3. 广州市花都区人民医院 药学部, 广东 广州 510810

4. 广州中医药大学第一附属医院 心血管科, 广东 广州 510405

5. 广东省生物制品与药物研究所, 广东 广州 510440

6. 广州市第十二人民医院 临床药学试验基地办公室, 广东 广州 510070

7. 深圳市中西医结合医院 心血管病科, 广东 深圳 518027

摘要: **目的** 对维立西呱治疗射血分数降低心力衰竭(HFrEF)的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 明确该药在 HFrEF 治疗中的价值。 **方法** 系统检索国内外卫生技术评估机构官方网站以及 PubMed、EMBASE、The Cochrane Library 和 University of York's Centre for Reviews and Dissemination、中国学术期刊全文数据库(<http://www.cnki.net>)、万方、中国生物医学文献数据库, 筛选出符合标准的 HTA 报告、系统综述、Meta 分析、临床研究等, 2~4 名研究人员独立进行文献筛选、数据提取和质量评价后, 对结果进行描述性分析。 **结果** 最终纳入 HTA 报告 2 篇, 指南 6 篇, 随机对照临床试验(RCT) 2 篇, 经济学研究 4 篇。标准优化治疗上加用维立西呱可能可以降低年龄<75 岁, 近期经历心衰恶化且经静脉治疗后病情稳定的射血分数降低的症状性慢性心衰患者的心衰住院风险。现有证据未显示维立西呱可改善全因死亡、心血管死亡、生活质量; 未显示增加总不良事件发生率、严重不良事件发生率、因不良事件而终止治疗率、高钾血症和肾功能异常发生率。维立西呱可能带来更高的血液和淋巴系统不良事件风险, 主要表现为贫血; 是否增加低血压风险尚不明确。国内经济学研究均完成于维立西呱价格调整前, 结果显示维立西呱不具备成本效益, 价格调整后的经济性尚待研究。 **结论** 维立西呱可能可以减少特定心衰人群的住院风险; 安全性可接受, 使用过程中需注意贫血、低血压; 价格调整后的经济性待进一步研究。

关键词: 维立西呱; 射血分数降低心力衰竭; 快速卫生技术评估; 心力衰竭; 经济性

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)03-0718-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.018

A rapid health technology assessment of vericiguat in treatment of heart failure with reduced ejection fraction

LI Tingting^{1,2}, CHEN Ling³, CHEN Qiucen⁴, WEI Zhimei⁵, YIN Xueyan⁶, HUANG Pangning⁷, QIU Zhenwen^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

2. Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

3. Department of Pharmacy, Huadu District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510810, China

4. Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

5. Guangdong Provincial Institute of Biological Products and Materia Medica, Guangzhou 510440, China

6. Clinical Pharmacy Trial Site Office, Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou 510070, China

7. Department of Cardiovascular Medicine, Shenzhen Hospital of Integrative Medicine, Shenzhen 518027, China

Abstract: Objective To conduct a rapid health technology assessment of the efficacy, safety and economics of vericiguat in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF). **Methods** The official websites of HTA organizations were

收稿日期: 2024-06-10

基金项目: 中国医药教育协会《临床用药卫生技术评估》专项课题(2023WSJSPGZXKT-15)

作者简介: 利婷婷, 硕士, 主管药师, 从事循证药学、药物经济学和心血管药物治疗学研究。E-mail: litting2015@outlook.com

*通信作者: 丘振文, 主任中药师, 从事药事管理、中药制剂与分析研究。E-mail: 738711598@qq.com

systematically searched, as well as PubMed, EMBASE, The Cochrane Library and University of York's Center for Reviews and Dissemination, China Academic Journals Full Text Database (<http://www.cnki.net>), Wanfang, and China Biomedical Literature Database. HTA reports, systematic reviews, Meta-analyses, clinical studies, etc., that met the criteria were screened. The results were descriptively analyzed after two to four researchers independently carried out literature screening, data extraction, and quality evaluation. **Results** Two HTA reports, six guidelines, two randomized controlled clinical trials (RCTs) and four economics studies were finally included. There was a hint of added benefit of vericiguat in comparison with optimized standard therapy for the treatment of symptomatic HFrEF in adult patients < 75 years old who were stabilized after a recent decompensation event requiring IV therapy. But there was no hint of added benefit in all-cause mortality, cardiovascular mortality and quality of life. There was no hint of increasing the risk of total adverse events, serious adverse events, discontinuation of therapy due to adverse events, hyperkalemia and renal function abnormalities but anemia. Whether it increases the risk of hypotension remained unclear. Economic studies in China, all completed before the price adjustment of vericiguat, showed that vericiguat was not cost-effective. **Conclusion** Vericiguat may reduce the risk of hospitalization for certain heart failure patients; The safety profile is acceptable, and attention should be paid to anemia and hypotension. Its economics value after price adjustment should be further studied.

Key words: vericiguat; heart failure with reduced ejection fraction; rapid health technology assessment; heart failure; economic

心力衰竭（心衰）是由任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组复杂临床综合征，是各种心脏疾病的严重和终末阶段。随着我国人口老龄化进展及医疗水平提高，心血管疾病患者存活率提高，心衰患病率持续上升^[1]。目前除了已广泛应用的射血分数降低心力衰竭（HFrEF）的标准四联方案外，作用于一氧化氮（NO）-可溶性鸟苷酸环化酶（sGC）-环鸟苷酸（cGMP）通路的药物近年成为新的关注点。维立西呱是新型口服 sGC 激动剂，通过激动 sGC 和增加 NO 敏感性刺激环磷鸟苷产生，发挥扩血管、抗心肌纤维化、调节心肌收缩等作用^[2]。该药于 2022 年 5 月在中国上市，是目前唯一批准用于心衰治疗的 sGC 激动剂，III 期临床研究表明其可降低心衰住院风险^[3]。心衰人群基数大，预后差，疾病负担沉重，改善预后的药物有限，维立西呱的作用机制不同于目前的标准四联药物，可能在指南推荐的方案基础上进一步改善心衰预后。但他上市时间短，临床应用经验有限，有效性、安全性、经济性尚待进一步研究确证。

快速卫生技术评估（RHTA）是针对某一具体问题，简化传统系统综述的流程，在短时间内获取当前最佳证据并快速整合证据的方法，可应用于指南制定、医疗保险准入、医疗资源优化、医疗机构统筹管理等需卫生决策者做出快速决策的情境^[4]。本研究结合维立西呱现有的循证医学证据对其治疗 HFrEF 的有效性、安全性和经济性进行 RHTA，阐明其临床价值、风险及经济性，为药品定价、医保政策制定、医院药品目录遴选、治疗方案推荐等决

策提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入标准和排除标准

有效性和安全性评价纳入标准：（1）研究对象为 HFrEF 患者或包含 HFrEF 患者；（2）干预措施为维立西呱；（3）对照措施为安慰剂或其他阳性对照药单药或联合其他药物治疗；（4）用于有效性评价的文献至少包含全因死亡、心血管死亡、全因住院、心衰住院、非预期就诊、生活质量、心衰分级进展、心衰分期进展或以上结局组合而成的复合终点指标中的 1 项；用于安全性评价的文献至少包含总不良事件发生率、严重不良事件发生率、不良事件导致停药、肾功能不全、低血压、高钾血症、贫血或其他单项不良反应中的 1 项；（5）文献类型为卫生技术评估（HTA）报告、指南、系统评价/Meta 分析、随机对照临床试验（RCT）。

经济性评价纳入标准：（1）研究对象为 HFrEF 患者；（2）干预措施为维立西呱；（3）对照措施为安慰剂或其他阳性对照药单药或联合其他药物治疗；（4）结局指标包含成本、效用、效益、成本-效果、成本-效用、成本-效益中至少 1 项；（5）经济学研究、纳入药物经济学研究的 Meta 分析或系统评价，包含经济性分析的指南、HTA 报告。

排除标准：（1）干预措施不包含维立西呱；（2）研究对象非人类；（3）未单独列出 HFrEF 患者的结果；（4）仅发表了方案而无结果的研究；（5）仅发表了摘要而未发表全文的研究；（6）质量评价低的文献。

1.2 检索策略

使用“soluble guanylate cyclase stimulators”“vericiguat”“Verquvo”和“维立西呱”“维利西呱”

“唯可同”“鸟苷酸环化酶刺激剂”“鸟苷酸环化酶激动剂”“sGC 刺激剂”“sGC 激动剂”作为检索词在线检索国内外 HTA 网站。使用“Heart failure”“cardiac insufficiency”“cardiac functional insufficiency”“cardiac failure”“soluble guanylate cyclase stimulators”“vericiguat”“Verquvo”作为英文检索词，“heart failure”“soluble guanylate cyclase stimulators”“vericiguat”作为英文主题词；“心力衰竭”“心衰”“心功能不全”“心功能衰竭”和“维立西呱”“维利西呱”“唯可同”“鸟苷酸环化酶刺激剂”“鸟苷酸环化酶激动剂”“sGC 刺激剂”“sGC 激动剂”作为中文检索词，“心力衰竭”作为中文主题词；同类用 OR 连接，不同类用 AND 连接，检索中国学术期刊全文数据库（CNKI）、万方数据库（Wanfang Data）、维普生物医学数据库（VIP）、中国生物医学文献数据库（SinoMed）、Cochrane Library、PubMed（<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>）、Embase、University of York’s Centre for Reviews and Dissemination 数据库。检索时限为建库至 2023 年 11 月 30 日。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 名研究者按照纳入、排除标准独立进行文献筛选、数据提取，如遇分歧通过讨论或咨询第 3 位研究人员解决。采用第 2 版《临床指南研究与评价系统》（AGREE II）评分表评价临床指南质量^[5]；第 2 版 A measurement tool to assess systematic

reviews（AMSTAR 2）量表评价系统评价/Meta 分析质量^[6-7]；Cochrane 的随机对照试验偏倚风险评估工具评价 RCT 质量^[8-9]；Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards（CHEERS）量表评价经济学研究质量^[10]。其中临床指南由 4 名研究人员独立评分，其余文献由 2 名研究人员独立评分。

1.4 证据的合成和分析

对纳入的 HTA 报告、临床指南、系统评价/Meta 分析、药物经济学研究，根据研究类型进行描述性分析。若这些研究未能足够覆盖此次评估的问题，则可考虑对纳入的 RCT 等原始研究进行描述性分析，必要时开展系统评价/Meta 分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

文献纳入排除流程图如图 1 所示。共检索出 HTA 报告 3 篇，其中从 INAHTA（<http://www.inahta.org>）和德国医疗保健质量和效率研究所（IGWiG）（<https://www.iqwig.de/>）网站检索出同一份 HTA 报告，原文为德文^[11]，本团队邀请了德国柏林夏里特医学院的药学研究人员翻译为中文，并参考了其英文翻译版^[12]。从加拿大药物卫生技术局（CADTH，<http://www.cadth.ca>）和英国国家卓远研究所（NICE，<http://www.nice.org.uk>）各检索出 HTA 报告 1 份^[13-14]。

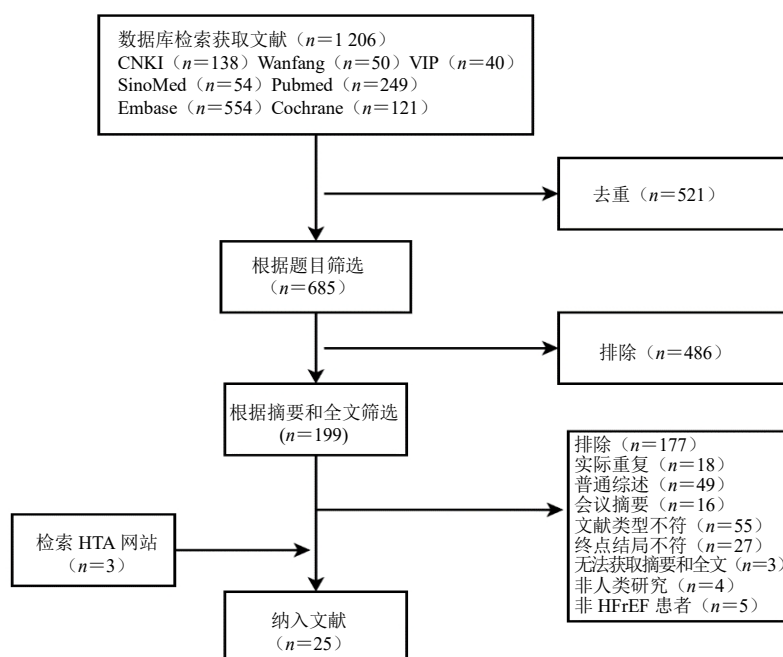


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Flow diagram of literature screening

通过数据库检索得到 1 206 篇文献，去重后得到 685 篇文献。经过题目初筛后得到 199 篇文献，经摘要和全文筛选后共获得文献 22 篇，其中指南 6 篇^[15-20]，系统评价/Meta 分析 10 篇^[21-30]，RCT 2 篇^[3,31]，经济学研究 4 篇^[32-35]。

2.2 纳入文献质量评价和筛选

来自 NICE 的 HTA 报告^[14]因厂家提供资料不全而终止评估，予以排除。6 篇指南的 AGREE II 总体评分 17~26 分，其中 3 篇总体推荐程度为推荐使用^[15-17]，3 篇为修订后推荐^[18-20]。10 篇系统评价/Meta 分析文献^[21-30]AMSTAR 2 评价均为质量低或极低，根据本研究事先确定的排除标准，10 篇系统评价/Meta 分析报告均排除。2 篇 RCT^[3,31]的 Cochrane 随机对照试验 ROB 2.0 评分为低风险，4

篇经济学研究^[32-35]均基本符合 CHEERS 量表。最终纳入 HTA 报告 2 篇，指南 6 篇，RCT 2 篇，经济学研究 4 篇。各类型文献的质量评分见表 1~4，各类文献的基本特征见表 5~8。

2.3 有效性评价

HTA 报告^[11-13]和临床指南^[15-20]均指出，维立西呱的适用人群限于近期经历心力衰竭失代偿/恶化事件且经静脉治疗后病情稳定的射血分数（LVEF）降低（LVEF<45%）的症状性慢性心衰患者。

2.3.1 全因死亡 HTA 报告^[11-13]，美国、欧洲和沙特的心衰指南^[15,17-18]及 2 项 RCT^[3,31]均得出，在标准优化治疗基础上加用维立西呱不改善全因死亡时间/全因死亡率。

表 1 指南的 AGREE II 质量评价
Table 1 Assessments of guidelines quality by AGREE II

指南	评价条目						总体评分	推荐程度
	范围和目的/%	参与人员/%	严谨性/%	清晰性/%	应用性/%	独立性/%		
AHA/ACC/HFSA 2022	91.7	87.5	92.7	93.1	85.4	100.0	26	推荐
CCS/CHFS 2021	95.8	77.8	88.5	91.7	83.3	100.0	25	推荐
ESC 2021	90.3	91.7	80.2	97.2	87.5	100.0	24	推荐
NHC/SHA 2023	91.7	63.9	54.2	88.9	75.0	39.6	21	修订后使用
HFCT 2022	83.3	54.2	51.0	88.9	69.8	45.8	19	修订后使用
KSHF 2023	94.4	56.9	51.0	93.1	76.0	56.2	17	修订后使用

表 2 系统评价/Meta 分析报告的 AMSTAR 2^[7]评价
Table 2 Assessments of systematic reviews by AMSTAR 2^[7]

研究	条目																总评价
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Sahana, 2023	N	N	N	PY	N	N	N	Y	N	N	NA	NA	N	N	NA	Y	极低
Sai Balasubramanian, 2022	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NA	NA	N	N	NA	N	极低
Li, 2021	Y	N	N	PY	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	极低
Shaikh, 2023	Y	N	N	Y	Y	Y	PY	PY	Y	N	NA	NA	Y	N	NA	Y	低
Ma, 2023	Y	Y	N	PY	Y	Y	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	低
Moghaddam, 2021	Y	N	N	PY	Y	Y	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Ullah, 2020	Y	N	N	PY	N	N	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Zheng, 2018	Y	N	N	PY	Y	Y	PY	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低
Ma, 2023	Y	N	N	PY	N	Y	N	PY	PY	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低
武锋超, 2022	Y	PY	N	PY	Y	N	N	PY	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	低

Y-是; N-否; PY-部分是; NA-不适用。
Y-Yes; N-No; PY-Partial yes; NA-Not applicable.

表 3 RCT 质量评价
Table 3 Assessments of quality of RCTs

研究	条目				
	随机化偏倚	干预分配偏倚	结局数据缺失偏倚	结局测量偏倚	结果选择性报告
VICTORIA 2020	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
SOCRATES-REDUCED 2015	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险

表 4 经济学研究质量评价

Table 4 Assessments of quality of health-economic-evaluation reports

研究	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	25	26	27	28
Alsumali, et al, 2021	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y
Chew, et al, 2023	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y
Yu, et al, 2023	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y
黎风, 等, 2023	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N	Y	Y	N	N	Y	N	N

Y-是; N-否; 1-标题; 2-摘要; 3-目的及背景; 4-分析计划; 5-研究人群; 6-背景信息; 7-对照; 8-研究角度; 9-研究时限; 10-贴现率; 11-结局指标; 12-评估方法; 13-偏好评估及计算; 14-成本评估; 15-折现; 16-模型选择; 17-分析和外推; 18-异质性; 19-分布; 20-不确定性评估方法; 21-促进参与方法; 22-研究参数; 23-主要结果总结; 24-不确定性影响; 25-参与影响; 26-研究发现、局限性、普适性及认知; 27-基金资助; 28-利益冲突。

Y-Yes; N-No; 1-Title; 2-Abstract; 3-Background and objectives; 4-Health economic analysis plan; 5-Study population; 6-Setting and location; 7-Comparators; 8-Perspective; 9-Time horizon; 10-Discount rate; 11-Selection of outcomes; 12-Measurement of outcomes; 13-Valuation of outcomes; 14-Measurement and valuation of resources and costs; 15-Currency, price date, and conversion; 16-Rationale and description of model; 17-Analytics and assumptions; 18-Characterizing heterogeneity; 19-Characterizing distributional effects; 20-Characterizing uncertainty; 21-Approach to engagement with patients and others affected by the study; 22-Study parameters; 23-Summary of main results; 24-Effect of uncertainty; 25-Effect of engagement with patients and others affected by the study; 26-Study findings, limitations, generalizability and current knowledge; 27-Source of funding; 28-Conflicts of interest.

表 5 纳入的 HTA 报告的基本特征

Table 5 Basic information of HTA reports

评估机构	国家	发布年份	患者人群	干预措施	对照措施
IGWiG	德国	2022	近期经过静脉注射治疗后病情趋于稳定的症状慢性 HFrEF 患者	维立西呱联合标准优化治疗	安慰剂联合标准优化治疗
CADTH	加拿大	2023	近期经过住院或静脉注射治疗的失代偿事件后病情稳定的 HFrEF 患者	维立西呱联合心衰标准治疗	安慰剂联合心衰标准治疗

表 6 纳入的临床指南的基本特征

Table 6 Basic information of guidelines

指南	发布地区	相关推荐内容	推荐级别和证据质量
AHA/ACC/HFSA 2022	美国	对于已接受指南导向药物治疗但近期病情恶化的特定高危 HFrEF 患者,可考虑口服可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂(维立西呱),以减少心衰住院治疗和心血管疾病死亡	弱推荐,中等质量证据
CCS/CHFS 2021	加拿大	对于过去 6 个月内症状恶化并因心衰住院的患者,可考虑在最优的心衰治疗基础上使用维立西呱,以降低后续心衰住院风险	弱推荐,中等质量证据。
ESC 2021	欧洲	接受血管紧张素 I 受体转化酶抑制剂(ACEI)[或血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(ARNI)]、 β -受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂(MRA)治疗后仍出现心衰恶化的 NYHA II-IV 级 HFrEF 患者可考虑使用维立西呱,以降低心血管疾病死亡或心衰住院的风险	I Ib
NHC/SHA 2023	沙特	接受 ACEI(或 ARNI)、 β -受体阻滞剂和 MRA 治疗后仍出现心衰恶化的 NYHA II-IV 级 HFrEF 患者可考虑使用维立西呱,以降低心血管疾病死亡或心衰住院的风险	可能考虑(有用性和有效性未得到证据和专家意见的充分肯定)
HFCT 2022	泰国	对于症状恶化或近期住院的高危 HFrEF 患者,在最优的心衰治疗基础上可考虑使用维立西呱,以降低后续心衰住院和心血管疾病死亡的风险	I Ib, B
KSHF 2023	韩国	维立西呱可用于降低已接受指南导向药物治疗但近期仍心衰恶化的特定高风险(LVEF<45%)患者的心血管死亡率或心衰住院率	Class IIa, LOE B

表 7 纳入的 RCT 研究的基本特征
Table 7 Basic information on RCTs

研究	研究类型	总样本量	患者人群	干预措施	对照措施	随访时间	结局指标
VICORIA 2020	多中心、随机、双盲、安慰剂对照、事件驱动的 III 期临床床研究	5 050	NYHA II-IV 级、LVEF<45%、BNP≥300 pg·mL ⁻¹ 或 NT-proBNP≥1 000 pg·mL ⁻¹ 、具有心衰恶化风险（包括 6 个月内住院、3 个月内使用过静脉利尿）的 HFrEF 患者	维立西呱 10 mg 每天 1 次+优化标准治疗	安慰剂+优化标准治疗	10.8 个月	心血管死亡或首次心衰住院的复合结局、心血管死亡、首次心衰住院、心衰住院、全因死亡或心衰住院的复合结局、全因死亡不良事件、严重不良事件、症状性低血压、晕厥、贫血等
SOCRATES-REDUCED 2015	多中心、随机、双盲、安慰剂对照、剂量探索的 II 期临床试验	456	心衰恶化后临床稳定后的 HFrEF 患者	4 个维立西呱剂量组（1.25、2.50、5.00、10.00 mg·d ⁻¹ ）+常规治疗	安慰剂+常规治疗	12 周、16 周	12 周内的全因死亡、心血管死亡、心衰住院、心血管死亡或心衰住院；16 周内的全因死亡、心血管死亡不良事件、严重不良事件、因不良事件停药、因严重不良事件停药、低血压、晕厥、急性肾损

表 8 纳入的经济学研究的基本特征
Table 8 Basic information on health economic evaluations

文献	国家	研究角度	研究类型	研究方法	研究人群	干预措施	对照措施	研究时长	贴现率/%	不确定性分析方法	结局指标
Alsuma li, et al, 2021	美国	医疗成本-卫生效用分析	-模型	与	VICRORIA 研究中的人群一致	维立西呱 10 mg 每日 1 次+标准治疗	10 安慰剂+标准治疗	30 年	3	场景分析、单因素敏感性分析、概率敏感性分析	ICER、成本、QALY
Chew, et al, 2023	美国	卫生成本-保健效用分析	-临床研究与模型	与	VICRORIA 研究中的人群一致	维立西呱 10 mg 每日 1 次+标准治疗	10 安慰剂+终身标准治疗	终身	3	自助（Bootstrap）法、确定性敏感性分析	成本、生命年、QALY、ICER
Yu, et al, 2023	中国	医疗成本-保健效用分析	-Markov 模型	与	VICRORIA 研究中的人群相近	维立西呱 10 mg 每日 1 次+标准治疗	10 安慰剂+终身标准治疗	终身	5	场景分析、单因素敏感性分析、概率敏感性分析	ICER、总成本、增量生命年、QALY、增量 QALY
黎风等, 2023	中国	医疗成本-卫生效用分析	-Markov 模型	与	VICRORIA 研究中的人群一致	维立西呱 10 mg 每日 1 次+标准治疗	10 安慰剂+标准治疗	20 年	5	单因素敏感性分析、概率敏感分析	ICER、成本、QALY

2.3.2 心血管死亡 CADTH 的 HTA 报告^[13]，欧洲和沙特的心衰指南^[17-18]及 2 项 RCT^[3, 31]均得出，在标准优化治疗基础上加用维立西呱不改善心血管死亡时间/心血管死亡率。

IGWiG 的 HTA 报告^[11-12]未纳入心血管死亡终点，但纳入了心肌梗死终点，认为标准优化治疗+维立西呱不改善心肌梗死发生率。

2.3.3 心衰住院 IGWiG 的 HTA 报告^[11-12]指出，

在心衰住院终点上加用维立西呱有益处；但与年龄存在交互作用，标准优化治疗基础上加用维立西呱对于年龄<75 岁的患者有益处，但对于年龄≥75 岁的患者未显示益处。CADTH 的 HTA 报告^[13]指出维立西呱组首次心衰住院的年发生率更低。

加拿大心衰指南^[16]指出，VICTORIA 研究的首要终点结局心血管死亡或首次心衰住院在维立西呱组发生率更低，这更多是源于住院率降低而非心

血管死亡率降低；维立西呱组的总心衰住院率也更低。其余指南未提及该终点结局。

VICTORIA 研究^[3]显示维立西呱组和对照组分别有 27.4%和 29.6%的患者因心衰住院，危险比为 0.90 (0.81~1.00)。SOCRATES-REDUCED 研究^[31]显示 12 周内 10 mg 和 5 mg 维立西呱组心衰住院率均为 9.9%，2.50 和 1.25 mg 组均为 17.6%，安慰剂组为 17.4%。

2.3.4 生活质量 2 份 HTA 报告^[11-13]均得出加用维立西呱未显示改善以堪萨斯城心肌病问卷测量的健康相关生活质量。临床指南和 RCT 未提及该终点。

2.4 安全性评价

2.4.1 总不良事件发生率 CADTH 的 HTA 报告^[13]及 2 项 RCT 研究^[3,31]均显示维立西呱各剂量组和对照组的不良事件发生率相近。其余文献未提及该终点。

2.4.2 严重不良事件发生率 IGWiG 的 HTA 报告^[11-12]和 2 项 RCT^[3,31]均显示，在标准优化治疗基础上加用维立西呱严重不良反应发生率与对照组无显著差异。CADTH 的 HTA 报告^[13]指出双盲治疗阶段维立西呱组和对照组致命性不良事件发生比例类似。

2.4.3 因不良事件而终止治疗 2 份 HTA 报告^[11-13]均指出，在标准优化治疗基础上加用维立西呱因不良事件而终止治疗率与对照组相近。SOCRATES-REDUCED 研究^[31]报告对照组因不良事件而终止治疗率为 7.6%，维立西呱各剂量组为 8.8%~11.0%。其余文献未报道该结局终点。

2.4.4 低血压 IGWiG 的 HTA 报告^[11-12]指出，在标准优化治疗基础上加用维立西呱低血压事件与对照组无显著差异。CADTH 的 HTA 报告^[13]列举了 VICTORIA 研究的结果，指出低血压是维立西呱或安慰剂组最常见的不良反应（分别为 15.4%和 14.1%），和最常见的停药原因（分别为 1.9%和 1.3%）；症状性低血压是最常报告的症状性不良事件（分别为 9.1%和 7.9%）。

美国心衰指南^[15]指出，尽管没有统计学差异，维立西呱组的症状性低血压发生率在数据上较对照组高（分别为 9.1%和 7.9%）。加拿大心衰指南^[16]也指出维立西呱组的低血压事件更多。其余指南未提及该终点结局。

VICTORIA 研究^[3]报告，维立西呱组和对照组患者的收缩压在 16 周内均轻微下降，其中维立西呱组下降幅度更多，但之后又恢复基线水平。

SOCRATES-REDUCED 研究^[31]显示，对照组低血压发生率为 6.5%，1.25、2.50、5.00 mg 剂量组低血压发生率在 4.4%~6.7%，而 10 mg 组发生率为 15.4%。

2.4.5 血液和淋巴系统不良事件 IGWiG 的 HTA 报告^[11-12]显示维立西呱组血液和淋巴系统方面的严重不良事件发生率为 1.8%，对照组为 0.9%，有统计学差异。VICTORIA 研究^[3]显示维立西呱组较对照组发生贫血的患者更多，其中严重贫血的发生率分别为 1.6%和 0.9%。在第 16 周时维立西呱组患者血红蛋白下降了 $(3.8 \pm 12.7) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，对照组下降了 $(1.4 \pm 13.0) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。其余文献未报道该不良反应终点。

2.4.6 肾功能异常和高钾血症 VICTORIA 研究^[3]排除了估算肾小球滤过率 (eGFR) $< 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的人群，并限制 $\text{eGFR} 15 \sim 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的受试者不超过总数的 15%，结果显示维立西呱组和对照组急性肾功能损害发生率分别为 5.3%和 5.0%，其中属于严重急性肾功能损害者分别为 2.5%和 2.0%；肾衰竭的发生率分别为 3.7%和 3.5%；高钾血症的发生率分别为 4.4%和 5.6%。SOCRATES-REDUCED 研究^[31]排除了 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的人群，结果对照组急性肾损害发生率为 3.3%，1.25、2.50、5.00、10.00 mg 剂量组发生率分别为 5.5%、2.2%、1.1%、3.3%；未报告血钾相关不良事件。其余文献未提及该不良事件。

2.5 经济性评价

IGWiG 的 HTA 报告^[11-12]仅评估了企业提供药物成本（每年 1 538.44 欧元）是可信的。CADTH 的 HTA 报告^[13]对维立西呱治疗对于近期失代偿发作后病情趋于稳定的 HFrEF 患者的成本-效用经济学模型进行了再分析，得到维立西呱联合标准治疗的增量成本-效用比 (ICER) 为 62 778 美元/质量调整生命年 (QALY)，不具备成本-效益。按照 50 000 美元/QALY 的意愿支付标准，维立西呱须降价 14%才能实现成本效益。

4 篇经济学研究中 2 篇来自美国，2 篇来自中国，均为成本-效用分析，均设定人群与 VICTORIA 研究人群一致/接近，具体特征见表 8。Alsumali 等的研究^[32]得到 ICER 为 82 448 美元/QALY，认为在意愿支付值 100 000 美元/QALY 下常规优化方案加用维立西呱具有成本-效果优势。Chew 等^[33]的研究是 VICTORIA 研究计划的经济学研究部分，前 2 年的成本和效用数据来自于临床研究和随访，之后的

数据来自生存曲线模拟和基于文献的假设等,结果显示维立西呱组 2 年的累积成本为 68 230 美元,对照组为 61 998 美元,尽管维立西呱组的住院成本数值上较低,但未足以弥补自身的药物成本;模拟的终身 ICER 为 66 509 美元/QALY,在美国医疗卫生角度下分别有 86%和 97%的几率符合 100 000 美元/QALY 和 150 000 美元/QALY 的意愿支付值。

2023 年发表的 2 项中国研究均得出维立西呱不具备经济性的结论。Yu 等^[34]的研究得到的维立西呱联合标准治疗 ICER 为 89 429 美元/QALY,高于国内支付意愿阈值 37 654.5 美元/QALY;场景分析显示以 3 倍人均 GDP 和人均 GDP 作为意愿支付值时,维立西呱的年成本需分别低于 1 413.9 美元和 508.6 美元时才有成本效益。黎风等^[35]的研究得到的 ICER 为 444 341.95 元/QALY,在 3 倍人均 GDP 和人均 GDP 作为意愿支付值时具有经济性的概率分别为 37.9%和 2.6%。

值得注意的是,2024 年维立西呱作为协议期内谈判药品进入了新的国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录。该目录从 2024 年 1 月 1 日开始执行,2.5、5.0、10.0 mg 规格的维立西呱分别调价为每片 3.27、5.56、9.45 元。按 10 mg·d⁻¹ 计算,维立西呱的年成本下降至 3 448.25 元,维立西呱价格的变动可能会导致经济学研究结果改变。

3 讨论

从有效性来看,维立西呱的疗效主要体现在改善住院风险上,包括总住院率、心衰住院率、首次心衰住院时间等,而对全因死亡、心血管死亡、生活质量未显示益处。值得注意的是,HTA 报告^[11-13]和临床指南^[15-20]对维立西呱的评估均基于 VICTORIA 研究的数据,2 项 HTA 报告均指出 VICTORIA 研究的局限性:第一,VICTORIA 研究中未确保所有患者得到了最优的心衰标准治疗。根据指南,采用指南指导的药物治疗后仍出现症状的患者应考虑从 ACEI/ARB 转换至 ARNI,或加用钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂;而 VICTORIA 研究的患者直到治疗后期维立西呱组和对照组接受 ARNI 的患者仅为 19%和 22%,绝大部分患者未使用 SGLT-2 抑制剂。因此在标准四联用药中加入维立西呱的获益未知。第二,根据 VICTORIA 研究的标准,患者在静脉注射利尿剂治疗 24 h 后开始随机分组,可能不足以实现心衰失代

偿后临床稳定,从而导致临床效果低估或高估。第三,VICTORIA 试验将未确定死因的病例归为心血管死亡,提前结束临床试验,存在高估维立西呱的疗效的可能性。不过,是否存在高估以及高估的程度尚不确定。这些局限性使维立西呱治疗 HFrEF 有效性结论仅为“可能”。

从安全性来看,尽管仅在住院风险上显示优势,且目前证据主要来自同一研究,但该药安全性良好,对肾功能要求低,且未显示对血钾有影响,而目前改善 HFrEF 预后的标准四联方案中 ACEI/ARB/ARNI、醛固酮受体阻滞剂均对肾功能有要求,且可导致高钾血症,对于部分不耐受标准四联药物的患者也许可作为替代药物,建议进一步证实其在普通 HFrEF 人群中联合标准四联中 1~2 种药物的有效性。此外,该药是否会导致低血压,以及对血压的影响程度值得进一步研究,因目前改善 HFrEF 预后的标准四联药物均可导致低血压,而心衰患者血压偏低常见,该药是否影响血压对临床用药决策较为关键。

从经济性来看,国内经济学研究均认为其不具备经济性,但 2 项研究均完成于维立西呱调价前,维立西呱于 2024 年进行了较大幅度降价,调价后的年成本接近 Yu 等^[34]的研究中的具有经济效益的阈值,因此维立西呱价格的变动可能会导致经济学研究结果改变。

为保证结论的科学、客观,本研究排除了质量评价低的文献,其中检索出的 10 篇系统评价/Meta 分析文献^[21-30]因 AMSTAR 2 评价均为质量低或极低予以排除,直接纳入了偏倚风险较低的原始 RCT 研究,避免了潜在的偏倚。但本研究也具有一定的局限性,安全性和有效性评价仅纳入 HTA 报告、指南、系统评价/Meta 分析和 RCT,未纳入真实世界研究,结论高度依赖于 VICTORIA 研究的数据。

综上所述,维立西呱对 HFrEF 可能可以降低特定心衰人群的住院风险,但在其他结局上未显示出优势;总体安全性良好,但需警惕贫血和低血压的发生风险。更多的有效性和安全性的结论需要额外的 RCT 以及真实世界研究来证实。此外,本品调价后的经济性尚待研究。

志谢: 特别鸣谢德国柏林夏里特医学院的董品研究员为 IGWiG 的 HTA 德文报告提供中文翻译

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Hao G, Wang X, Chen Z, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: The China hypertension survey, 2012-2015 [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11): 1329-1337.
- [2] Aimo A, Castiglione V, Vergaro G, et al. The place of vericiguat in the landscape of treatment for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(4): 1165-1171.
- [3] 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.
- [4] 李苗苗, 吴雪, 徐思敏, 等. 快速卫生技术评估的概况性综述 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(12): 3125-3135.
Li M M, Wu X, Xu S M, et al. Scoping review of rapid health technology assessment [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(12): 3125-3135.
- [5] AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [EB/OL]. (2017-12-15) [2024-01-04]. <http://www.agreetrust.org>.
- [6] 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.
- [7] 陶欢, 杨乐天, 平安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具 AMSTAR 2 解读 [J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(1): 101-108.
Tao H, Yang L T, Ping A, et al. Interpretation of AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions [J]. *Chin J Evid Based Med*, 2018, 18(1): 101-108.
- [8] Sterne J A C, Savović J, Page M J, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. *BMJ*, 2019, 366: 14898.
- [9] 刘括, 孙殿钦, 廖星, 等. 随机对照试验偏倚风险评估工具 2.0 修订版解读 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(3): 284-291.
Liu K, Sun D Q, Liao X, et al. Bias risk review tool (2.0 revision) for randomized controlled trials [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2019, 11(3): 284-291.
- [10] Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) 2022 explanation and elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II good practices task force [J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 10-31.
- [11] IGWiG. Vericiguat (Herzinsuffizienz)-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V[EB/OL]. [2023-11-22]. https://www.iqwig.de/download/a21-120_vericiguat_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf
- [12] INAHTA. Vericiguat (cardiac failure) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. [EB/OL]. [2023-11-22]. <https://database.inahta.org/article/22635>
- [13] CADTH. CADTH Reimbursement Review Vericiguat (Verquvo) [EB/OL]. [2023-11-22]. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0758-Verquvo.pdf>
- [14] NICE. Vericiguat for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction (terminated appraisal) [EB/OL]. [2023-11-22]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta731>
- [15] Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2022 145(18): e1033.
- [16] McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS heart failure guidelines update: Defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(4): 531-546.
- [17] McDonagh T A, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36): 3599-3726.
- [18] Al habeeb W, Tash A, Elasar A, et al. 2023 national heart center/Saudi heart association focused update of the 2019 Saudi heart association guidelines for the management of heart failure [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2023, 35: 71-134.
- [19] Aekarach Ariyachaipanich, Adisai Buakhamsri, Arintaya Phrommintikul, et al. 2022 HFCT focused update of the 2019 HFCT heart failure guidelines: Part 1-heart failure classification and pharmacological treatment for heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) [J]. *J Med Assoc Thai*, 2022, 105(11): 1153-1159.
- [20] Youn J C, Kim D, Cho J Y, et al. Korean society of heart failure guidelines for the management of heart failure: Treatment [J]. *Korean Circ J*, 2023, 53(4): 217-238.
- [21] Sahana U, Wehland M, Simonsen U, et al. A systematic review of the effect of vericiguat on patients with heart failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11826.
- [22] Mothishwaran B, Shevaan S A, Balasubramanian D S, et al. Clinical evaluation of vericiguat for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction-A systematic review [J]. *Neuroquantol*, 2022, 20(16): 3546-3551.
- [23] 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]. *Pharmazie*,

- 2021, 76(10): 488-493.
- [24] Shaikh T G, Jawed S, Rahmat Z S, et al. Efficacy and safety of vericiguat for treatment of heart failure: A systematic review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(5): 101586.
- [25] 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.
- [26] Moghaddam N, Malhi N, Toma M. Impact of oral soluble guanylate cyclase stimulators in heart failure: A systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am Heart J*, 2021, 241: 74-82.
- [27] 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.
- [28] Zheng X Y, Zheng W J, Xiong B, et al. The efficacy and safety of soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Medicine*, 2018, 97(41): e12709.
- [29] 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.
- [30] 武锋超, 蓝庆肃, 马兰虎, 等. 可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂治疗心力衰竭的疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(11): 1310-1315.
- Wu F C, Lan Q S, Ma L H, et al. Curative effect and safety of soluble guanylyl cyclase (s GC) stimulants in treatment of heart failure: A Meta-analysis [J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2022, 14(11): 1310-1315.
- [31] Gheorghiad 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): 2251-2262.
- [32] 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.
- [33] Chew D S, Li Y H, 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.
- [34] Yu X Y, Hao Y, Zhu Z F, 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.
- [35] 黎凤, 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.

[责任编辑 齐静雯]