

仿制与原研二甲双胍维格列汀复方制剂的临床使用及疗效与安全性评价^Δ

王可*,邢晓璇,王之舟,张晓彤,孙铭,李晓曦,冯英楠,张兰^{#1},董宪喆^{#2}(首都医科大学宣武医院药学部,北京 100053)

中图分类号 R977.15 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2026)08-0909-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.003



摘要 目的:评估国家集中带量采购(简称“集采”)中选药品二甲双胍维格列汀复方制剂仿制药的临床使用情况、疗效与安全性。方法:基于2019年1月—2025年6月的北京市医保数据,分析该药及其同类药的使用人数、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、实际节省费用及仿制药替代率。纳入使用仿制药或原研药的患者,经倾向性评分匹配(PSM)校正基线差异,比较两组增加降糖药物、更换为胰岛素治疗及发生复合心血管结局事件以及复合安全性结局事件、低血糖事件的差异。结果:该药使用人数及DDDs逐年上涨,占同类药比例稳定。集采后仿制药替代率达66.25%。DDC由2022年的9.36元降至平均6.51元,平均节省费用47 719.01元/年。共纳入277例(仿制药组110例,原研药组167例)患者,匹配后两组基线差异无统计学意义($P>0.05$)。仿制药组10例增加降糖药物,2例更换为胰岛素治疗,原研药组分别为28例和4例。两组降糖药物调整方面差异无统计学意义(增加降糖药物: $aHR=0.814$,95% $CI=0.372\sim1.781$, $P=0.607$;更换为胰岛素治疗: $aHR=2.254$,95% $CI=0.217\sim23.373$, $P=0.496$)。两组复合心血管结局、复合安全性结局、低血糖事件方面的发生情况差异均无统计学意义(P 分别为0.164;0.407;0.153)。结论:集采中选二甲双胍维格列汀复方制剂仿制药的临床使用良好,有效性与安全性与原研药无明显差异。

关键词 二甲双胍维格列汀复方制剂;仿制药;原研药;真实世界;临床使用;疗效;安全性

Evaluation of the Clinical Use, Efficacy and Safety of Generic and Original Metformin and Vildagliptin Fixed-Dose Combination^Δ

WANG Ke, XING Xiaoxuan, WANG Zhizhou, ZHANG Xiaotong, SUN Ming, LI Xiaoxi, FENG Yingnan, ZHANG Lan, DONG Xianzhe (Dept. of Pharmacy, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the clinical utilization, efficacy, and safety of the generic formulation of the metformin and vildagliptin fixed-dose combination, which was selected through the National Volume-Based Procurement (VBP) program. **METHODS:** Based on Beijing medical insurance data from January 2019 to June 2025, the number of users, defined daily doses (DDDs), defined daily cost (DDC), actual cost savings, and generic drug substitution rate for metformin and vildagliptin and its therapeutic alternatives. Patients who used either the generic or original drug were enrolled, and baseline characteristics were adjusted using propensity score matching (PSM). Differences between the two groups in terms of adding glucose-lowering drugs, switching to insulin therapy, and occurrence of composite cardiovascular outcome, composite safety outcome, and hypoglycemic events were compared. **RESULTS:** The number of users and DDDs for this drug increased annually, and its proportion among therapeutic alternatives remained stable. After VBP implementation, substitution rate of generic drugs reached 66.25%. The DDC decreased from 9.36 yuan in 2022 to an average of 6.51 yuan post-implementation, resulting in average annual cost savings of 47,719.01 yuan. A total of 277 patients (110 in the generic group, 167 in the original group) were included. After matching, there was no statistically significant difference in baseline between the two groups ($P>0.05$). In the generic group, 10 patients required additional glucose-lowering agents and 2 switched to insulin, compared to 28 and 4 patients, respectively, in the original group. No statistically significant differences were found

Δ 基金项目:国家医疗保障局委托项目(No. JCS-ZCHT-2024-012);吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金(No. 320.6750.2024-06-86)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: kerr_kk@163.com

通信作者 1:主任药师,博士。研究方向:药学及临床药理学。E-mail: zhanglan@xwhosp.org

通信作者 2:副主任药师,博士。研究方向:临床药学与药品综合评价。E-mail: dongxianzhe@xwhosp.org

between the two groups regarding adjustments to glucose-lowering therapy (addition of agents; adjusted hazard ratio [aHR] = 0.814, 95% CI: 0.372-1.781, P=0.607; switch to insulin; aHR=2.254, 95% CI: 0.217-23.373, P=0.496). Similarly, no significant differences were observed in the incidence of composite cardiovascular outcomes, composite safety outcomes, or hypoglycemic events (P=0.164, 0.407, and 0.153, respectively). CONCLUSIONS: The clinical utilization of the VBP-selected generic metformin and vildagliptin fixed-dose combination is favorable. Its efficacy and safety are not significantly different from those of the original drug.

KEYWORDS Metformin and vildagliptin fixed-dose combination; Generic drug; Original drug; Real-world study; Clinical utilization; Efficacy; Safety

国家药品集中带量采购(简称“集采”)政策于2019年开始实施,采取以量换价、保证使用、质量优先和保证回款的方式,对同一通用名下原研药和通过一致性评价的仿制药进行公开招标采购,大幅度降低了药品价格,减轻了患者的经济负担^[1-2]。截至2025年6月,国家共组织实施十批集采工作,覆盖超过400种药品。前五批集采目录中涉及多个降糖药物,包括二甲双胍、阿卡波糖、格列美脲、瑞格列奈、沙格列汀、卡格列净等药物^[3]。第七批集采于2022年底执行,二甲双胍维格列汀成功中选,其为二甲双胍与二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂的固定复方制剂。研究已表明DPP-4抑制剂/二甲双胍单片固定剂量复方制剂(DPP-4i/Met FDC)可有效降低糖化血红蛋白(HbA_{1c}),对体重有一定减轻作用,耐受性良好;与单独使用二甲双胍相比,胃肠道不良反应较少,不额外增加低血糖风险^[4-5]。且固定复方制剂有助于提高治疗的依从性^[4,6]。由于真实世界患者生理病理状态及合并用药等的差异,二甲双胍维格列汀仿制药是否能与原研药具有临床等效性仍需进一步研究验证^[7-8]。已有研究对降糖药中的二甲双胍、格列美脲中选仿制药的疗效与安全性进行了评价^[9-11],验证了上述降糖药物在改善患者HbA_{1c}、空腹血糖水平、血糖控制达标情况等方面与原研药相当。但降糖药这类慢病用药仿制药的长期疗效与安全性研究较有限。本研究拟采用北京医保数据分析二甲双胍维格列汀复方制剂仿制药的临床使用、疗效与安全性,探索真实世界中应用该类仿制药的可靠性,为临床的合理用药及政策的有效实施提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源为北京市医保数据库,数据时间范围为2019年1月1日—2025年6月30日。通过随机抽样方式,提取具有2型糖尿病诊断(ICD-10-CM编码:E11)的患者人群相关资料。患者的医疗保险类型包括城镇职工基本医疗保险、新型农村合作医疗和“一老一小”保险。数据文件包括门诊数据、急诊数据和住院数据。数据内容包括患者人口特征、就诊信息、临床诊断、用药和报销信息。同时,通过与医疗保险死亡登记处关联,获取患者的死亡原因及死亡日期等信息。经过数据链接、核查与清洗等数据治理工作,最终形成研究型数据库。基于该数据库,本研究对时间范围内二甲双胍维格列汀及其同类DPP-4i/Met FDC药物的使用情况进行分析,同时设计回顾型队列研究比较二甲双胍维格列汀原研药与仿制药组患者的疗效和安全性。

1.2 临床使用分析

收集DPP-4i/Met FDC药物包括二甲双胍维格列汀、利格列汀二甲双胍、沙格列汀二甲双胍、西格列汀二甲双胍的使用数据,包括药品规格、药品单价、使用数量、使用金额、使用人数等。统计使用某种DPP-4i/Met FDC的患者人数及其占数据库内2型糖尿病总人数的比例。采用药物利用研究中的限定日剂量(DDD)分析方法,统计每种药品的使用金额、用药频度(DDDs)和限定日费用(DDC)。DDDs=某药总使用量/该药的DDD;DDC=某药总使用金额/该药DDDs。实际节省费用(元)=(某药带量采购前DDC-某药带量采购后DDC)×某药带量采购后DDDs。计算仿制药替代率,以衡量仿制药替代的政策效果。仿制药替代率=某仿制药DDDs/该通用名药品总DDDs。

1.3 队列研究人群

队列研究纳入在2020年1月1日—2024年12月31日(识别期)诊断为2型糖尿病;年龄≥18岁;使用二甲双胍维格列汀原研药或仿制药(规格不限)的患者。在识别期首次处方二甲双胍维格列汀的日期为入组日。入组日前180d为基线期。研究排除在基线期诊断为1型糖尿病、妊娠期糖尿病等其他类型糖尿病;基线期使用二甲双胍维格列汀;入组后用药持续时间<30d;基线期及入组后连续参保时间<365d的患者。

1.4 观察指标

队列研究患者基线特征在队列纳入前6个月(基线期)及入组日进行了测量。研究关注的协变量包括人口统计学特征(包括年龄、性别、民族)、共病情况(高血压ICD-10-CM编码:I10-I15、血脂异常ICD-10-CM编码:E78、冠心病ICD-10-CM编码:I20-I25、缺血性脑卒中ICD-10-CM编码:I63)、入组前30d使用降糖药种类数、入组前30d使用胰岛素。

有效性主要结局指标为降糖药物调整包括增加降糖药物及更换为胰岛素治疗的发生时间^[12];次要结局指标患者发生复合心血管结局的时间,定义为首次发生因心肌梗死、卒中或心力衰竭而住院或全因死亡的复合终点^[13-14]。安全性结局指标为首次出现以下可能与使用该药相关的复合事件的时间:低血糖、肝功能损害、肾功能损害、糖尿病酮症酸中毒、急性胰腺炎或非恶性胆道事件^[13]。同时对其中常见不良事件低血糖的发生情况进行比较。

本研究对结局指标的分析采用意向性分析。研究对象从入组开始接受随访,直至治疗中断、发生研究结局事件、死亡及研究时间截止(2025年6月30日)。治疗中断定义为预计

的续药日期之后的 90 d 内未进行用药或换药。预计续药日期通过将药物的使用天数与研究药物的上一次用药日期相加得出。停用研究药物的患者将被随访至最后一次预计续药日或换药日^[15]。治疗中断不包含从原研药及仿制药之间的更换。对结局指标进行敏感性分析,在敏感性分析中,对未发生原研药及仿制药之间更换的患者进行分析。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 和 R 进行统计分析。计量资料符合正态分布用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本均数 t 检验;计量资料不符合正态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较采用卡方检验。采用倾向性评分(PSM)1:1 匹配校正两组患者的基线变量,包括性别、年龄、民族、高血压、血脂异常等共病发生情况以及糖尿病药物使用情况,卡钳值设置为 0.1。PSM 后的主要和次要结局的发生率以每 100 人年为单位进行计算。采用单因素和多因素 Cox 比例风险模型来估算风险比(HR)及 95%置信区间(CI),其中多因素 Cox 回归对性别、年龄、民族、共病发生情况、糖尿病药物使用情况等协变量进行校正。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床使用情况

2019 年—2025 年 DPP-4i/Met FDC 药物使用人数及占数据库内对应年份糖尿病总人数的比例均呈现上涨趋势,见图 1。集采实施前后,DPP-4i/Met FDC 药物的使用人数均以西格列汀二甲双胍和沙格列汀二甲双胍居多。不同年度 DPP-4i/Met FDC 药物的 DDDs 见表 1。DPP-4i/Met FDC 药物使用总 DDDs 逐年增加。集采实施前后,二甲双胍维格列汀的 DDDs 占 DPP-4i/Met FDC 药物 DDDs 总和的比例无明显变化,见图 2。利格列汀二甲双胍的 DDDs 占同类药品的比例呈现上涨趋势。集采实施后,二甲双胍维格列汀的仿制药替代率由 2022 年的 7.15% 上升到 66.25%(2023 年:66.61%;2024 年:68.64%;2025 年:63.51%)。其他 DPP-4i/Met FDC 药物仿制药替代率仍较低(2025 年利格列汀二甲双胍:6.67%;沙格列汀二甲双胍:5.21%;西格列汀二甲双胍:25.57%)。

集采实施后二甲双胍维格列汀的使用总金额排序下降,

表 1 不同年度 DPP-4i/Met FDC 药物的 DDDs

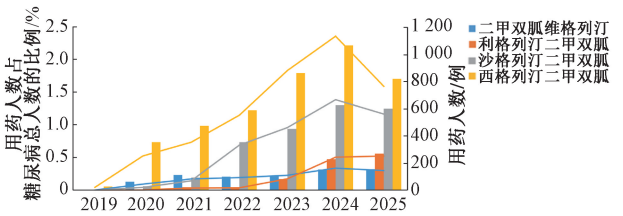
药品种类	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	均值
二甲双胍维格列汀	60.00	4 968.50	15 045.50	13 915.00	14 869.00	23 149.50	14 882.50	12 412.86
利格列汀二甲双胍	0	159.00	1 133.50	1 169.50	5 011.00	27 931.50	21 502.50	8 129.57
沙格列汀二甲双胍	0	2 690.00	8 410.00	40 172.00	71 652.00	113 496.00	65 188.00	43 086.86
西格列汀二甲双胍	1 918.00	29 942.50	47 616.50	78 467.25	119 587.00	164 263.50	68 961.00	72 965.11
DPP-4i/Met FDC	1 978.00	37 760.00	72 205.50	133 723.75	211 119.00	328 840.50	170 534.00	136 594.39

注:DPP-4i/Met FDC 为二肽基肽酶 4 抑制剂/二甲双胍单片固定剂量复方制剂;DDDs 为用药频度。

表 2 不同年度 DPP-4i/Met FDC 药物的使用金额(万元)

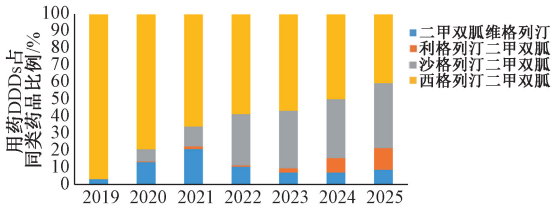
药品种类	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	均值
二甲双胍维格列汀	0.06	4.67	14.11	13.02	8.91	17.20	9.07	9.58
利格列汀二甲双胍	0	0.18	1.29	1.33	5.71	31.81	24.01	9.19
沙格列汀二甲双胍	0	1.54	5.28	34.51	61.06	97.27	55.93	36.51
西格列汀二甲双胍	1.87	29.23	46.48	76.59	116.73	157.39	58.96	69.61
DPP-4i/Met FDC	1.93	35.61	67.16	125.45	192.42	303.68	147.97	124.89

注:DPP-4i/Met FDC 为二肽基肽酶 4 抑制剂/二甲双胍单片固定剂量复方制剂。



DPP-4i/Met FDC:二肽基肽酶 4 抑制剂/二甲双胍单片固定剂量复方制剂;线形图代表不同 DPP-4i/Met FDC 药物使用人数的变化;柱状图代表不同 DPP-4i/Met FDC 药物使用人数占数据库内对应年份 2 型糖尿病总人数的比例。

图 1 不同 DPP-4i/Met FDC 药物使用人数及占糖尿病总人数的比例



DPP-4i/Met FDC:二肽基肽酶 4 抑制剂/二甲双胍单片固定剂量复方制剂;DDDs:用药频度。

图 2 不同 DPP-4i/Met FDC 药物 DDDs 占同类药品比例

由实施前的第 2 位下降至 2023 年第 3 位以及 2024 年和 2025 年的第 4 位,见表 2。二甲双胍维格列汀 DDC 由 2022 年的 9.36 元下降至实施后的平均 6.51 元(2023 年:5.99 元;2024 年:7.43 元;2025 年:6.09 元)。集采实施后平均节省费用 47 719.01 元/年(2023 年:49 996.60 元;2024 年:44 605.07 元;2025 年:48 555.36 元)。

2.2 患者临床资料

研究队列共筛选到识别期诊断为 2 型糖尿病,年龄 ≥ 18 岁,且使用二甲双胍维格列汀原研或仿制药的患者 316 例,进一步排除 1 例基线期诊断为 1 型糖尿病的患者,37 例入组后使用二甲双胍维格列汀持续时间 <30 d 的患者及 1 例基线期及入组后连续参保时间 <365 d 的患者后,最终纳入 277 例患者进行分析,其中仿制药组 110 例,原研药组 167 例。两组患者临床资料见表 3。

表 3 二甲双胍维格列汀仿制药与原研药组临床资料情况

基线特征	PSM 前				PSM 后			
	仿制药组 (n=110)	原研药组 (n=167)	χ^2/t	P	仿制药组 (n=110)	原研药组 (n=110)	χ^2/t	P
性别/例 (%)			0.395	0.530			0.687	0.407
男	70 (63.64)	100 (59.88)			70 (63.64)	64 (58.18)		
女	40 (36.36)	67 (40.12)			40 (36.36)	46 (41.82)		
年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	59.75 $\pm$ 12.84	56.46 $\pm$ 13.18	2.056	0.041	59.75 $\pm$ 12.84	57.47 $\pm$ 11.85	1.370	0.172
民族 (汉族)/例 (%)	108 (98.18)	152 (91.02)	5.908	0.015	108 (98.18)	107 (97.27)	0.000	1.000
高血压/例 (%)	74 (67.27)	105 (62.87)	0.561	0.454	74 (67.27)	74 (67.27)	0.000	1.000
血脂异常/例 (%)	90 (81.82)	123 (73.65)	2.489	0.115	90 (81.82)	87 (79.09)	0.260	0.610
冠心病/例 (%)	59 (53.64)	69 (41.32)	4.049	0.044	59 (53.64)	51 (46.36)	1.164	0.281
缺血性脑卒中/例 (%)	24 (21.82)	37 (22.16)	0.004	0.947	24 (21.82)	25 (22.73)	0.026	0.871
入组前 30 d 使用降糖药种类数/例 (%)			1.833	0.766			2.268	0.687
1	36 (32.73)	52 (31.14)			36 (32.73)	35 (31.82)		
2	46 (41.82)	63 (37.72)			46 (41.82)	39 (35.45)		
3	19 (17.27)	40 (23.95)			19 (17.27)	27 (24.55)		
4	7 (6.36)	9 (5.39)			7 (6.36)	6 (5.45)		
5	2 (1.82)	3 (1.80)			2 (1.82)	3 (2.73)		
入组前 30 d 使用胰岛素/例 (%)	20 (18.18)	35 (20.96)	0.321	0.571	20 (18.18)	22 (20.00)	0.118	0.732

注:PSM 为倾向性评分匹配。

2.3 有效性评价结果

针对增加降糖药物结局,二甲双胍维格列汀仿制药组平均随访 612 d(45.69 人年),原研药组平均随访 962 d(103.94 人年)。见表 4。仿制药组共 10 例患者在随访结束增加降糖药物,而原研药组发生 28 例。仿制药组相较于原研药组未显著增加风险($aHR=0.814,95\%CI=0.372\sim 1.781,P=0.607$)。针对更换为胰岛素治疗结局,二甲双胍维格列汀仿制药组平均随访

703 d,原研药组平均随访 1 796 d。仿制药组 2 例更换为胰岛素治疗,而原研药组发生 4 例,仿制药组相较于原研药组未显著增加更换为胰岛素治疗的风险($aHR=2.254,95\%CI=0.217\sim 23.373,P=0.496$)。在复合心血管结局发生情况方面,仿制药组发生 3 例,原研药组发生 2 例,仿制药组相较于原研药组未显著增加复合心血管结局事件的风险($aHR=6.080,95\%CI=0.478\sim 77.362,P=0.164$)。

表 4 二甲双胍维格列汀原研药与仿制药组结局事件发生情况

结局事件	仿制药组 (n=110)			原研药组 (n=110)			$cHR(95\%CI)$	$aHR(95\%CI)$
	事件数	总人年	人年发生率/%	事件数	总人年	人年发生率/%		
主要结局								
增加降糖药物	10	45.69	21.89	28	103.94	26.94	0.748 (0.349~1.601)	0.814 (0.372~1.781)
更换为胰岛素治疗	2	55.62	3.60	4	141.64	2.82	2.008 (0.269~15.016)	2.254 (0.217~23.373)
次要结局								
复合心血管结局	3	54.83	5.47	2	139.30	1.44	4.346 (0.437~43.263)	6.080 (0.478~77.362)
复合安全性结局	6	52.48	11.43	18	120.53	14.93	0.588 (0.225~1.536)	0.653 (0.238~1.788)
低血糖结局	3	57.23	5.24	12	129.40	9.27	0.364 (0.101~1.312)	0.377 (0.099~1.436)

注:人年发生率为每 100 人年的结局事件数; $cHR(95\%CI)$ 由单因素 Cox 比例风险模型来估算; $aHR(95\%CI)$ 由多因素 Cox 比例风险模型来估算,校正年龄、性别、民族、高血压、血脂异常、冠心病及缺血性脑卒中合并情况、入组前 30 d 使用降糖药种类数以及入组前 30 d 是否使用胰岛素。

敏感性分析共纳入 233 例患者,其中仿制药组 109 例,原研药组 124 例。经 PSM 后,仿制药组 109 例,原研药组 107 例,两组匹配后基线特征比较,均无统计学意义($P>0.05$)。仿制药组 9 例增加降糖药物,原研药组 14 例,仿制药组相较于原研药组未显著增加风险($aHR=0.977,95\%CI=0.405\sim 2.362,P=0.960$)。仿制药组 2 例患者更换为胰岛素治疗,而原研药组 5 例,仿制药组相较于原研药组未显著增加更换为胰岛素治疗的风险($aHR=0.193,95\%CI=0.017\sim 2.191,P=0.185$)。仿制药组 3 例患者发生复合心血管结局事件,原研药组 1 例,仿制药组较原研药组未显著增加风险($aHR=5.776,95\%CI=0.382\sim 87.293,P=0.206$)。

2.4 安全性评价结果

在安全性方面,仿制药组共发生 6 例复合安全性结局事件,原研药组发生 18 例。仿制药组较原研药组发生复合安全性结局事件的风险比较,差异无统计学意义($aHR=0.653,95\%CI=0.238\sim 1.788,P=0.407$),见表 4。在低血糖事件方面,仿制药组共发生 3 例,原研药组 12 例,仿制药组较原研药组低血糖发生的风险比较,差异无统计学意义($aHR=0.377,$

$95\%CI=0.099\sim 1.436,P=0.153$)。敏感性分析仿制药组发生 6 例复合安全性结局事件,原研药组 15 例,仿制药组与原研药组的风险比较,差异无统计学意义($aHR=0.421,95\%CI=0.156\sim 1.137,P=0.088$)。仿制药组发生 3 例低血糖事件,原研药组发生 12 例,仿制药组与原研药组发生低血糖的风险比较,差异无统计学意义($aHR=0.298,95\%CI=0.078\sim 1.132,P=0.076$)。

3 讨论

本研究基于北京市医保数据,分析二甲双胍维格列汀复方制剂的临床应用,重点考察集采政策实施后的使用现状,为集采政策的优化提供了依据。同时,研究在真实世界环境下比较了仿制药与原研药的疗效和安全性。二甲双胍维格列汀是首个被纳入集采的降糖复方制剂,Schnaars 等及殷俊刚等研究评估了二甲双胍维格列汀复方制剂仿制药与原研药具有生物等效性,但尚无研究评价两者是否具有临床等效性^[16-17]。因此,本研究可为该仿制药的合理使用提供临床参考。

近年来,DPP-4i/Met FDC 使用人数和用药量逐年上升,可能与复方制剂在保障疗效的同时,减少了服用药片数量,方案

简便,患者偏好有关。本研究发现,集采实施后二甲双胍维格列汀仿制药大幅替代原研药,但未影响该药物在同类 FDC 中的使用比例,间接反映出临床对二甲双胍维格列汀仿制药的接受度良好^[3,18]。集采后中选品种价格降至原研药的四分之一,仿制药替代率显著上升,显示出政策实施的积极效果^[19]。此外,二甲双胍维格列汀 DDC 下降 30%,极大减轻了药品费用负担,体现出仿制药在经济学方面的显著优势。本研究对集采药品及同类药物使用情况的分析,也为集采品种优化选择和科学决策提供了参考依据。

在二甲双胍维格列汀的疗效方面,现有研究证实,其复方制剂相比二甲双胍单药可提升疗效,且与二甲双胍和维格列汀两药联合用药具有生物等效性^[20-21]。本研究基于北京医保数据,参考相关研究,采用降糖药物调整包括增加降糖药物和更换为胰岛素治疗指标作为主要疗效指标^[12-14]。结果显示,仿制药与原研药在需要增加降糖药物或更换为胰岛素治疗方面的发生情况无统计学差异,提示两者在血糖控制效果方面相当。此外,本研究还分析了复合心血管结局事件的发生时间这一远期疗效指标,以全面评估长期疗效。目前关于该复方制剂心血管风险的研究有限,但既往证据表明,二甲双胍可降低 2 型糖尿病患者的心血管风险,而联用维格列汀并未增加主要心血管复合终点事件风险^[22-23]。Sicras-Mainar 等^[24]研究也显示,二甲双胍联合维格列汀患者的心血管事件发生率低于联合磺脲类或噻唑烷二酮类药物。本研究首次针对该复方制剂进行心血管风险评估,结果显示仿制药与原研药组间无统计学差异,但该结论尚需更大样本量研究予以验证。

关于二甲双胍维格列汀复方制剂的安全性评价研究目前仍较为有限。Abe 等^[25]比较了该复方制剂与二甲双胍阿格列汀复方制剂在 12 周内的疗效与安全性,两组均未报告不良事件,血细胞及生化指标也较基线未见明显变化。Van Gaal 等^[20]报道,服用二甲双胍维格列汀复方制剂的患者中有 2.4% 发生了不良事件,以胃肠道反应为主。本研究结合该复方制剂药品说明书中列出的不良反应及相关文献^[13,26],采用复合安全性事件作为安全性结局指标。因研究设计、观察指标及随访时间不同,本研究中不良事件发生率与上述研究有所不同。本研究结果显示,仿制药组与原研药组在复合安全性事件的发生率方面无统计学差异。鉴于低血糖是二甲双胍与维格列汀联合使用的常见不良反应,本研究进一步比较了两组低血糖发生情况,其风险亦无统计学差异,提示仿制药与原研药在整体安全性上相当。

本研究基于北京医保数据,能够反映真实临床实践中的药物使用情况,结果外推性较好。该数据提供了患者长期、连续的用药与诊疗记录,使得对 DPP-4i/Met FDC 的长期疗效和安全性进行回顾性评价成为可能,弥补了传统短期临床试验在长期风险收益评估上的不足。为控制混杂偏倚,本研究采用 PSM 校正仿制药与原研药组间的潜在混杂因素,并对主要结果开展敏感性分析,以增强结论的稳健性^[27]。然而,本研究仍存在局限性。首先,受医保数据内容所限,无法获取空腹血糖、HbA_{1c} 等直接反映血糖控制的指标,难以直接评估降糖疗效。其次,数据来源于随机抽样样本,且二甲双胍维格列汀在样本中的使用量有限,导致长期结局指标的统计检验效力可能不

足。此外,仿制药上市时间晚于原研药,两组随访时间差异较大,尽管本研究采用生存分析方法考虑了事件发生时间,但仍可能引入时间相关的偏倚。同时,医保数据受临床诊疗行为与记录习惯的影响,对结局事件的识别可能存在一定程度的低估或高估。最后,作为回顾性队列研究,处方信息与实际用药之间可能因患者依从性差异而存在不一致,后续仍需开展前瞻性、多中心、大样本研究进一步验证当前结论。

综上所述,本研究基于北京医保数据的真实世界研究表明,二甲双胍维格列汀仿制药在治疗 2 型糖尿病患者中的应用良好,且与原研药具有相似的疗效与安全性特征。尽管存在回顾性研究的固有局限,但本研究为该仿制药与原研药的临床等效性提供了来自真实世界的有效证据,支持其作为临床合理治疗的选择之一。

(利益声明:所有作者声明无利益冲突。)

参考文献

[1] 孙文俊, 赵子寅, 成哲玉, 等. 药品集中采购政策对药品价格和使用影响的系统综述[J]. 中国卫生政策研究, 2023, 16(2): 52-58.

[2] 刘政泽, 张前进, 张好辰, 等. 基于不同维度的我国药品集中带量采购政策效果分析[J]. 中国医药科学, 2025, 15(6): 164-167, 184.

[3] 张慧明, 戴立波. 带量采购对某院口服降糖药原研药和仿制药使用的影响及思考[J]. 中南药学, 2024, 22(12): 3388-3393.

[4] 中华医学会内分泌学分会神经与内分泌学组. 二肽基肽酶 4 抑制剂/二甲双胍固定剂量复方制剂的临床应用专家建议[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(12): 949-953.

[5] Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study[J]. World J Diabetes, 2012, 3(9): 161-169.

[6] Lüdemann J, Dütting E D, Dworak M. Patient preference and tolerability of a DPP-4 inhibitor versus a GLP-1 analog in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: a 24-week, randomized, multicenter, crossover study[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2015, 6(4): 141-148.

[7] Kesselheim A S, Misono A S, Lee J L, et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(21): 2514-2526.

[8] 张兰, 董宪喆, 王之舟. 真实世界研究在国产仿制药临床疗效与安全性评价中的应用及展望[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(3): 129-132.

[9] 罗巧, 董宪喆, 王之舟, 等. 二甲双胍带量采购中选仿制药疗效与安全性评价的真实世界研究[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(5): 427-432.

[10] 谢灵波, 陈勤朴, 何莹, 等. 服用集采二甲双胍 2 型糖尿病患者远程药理学随访分析[J]. 中国处方药, 2023, 21(11): 73-76.

[11] 罗巧, 王之舟, 刘文娜, 等. 格列美脲集采中选仿制药与原研药临床效果的真实世界研究[J]. 中国药业, 2023, 32(24): 50-54.

[12] Desai R J, Sarpatwari A, Dejene S, et al. Comparative effectiveness of generic and brand-name medication use: a database study of US health insurance claims[J]. PLoS Med, 2019, 16(3): e1002763.

[13] Kutz A, Kim D H, Wexler D J, et al. Comparative cardiovascular effectiveness and safety of SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor

agonists, and DPP-4 inhibitors according to frailty in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(11): 2004-2014.

[14] Cho S J, Oh I S, Jeong H E, et al. Long-term clinical outcomes of oral antidiabetic drugs as fixed-dose combinations; a nationwide retrospective cohort study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(10): 2051-2060.

[15] Shin A, Koo B K, Lee J Y, et al. Risk of dementia after initiation of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults aged 40-69 years with type 2 diabetes; population based cohort study[J]. *BMJ*, 2024, 386: e079475.

[16] Schnaars Y, Gaikwad S, Gottwald-Hostalek U, et al. Bioequivalence studies of new generic formulations of vildagliptin and fixed-drug combination of vildagliptin and metformin versus respective originator products in healthy volunteers [J]. *Diabetes Ther*, 2022, 13(6): 1215-1229.

[17] 殷俊刚, 刘芳, 吴婷, 等. 二甲双胍维格列汀片在中国健康人体内的生物等效性研究[J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(23): 2495-2500.

[18] Song Jie, Guo Wei, Jin Chunlin, et al. Analysing the effects of National Centralised Drug Procurement and Price Negotiation Policies on novel hypoglycaemic drug usage and costs in Shanghai, China; an interrupted time series analysis[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(12): e088318.

[19] 王浩扬, 韩悦, 谢金平, 等. 国家药品集中带量采购及接续政策对药品用量、价格及费用的影响研究[J]. *中国卫生经济*, 2024, 43(10): 31-37.

[20] Van Gaal L, Hermans M P, Daci E, et al. Effectiveness and tolerability of vildagliptin and the single pill combination of vildagliptin and metformin in “real-world” management of type 2 diabetes mellitus; the G-FORCE study[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(3): 965-979.

[21] Mita S, Chitnis S D, Kulmatycki K, et al. Bioequivalence and food effect assessment for vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets relative to free combination of vildagliptin and metformin in Japanese healthy subjects[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2016, 54(4): 305-314.

[22] Zhang Kui, Yang Wenxing, Dai Hao, et al. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: results from meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 160: 108001.

[23] Mannucci E, Nreu B, Monterege C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes treated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors; an extensive meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(10): 2745-2755.

[24] Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Use of metformin and vildagliptin for treatment of type 2 diabetes in the elderly[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014, 8: 811-818.

[25] Abe T, Takeda Y, Sakuma I, et al. Efficacy of alogliptin/metformin fixed-dose combination tablets and vildagliptin/metformin fixed-dose combination tablets on glycemic control in real-world clinical practice for the patients with type 2 diabetes: a multicenter, open-label, randomized, parallel group, comparative trial [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2024, 22(9): 651-660.

[26] Kim H, Seo J H, Nam J H, et al. Comparing ischemic cardiovascular effectiveness and safety between individual SGLT-2 inhibitors and DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes; a nationwide population-based cohort study [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1443175.

[27] 国家药监局药审中心. 关于发布《药物真实世界研究设计与方案框架指导原则(试行)》的通告: 2023 年第 5 号 [EB/OL]. (2023-02-16) [2025-10-10]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/14aac16a4fc5b5841bc2529988a611cc>. (收稿日期:2026-02-09 修回日期:2026-04-07)

(上接第 908 页)

[12] Fitzgerald H C, Dhakal P, Behura S K, et al. Self-renewing endometrial epithelial organoids of the human uterus[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(46): 23132-23142.

[13] Kim M, Mun H, Sung C O, et al. Patient-derived lung cancer organoids as *in vitro* cancer models for therapeutic screening[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3991.

[14] 黄传玉, 刘富垒, 王晓丹, 等. 肿瘤药敏实验模型研究进展[J]. *中南药学*, 2023, 21(4): 1000-1007.

[15] 石铭, 高竞焜, 吴嘉兴, 等. 患者来源肿瘤类器官临床药敏检测的回顾性分析: 精准医疗与转化医学的机遇和挑战[J]. *中国科学: 生命科学*, 2026, 56(4): 894-911.

[16] Dimova T, Alexandrova M, Vangelov I, et al. The modeling of human implantation and early placentation; achievements and perspectives[J]. *Hum Reprod Update*, 2025, 31(2): 133-163.

[17] Wilczyński J R, Radwan P, Tchórzewski H, et al. Immunotherapy of patients with recurrent spontaneous miscarriage and idiopathic infertility: does the immunization-dependent Th2 cytokine overbalance really matter? [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(2): 151-160.

[18] Saso S, Logan K, Abdallah Y, et al. Use of cyclosporine in uterine transplantation[J]. *J Transplant*, 2012, 2012: 134936.

[19] Li Qian, Yuan Yang, Zhao Wentao, et al. A 3D *in vitro* model for studying human implantation and implantation failure [J]. *Cell*, 2026, 189(1): 70-86. e20.

[20] Gnecco J S, Brown A, Buttrey K, et al. Organoid co-culture model of the human endometrium in a fully synthetic extracellular matrix enables the study of epithelial-stromal crosstalk[J]. *Med*, 2023, 4(8): 554-579. e9.

[21] Tian Jiwen, Yang Jie, Chen Tingwei, et al. Generation of human endometrial assembloids with a luminal epithelium using air-liquid interface culture methods[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30): e2301868.

[22] Zhang Xin, Fan Linyuan, Zhang Li, et al. Comparative analysis of organoid, air-liquid interface, and direct infection models for studying pathogen-host interactions in endometrial tissue[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 8531.

[23] Wang Yifan, Jin Zhixing, Blatchford A F, et al. Human endometriotic lesion-derived small extracellular vesicles impair macrophage function in the peritoneal microenvironment [J]. *J Extracell Vesicles*, 2026, 15(2): e70227. (收稿日期:2026-05-08 修回日期:2026-05-21)