

· 临床研究 ·

甘精胰岛素注射液(HS004)和来得时[®]治疗糖尿病的有效性和安全性比较:多中心、随机、开放、阳性药平行对照的Ⅲ期临床研究

黄洪¹, 王海芳², 胡文³, 李洪海⁴, 鲁一兵⁵, 李利平⁶,
邓武权⁷, 胡社会⁸, 李玉凤⁹, 徐向进¹⁰, 李平¹¹, 朱大龙¹

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科, 江苏 南京 210008; 2. 邯郸市第一医院内分泌科, 河北 邯郸 056002;
3. 淮安市第二人民医院内分泌科, 江苏 淮安 223022; 4. 北京煤炭总医院内分泌科, 北京 100028;
5. 南京医科大学第二附属医院内分泌科, 江苏 南京 210003; 6. 河南科技大学第一附属医院内分泌科, 河南 郑州 450052;
7. 重庆市急救医疗中心内分泌科, 重庆 400014; 8. 浙江海正药业股份有限公司, 浙江 台州 318000;
9. 北京市平谷区医院内分泌科, 北京 101299; 10. 南京军区福州总医院内分泌科, 福建 福州 350025;
11. 山西运城中心医院内分泌科, 山西 运城 044099

摘要: **目的** 比较甘精胰岛素注射液(HS004)和来得时[®]治疗糖尿病的有效性和安全性。**方法** 本研究为多中心、随机、开放、平行组、阳性药平行对照的Ⅲ期临床研究,研究共筛选2017年10月至2019年9月35家中心的914例受试者,最终610例随机分配于HS004组和来得时组,治疗24周。比较两组治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2h静脉血糖(2hPG)、体重、胰岛素每日用量、胰岛素u/kg用量、不良事件的发生率和甘精胰岛素特异性抗体阳性率。**结果** 治疗24周后,全部人群HS004组与来得时组的HbA1c的降幅(0.84% vs 0.96%)、2型糖尿病(T2DM)受试者中两组的降幅(0.92% vs 1.02%)以及治疗12周时T2DM受试者两组HbA1c的降幅(0.92% vs 1.05%)差异均无统计学意义($P>0.05$)。T2DM受试者治疗24周后,HS004组与来得时组HbA1c $\leq 6.5\%$ 的受试者的比例分别为12.82%和8.20%,HbA1c $<7.0\%$ 的受试者的比例分别为27.47%和26.17%;两组FPG较基线的平均降幅分别为1.709 mmol/L、1.950 mmol/L,2hPG的平均降幅分别为2.908 mmol/L、3.005 mmol/L;两组体重较基线变化的均值分别为0.79 kg和0.97 kg;两组胰岛素每日用量均值分别为13.95 u、13.02 u;两组胰岛素u/kg用量均值分别为0.20 u/kg、0.19 u/kg,上述指标两组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。对于其中的T2DM受试者,与来得时组相比,HS004组中低血糖事件的发生率降低了0.7%,组间差异无统计学意义($P>0.05$);T2DM受试者,HS004组和来得时组基线抗药物抗体(ADA)阳性率差异无统计学意义(5.80% vs 9.30%, $P>0.05$);治疗期间末次访视,两组ADA阳性率差异无统计学意义(12.59% vs 14.34%, $P>0.05$)。**结论** 甘精胰岛素注射液(HS004)治疗糖尿病的有效性和安全性与来得时[®]相当,并具有良好的耐受性。

关键词: 糖尿病;甘精胰岛素;糖化血红蛋白;空腹血糖;胰岛素用量;抗药物抗体;有效性;安全性
中图分类号: R587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2023)03-0391-08

Efficacy and safety of insulin glargine injection (HS004) compared with Lantus[®] in diabetes: a phase III multicenter, randomized, open-label, parallel, active-controlled clinical trial

HUANG Hong*, WANG Hai-fang, HU Wen, LI Hong-hai, LU Yi-bing, LI Li-ping,
DENG Wu-quan, HU She-hui, LI Yu-feng, XU Xiang-jin, Li-ping, ZHU Da-long

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.03.016

通信作者: 朱大龙, E-mail: zhudalong@nju.edu.cn

出版日期: 2023-03-20

* Department of Endocrinology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of
Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210008

Corresponding author: ZHU Da-long, E-mail: zhudalong@nju.edu.cn

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of insulin glargine injection (HS004) and Lantus[®] in treating patients with diabetes mellitus. **Methods** This was a phase III, multicenter, randomized, open-label, parallel-group, active-controlled clinical trial. A total of 914 participants with diabetes from 35 hospitals, 610 subjects of them were randomly assigned to HS004 group and Lantus[®] group for 24 weeks. The efficacy measures included changes in glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2hPG), body weight from baseline, daily dosage of insulin, dosage of insulin u/kg. The safety outcomes included rates of hypoglycemia, adverse events and anti-insulin glargine antibody. **Results** After 24 weeks of treatment, there was no significant differences in the change of HbA1c of total subjects in HS004 group and Lantus[®] group (0.84% vs 0.96%, $P>0.05$), so were the change of HbA1c of T2DM subjects at 24 weeks (0.92% vs 1.02%, $P>0.05$) and 12 weeks (0.92% vs 1.05%, $P>0.05$). After 24 weeks of treatment in T2DM subjects, the proportions of HbA1c $\leq 6.5\%$ were 12.82% in HS004 group and 8.20% in Lantus[®] group, and the proportions of HbA1c $< 7.0\%$ were 27.47% and 26.17%, respectively. FPG decreased by 1.709 mmol/L and 1.950 mmol/L from baseline in the two groups, respectively, and 2 hPG decreased by 2.908 mmol/L and 3.005 mmol/L, respectively. The mean body weight changes from baseline in the two groups were 0.79 kg and 0.97 kg, respectively. The daily dosage of insulin in the two groups was 13.95 u and 13.02 u, respectively. The dosages of insulin u/kg were 0.20 u/kg in HS004 group and 0.19 u/kg in Lantus[®] group, respectively. In T2DM subjects, the incidence of hypoglycemia reduced by 0.7% in HS004 group compared with Lantus[®] group, but there was no significant difference between them ($P>0.05$). In T2DM subjects, there was no significant difference in anti-drug antibody (ADA) positive rate at baseline (5.80% vs 9.30%, $P>0.05$) between the two groups, and no significant difference in the ADA positive rate at the last visit during treatment (12.59% vs 14.34%, $P>0.05$). **Conclusion** Insulin glargine injection (HS004) shows similar efficacy and safety profiles compared with Lantus[®] in treating patients with diabetes mellitus, and insulin glargine injection (HS004) treatment was well tolerated in patients.

Keywords: Diabetes; Insulin glargine; Glycated hemoglobin; Fasting blood glucose; Insulin dosage; Anti-drug antibody; Efficacy; Safety

糖尿病作为一种慢性疾病,其发病率和患病率逐年上升,在全球范围内受到广泛关注。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)调查数据显示,2021年全球成年糖尿病患者约5.37亿,预计到2030年,糖尿病患者数将增加到6.43亿,患病率达11.3%;而中国糖尿病患者人数居全球第一,2021年糖尿病患者约1.40亿,预计到2030年,糖尿病患者数将增加到1.74亿^[1]。对于糖尿病的治疗,国内外指南均推荐基础胰岛素作为起始胰岛素治疗的选择之一^[2-4]。目前,我国使用的基础胰岛素包括长效胰岛素类似物和中效人胰岛素(neutral protamine hagedorn, NPH)两大类。甘精胰岛素、地特胰岛素和德谷胰岛素都属于长效胰岛素类似物,其中甘精胰岛素在国内的应用最为广泛^[5]。甘精胰岛素注射液原研药来得时[®][赛诺菲(北京)制药有限公司生产]的临床有效性和安全性已得到证实,浙江海正药业股份有限公司生产的甘精胰岛素注射液(HS004)与其活性成分和结构一致。本研究旨在评价甘精胰岛素注

射液(HS004)治疗糖尿病的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究设计 本研究为多中心、随机、开放、阳性药平行对照、非劣效比较的Ⅲ期临床试验(临床试验登记号:CTR20171016),比较甘精胰岛素注射液(HS004)和来得时[®]治疗糖尿病的有效性和安全性。试验不设盲,但是糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)和免疫原性的检测必须在盲态下进行。

1.2 研究对象 本研究2017年10月至2019年9月在中国35家研究中心进行。试验方案经南京大学医学院附属鼓楼医院药物临床试验伦理委员会和各研究中心伦理委员会批准,所有受试者均书面签署知情同意书。

1.2.1 入选标准 (1)年龄18~75岁(含18和75周岁);(2)体质指数(BMI)18.0~35.0(含18和35);(3)按照WHO标准(1999)诊断为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)或2型糖尿病(type

2 diabetes mellitus, T2DM)受试者;(4)对于T1DM,筛选前需接受胰岛素和/或胰岛素类似物治疗 ≥ 3 个月;(5)对于T2DM,筛选前使用 ≥ 2 种口服降糖药物稳定治疗至少3个月;(6)筛选时 $7.0\% < \text{HbA1c} \leq 13.0\%$ 。

1.2.2 排除标准 (1)筛选前正使用连续皮下胰岛素输注的T1DM患者;(2)筛选前3个月内接受过预混和/或基础-餐时胰岛素治疗累积7d及以上的T2DM,或正接受胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂者,或不能耐受方案规定的剂量者;(3)对试验用药品任何成分过敏者;(4)恶性肿瘤病史或血液疾病患者(如镰状红细胞病、溶血性贫血等);(5)其他特殊类型糖尿病;(6)入组前1个月内出现酮症酸中毒;(7)研究者认为不适合参加本试验者;(8)妊娠、处于哺乳期者;(9)丙氨酸氨基转移酶大于正常值上限2.5倍、天门冬氨酸氨基转移酶大于正常值上限2.5倍、总胆红素大于正常值上限1.5倍、或血清肌酐大于正常值上限者,或女性血红蛋白小于110 g/L、或男性血红蛋白小于120 g/L;(10)有药物滥用史或酗酒者。

1.3 研究方法 本试验采用IWRS区组随机系统进行随机化分组,各中心竞争入组。试验对象为需要接受胰岛素治疗的T1DM、T2DM受试者,试验分为筛选期(2周)、导入期(2周)和治疗期(24周):在筛选期(第-4~-2周),满足所有入选标准,且不满足任一排除标准的受试者进入为期2周的导入期。导入期结束后,再次核查入/排标准。满足所有入选标准,且不满足任一排除标准的受试者按照1:1的比例进行分层随机,分配至试验组和对照组。

1.3.1 给药剂量 根据前期研究结果并参考国内外同类产品的用药方案,T1DM和T2DM患者的用药见表1。

表1 试验用药品的推荐剂量
Tab. 1 Recommended dose of test drug

DM类型	药品	导入期	治疗期
T1DM	HS004/来得时®	若筛选前使用基础胰岛素,则日剂量与筛选前基础胰岛素一致; 若筛选前未使用基础胰岛素,则起始剂量为0.2 u/kg。	与导入期一致
T2DM	HS004/来得时®	若筛选前使用基础胰岛素,则日剂量与筛选前基础胰岛素一致; 若筛选前未使用基础胰岛素,则不使用胰岛素。	若筛选前使用基础胰岛素,则日剂量与导入期一致; 若筛选前未使用基础胰岛素,则起始剂量为0.2 u/kg。

两组受试者均为皮下注射,1次/d,一般不超过30 u/次,连续使用24周。根据睡前和三餐前血糖的水平来调整T1DM受试者睡前和三餐前胰岛素用量,每周调整1次胰岛素剂量,每次调整的剂量一般为2~6 u。根据T2DM受试者空腹血糖水平调整HS004/来得时®用量,建议每周调整2~6 u直至空腹血糖(FPG)达标。

1.3.2 评估指标 主要疗效指标为治疗24周后,HS004组与来得时组相比,HbA1c相对基线的变化。次要疗效指标包括:治疗12周后,HS004组与来得时组相比,HbA1c相对基线的变化;治疗24周后,HS004组与来得时组相比,HbA1c $\leq 6.5\%$ 的比例和 $< 7.0\%$ 的比例,FPG、餐后2h血糖(2hPG)和体重相对基线的变化;HS004组与来得时组相比,各胰岛素每日用量以及u/kg用量的差异。探索性疗效终点指标为HS004组与来得时®组相比,末梢血糖相对基线的变化。安全性指标主要包括生命体征、体格检查、低血糖事件、心电图(ECG)、相关实验室检查、注射反应和不良事件。

1.4 统计学方法 统计分析采用SAS 9.4软件完成。有效性评价采用全分析集(full analysis set, FAS)和符合方案集(per protocol set, PPS),安全性评价采用安全性数据集(safety set, SS)进行统计分析。计量资料进行正态性检验,正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对t检验。对HbA1c、FPG和2hPG治疗前后变化的组间比较采用协方差分析法(analysis of variance, ANOVA)进行检验。主要终点指标即HbA1c治疗24周后相对于基线的变化使用单侧检验,检验水平为0.025。除非另有说明,其余指标都采用 $\alpha = 0.05$ 的双侧检验,计算双侧95%CI。分别对T1DM和T2DM进行疗效指标和安全性指标的统计分析。对T1DM进行描述性统计和组间差异性比较,但不作任何的正式假设检验。此外,还将T1DM和T2DM受试者合并进行分析,作为疗效和安全性终点的辅助分析。

2 结果

2.1 受试者分布和基线特征 本研究共筛选受试者914例,其中676例受试者进入导入期,导入期因不符合入选标准/符合排除标准、撤回知情同意书或其他原因脱落66例受试者,最终610例受试者随机分配至2个治疗组:317例分配至HS004组,293例分配至来得时组。HS004组和来得时组各有31例因故退出研究,HS004组和来得时组分别有286例和262

例受试者完成研究(图1)。基线时两组受试者的年龄、性别构成、空腹体重、BMI、糖尿病病程、HbA1c、FPG、2hPG、既往病史及伴随用药情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 主要疗效指标 T1DM和T2DM受试者治疗24周后,HS004组HbA1c由 $8.53\% \pm 1.252\%$ 下降至 $7.69\% \pm 1.110\%$ ($P<0.01$),下降了 $-0.84\% \pm 1.166\%$,来得时组HbA1c由 $8.64\% \pm 1.228\%$ 下降至 $7.68\% \pm 0.971\%$ ($P<0.01$),下降了 $-0.96\% \pm 1.158\%$,HS004组和来得时组的疗效差异为 $MD = 0.03\%$, $95\%CI: -0.11\% \sim 0.17\%$, $P<0.01$,HS004非劣效于来得时[®]。PPS分析集与FAS的结果一致。

由表3可知,T2DM受试者治疗24周后,HS004组和来得时组的HbA1c分别降至 7.59% 、 7.60% ,平均降幅分别为 0.92% 、 1.02% ,疗效差异为 0.01% ($95\%CI: -0.13\% \sim 0.15\%$),HS004非劣效于来得时[®] ($P<0.01$)。PPS分析集与FAS的结果一致。

2.3 次要疗效指标变化

2.3.1 治疗12周后,HbA1c相对基线的变化 FAS分析结果显示,T2DM受试者治疗12周后,HS004组和来得时组的HbA1c降低趋势较为明显,平均降幅分别为 0.92% 、 1.05% ,组内 t 检验 P 均 <0.01 ,有显著的统计学差异。治疗12周后,HS004组HbA1c较基

线的变化与来得时组相差 0.06% ($95\%CI: -0.07\% \sim 0.18\%$),二者之间无统计学差异。PPS分析集与FAS结果相似,T2DM受试者治疗12周后,HS004组和来得时组的HbA1c降低趋势均有统计学差异,平均降幅分别为 0.90% 、 1.07% ,组间无统计学差异 0.07% ($95\%CI: -0.06\% \sim 0.20\%$)。此外,T1DM受试者治疗12周后,HS004组和来得时组间HbA1c相对基线变化的结果也无统计学差异。

2.3.2 治疗24周后,HbA1c $\leq 6.5\%$ 和 $<7.0\%$ 的达标率 T2DM受试者治疗24周后,HS004组与来得时组相比,HbA1c $\leq 6.5\%$ 的受试者的比例和HbA1c $<7.0\%$ 的受试者的比例均差异无统计学意义($P>0.05$)。T1DM受试者中,两组HbA1c $\leq 6.5\%$ 和HbA1c $<7.0\%$ 的受试者的比例差异亦无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.3.3 治疗24周后T2DM患者FPG和2hPG相对基线的变化 T2DM受试者治疗24周后,两组FPG、2hPG与基线比较差异均有统计学意义($P<0.01$),但是组间比较差异无统计学意义($P = 0.118$, $P = 0.668$)。见表5。HS004组与来得时组间FPG($OR = 0.25$, $95\%CI: -0.07 \sim 0.57$, $P = 0.127$)和2hPG($OR = 0.10$, $95\%CI: -0.46 \sim 0.66$, $P = 0.726$)较基线的变化差异无统计学意义。

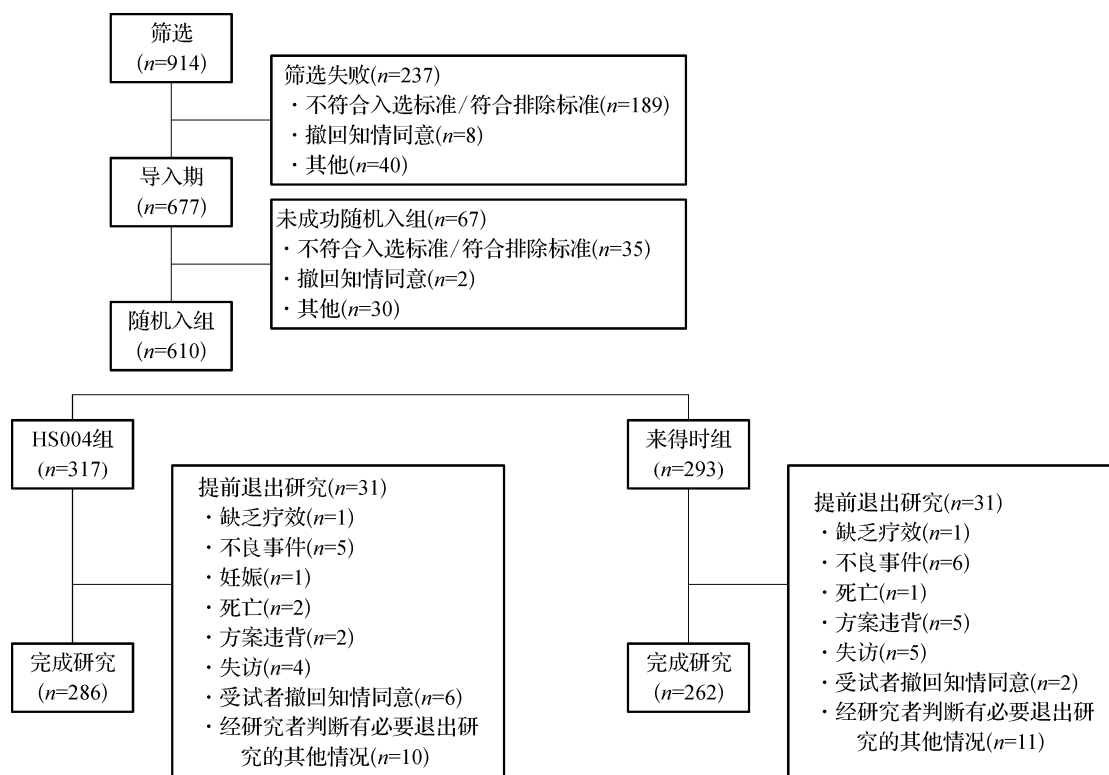


图1 试验入组和受试者分布情况
Fig. 1 Distribution of trial enrollment and subjects

2.3.4 治疗 24 周后 T2DM 受试者体重相对基线的变化 T2DM 受试者治疗 24 周后,两组体重与基线比较差异均有统计学意义($P < 0.01$),但是组间比较差异无统计学意义($P = 0.503$)。见表 6。HS004 组与来得时组间体重较基线的变化无显著差异($OR = 0.14, 95\%CI: -0.56 \sim 0.27, P = 0.127$)。

2.3.5 T2DM 受试者胰岛素每日用量以及 u/kg 用量的差异 T2DM 受试者中,HS004 组与来得时组胰岛素每日用量分别为 13.95 u、13.02 u,两组间差异无统计学意义($P = 0.306$);胰岛素 u/kg 用量分别为 0.20 u/kg、0.19 u/kg,两组间差异无统计学意义($P = 0.279$)。

表 2 受试者人口学资料及基线情况(FAS)
Tab. 2 Demographic data and baseline of subjects(FAS)

项目	HS004 组($n=299$)	来得时组($n=284$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	161(53.85)	159(55.99)	0.268	0.604
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	56.2 \pm 10.64	57.0 \pm 9.89	0.939	0.348
汉族[例(%)]	292(97.66)	280(98.59)	0.684	0.408
空腹体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	68.54 \pm 11.45	67.93 \pm 12.17	0.624	0.533
BMI($\bar{x} \pm s$)	25.24 \pm 3.29	24.98 \pm 3.44	0.933	0.351
糖尿病类型[例(%)]				
T1DM	26(8.66)	28(9.86)		
T2DM	273(91.30)	256(90.14)	0.235	0.628
糖尿病病程(月, $\bar{x} \pm s$)	123.09 \pm 70.61	126.13 \pm 72.15	0.514	0.607
基线 HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	8.53 \pm 1.25	8.64 \pm 1.23	1.070	0.285
基线 FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.72 \pm 3.16	9.735 \pm 3.00	0.078	0.938
基线 2hPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.81 \pm 3.97	16.99 \pm 4.06	0.541	0.590

注:获得基线资料者 HS004 组 299 例,来得时组 284 例。

表 3 T2DM 受试者治疗 24 周前后 HbA1c 的比较 (%)
Tab. 3 Comparison of HbA1c in T2DM subjects before and after 24 weeks of treatment (%)

分析集	组别	例数	基线值($\bar{x} \pm s$)	第 24 周值($\bar{x} \pm s$)	第 24 周较基线的变化($\bar{x} \pm s$)	两组间差值(95%CI)	单侧 P 值
FAS	HS004 组	273	8.52 \pm 1.24	7.59 \pm 1.00 ^a	-0.92 \pm 1.09	0.01	<0.001
	来得时组	256	8.62 \pm 1.22	7.60 \pm 0.93 ^a	-1.02 \pm 1.13	(-0.13, 0.15)	
PPS	HS004 组	254	8.48 \pm 1.22	7.58 \pm 1.02 ^a	-0.90 \pm 1.09	0.01	<0.001
	来得时组	231	8.63 \pm 1.23	7.61 \pm 0.92 ^a	-1.02 \pm 1.16	(-0.14, 0.16)	

注:与同组基线值比较,^a $P < 0.01$ 。

表 4 两组治疗 24 周后 HbA1c 达标率比较(FAS)
Tab. 4 Comparison of HbA1c compliance rates between the two groups after 24 weeks of treatment(FAS)

组别	T2DM[例(%)]			T1DM[例(%)]		
	例数	HbA1c \leq 6.5%	HbA1c $<$ 7.0%	例数	HbA1c \leq 6.5%	HbA1c $<$ 7.0%
HS004 组	273	35(12.82)	25(27.47)	26	3(11.54)	4(15.38)
来得时组	256	21(8.20)	67(26.17)	28	1(3.57)	2(7.14)
χ^2 值		2.976	0.114		1.248	0.927
P 值		0.085	0.736		0.264	0.336

表 5 T2DM 患者治疗 24 周前后 FPG 和 2hPG 的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of FPG and 2hPG in T2DM patients before and after 24 weeks of treatment (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	基线值	第 24 周值	变化值
FPG	HS004 组	273	9.542 \pm 2.941	7.833 \pm 2.017 ^a	-1.709 \pm 3.096
	来得时组	256	9.520 \pm 2.581	7.570 \pm 1.854 ^a	-1.950 \pm 2.802
2hPG	HS004 组	273	17.014 \pm 3.643	14.106 \pm 3.555 ^a	-2.908 \pm 4.288
	来得时组	256	16.982 \pm 3.807	13.977 \pm 3.336 ^a	-3.005 \pm 3.998

注:与同组基线值比较,^a $P < 0.01$ 。

表 6 T2DM 患者治疗 24 周前后体重的变化 (kg, $\bar{x} \pm s$)

Tab.6 Body weight changes of T2DM patients before and after 24 weeks of treatment (kg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	基线	第 24 周值	变化值
HS004 组	273	69.68 \pm 11.26	70.46 \pm 11.26 ^a	0.79 \pm 2.44
来得时组	256	68.75 \pm 12.25	69.72 \pm 12.06 ^a	0.97 \pm 2.45

注:与同组基线值比较,^a $P < 0.01$ 。

2.3.6 探索性疗效分析 基于 FAS 分析的 T2DM 受试者中,在 7 个时间点分别对 HS004 组和来得时组平均末梢血糖值、餐后较餐前末梢血糖的变

化值趋势直观呈现。从随机给药后至4周,平均末梢血糖值下降趋势明显,随后缓慢下降直至研究结束,并维持在临床可控范围内;餐后较餐前末梢血糖呈现一定的波浪形式,总体呈下降趋势,这与治疗后末梢血糖值已降至一定水平和临床血糖控制目标相关。此外,HS004组与来得时组间不同时间点末梢血糖相对基线的变化均无显著差异。

2.4 安全性评价

2.4.1 不良事件发生率比较

主要基于SS人群的治疗后发生的不良事件(treatment emerged adverse event, TEAE)进行分析。HS004组有254例(90.71%)发生1156例次TEAE,来得时组有240例(93.02%)发生1224例次TEAE,两组共有494例

(91.82%)受试者出现了2380例次。不良事件以轻/中度为主,两组共有14例受试者报告24例次重度TEAE,其中HS004组5例(1.79%)发生5例次,来得时组9例(3.49%)发生19例次。见表7。两组治疗期间的严重不良事件(SAE)共计35例发生45例次,其中HS004组12例发生13例次,来得时组23例发生32例次。

所有不良事件中,经研究者判断可能与研究药物相关的有320例(59.48%)受试者共1109例次,其中HS004组169例(60.36%)受试者共523例次,来得时组151例(58.53%)受试者共586例次。表7为主要受关注的TEAE项目。仅HS004组1例受试者报告了1例次与试验用药品相关的重度不良事件,两组未发生试验用药品相关的SAE。

表7 T2DM受试者TEAE描述
Tab.7 TEAE description of T2DM subjects

项目	HS004组(n=280)		来得时组(n=258)		合计(n=538)	
	例(%)	例次	例(%)	例次	例(%)	例次
与试验用药品相关	169(60.36)	523	151(58.53)	586	320(59.48)	1109
导致试验用药品用药减少	18(6.43)	23	26(10.08)	30	44(8.18)	53
导致试验用药品用药暂停	6(2.14)	9	5(1.94)	8	11(2.04)	17
导致试验用药品用药终止	5(1.79)	5	6(2.33)	9	11(2.04)	14
导致受试者退出研究	5(1.79)	5	7(2.71)	9	12(2.23)	14
导致死亡	1(0.36)	1	1(0.39)	1	2(0.37)	2

从数值上看,来得时组中导致试验用药品用药减少的不良事件、治疗期间SAE的发生率略高于HS004组,其他类型不良事件在HS004组与来得时组的发生率相当。

对于全部人群(含T1DM和T2DM受试者):HS004组和来得时组共有548(92.41%)例受试者出现了2985例次不良事件,分别有281例(91.53%)受试者报告1542例次,267例(93.36%)受试者报告1443例次。大部分不良事件都是轻/中度。HS004组和来得时组共有39例(6.60%)受试者报告49例次治疗期间的严重不良事件,前者14例(4.60%)受试者发生15例次,后者25例(8.71%)受试者发生34例次。仅HS004组1例受试者报告了1例次与试验用药品相关的严重不良事件。HS004组和来得时组各有1例受试者因不良事件死亡。

所有不良事件中,经研究者判断与研究药物相关的共有361例(60.88%)受试者发生1499例次,HS004组190例(61.89%)受试者报告772例次,来得时组171例(59.79%)受试者报告727例次。

在全部人群和T2DM受试者中,HS004组和来得时组不良事件发生情况类似。

2.4.2 低血糖

低血糖是在试验中最为常见的不良反应之一。T2DM受试者在治疗期间,HS004组中189例(67.50%)受试者共发生了643例次低血糖事件,来得时组中176例(68.22%)受试者共发生了674例次低血糖事件。与来得时组相比,HS004组中低血糖事件的发生率降低了0.7%(95%CI: -8.6%~7.2%),但是两组间低血糖事件的发生率差异无统计学意义($P=0.900$)。T1DM受试者在治疗期间,无论何种类型的低血糖事件,两组的发生率都相似。

2.4.3 实验室检查指标

治疗24周时尿葡萄糖、尿蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇发生异常有临床意义的比率相对较高,这与糖尿病患者的临床体征相关,但HS004组和来得时组在总体上的发生率都基本相当。生命体征、体格检查和心电图检查中,HS004组和来得时组在总体上的异常有临床意义的指标发生率都基本相当。

2.4.4 免疫原性评估

T2DM受试者,HS004组16例(5.80%)基线抗药物抗体(ADA)阳性,来得时组24例(9.30%)基线ADA阳性,来得时组基线ADA阳性率略高于HS004组,但无统计学意义($P=0.118$);

治疗期间末次访视,HS004组35例(12.59%)ADA阳性,来得时组37例(14.34%)ADA阳性,两组间ADA阳性率差异无统计学意义($P=0.553$)。

T1DM受试者,HS004组8例(29.63%)ADA阳性,来得时组9例(32.14%)ADA阳性,来得时组基线ADA阳性率略高于HS004组,但无统计学意义($P=0.840$);共8例(14.55%)受试者基线阴性,但在基线后访视ADA阳性,其中HS004组3例(11.11%),来得时组5例(17.86%),来得时组基线ADA阳性率也略高于HS004组;治疗期间末次访视,HS004组6例(22.22%)ADA阳性,来得时组9例(32.14%)ADA阳性,来得时组基线ADA阳性率也略高于HS004组,但差异无统计学意义($P=0.409$)。

总体上,T1DM患者和T2DM患者中,HS004组和来得时组基线和基线后各次访视ADA阳性率相当。

3 讨论

本研究是一项多中心、随机、开放、阳性药平行对照、非劣效比较的Ⅲ期临床研究,主要目的是比较甘精胰岛素注射液HS004与原研药来得时治疗糖尿病的有效性和安全性。来得时的有效性和安全性已得到广泛证实,与NPH相比,来得时降低HbA1c的效果更显著且发生低血糖的概率更低^[6-7]。随机对照试验的荟萃分析也证实,甘精胰岛素用于T1DM治疗时与中性精蛋白锌胰岛素(NPH)降糖效果相似,但低血糖更少^[8]。除此以外,甘精胰岛素与地特胰岛素降糖效果相当也得到证实^[9],而且低血糖和体重的增加均少于NPH^[10-11]。德谷胰岛素是新型长效胰岛素类似物,荟萃分析显示在T1DM和T2DM中,甘精胰岛素与德谷胰岛素的降糖效果相似^[12-13],但费用更低^[14]。

本研究中治疗24周时HS004与来得时的HbA1c降幅相近,基线时两组HbA1c水平较低,因此治疗24周时HbA1c相对基线下降1.0%左右是预期的结果。临床研究中,基线HbA1c、治疗过程中药物剂量的调整等因素均会影响HbA1c的降幅。本研究中T2DM受试者中甘精胰岛素HbA1c降幅比真实世界研究中的结果低^[10,15]。这种差异可能主要与真实世界研究中的基线HbA1c较高以及两类研究在研究人群、合并口服降糖药和随访时间方面的差异有关。本研究中两组治疗24周时FPG降幅和2hPG降幅均相似,也证明二者疗效相当,但FPG降幅低于甘精胰岛素在其他研究中的结果^[15-17],这可能与不同研究

中的胰岛素剂量不同有关。本研究的胰岛素起始剂量与其他研究类似,但结束时两组每日平均胰岛素用量0.2 u/kg和0.19 u/kg,低于其他研究的0.40~0.50 u/kg^[16-17],提示试验过程中基础胰岛素的剂量可能并未充分调整。

安全性方面,两组TEAE的发生率、SAE发生率、与研究药物相关的TEAE发生率及导致患者退出的TEAE发生率差异均无统计学意义。两组最为常见的TEAE为低血糖、上呼吸道感染、体重增加、尿路感染、高脂血症等,且这些TEAE大部分为轻/中度。除了在本研究中证明两者安全性相似外,与同类产品相关文献报道的历史数据相比,结果也相似,甚至有些TEAE发生率更低,这主要是因为甘精胰岛素应用过程中,可以达到持续稳定降糖效果,无峰值血药浓度,因此可以避免不良反应发生,同时甘精胰岛素与瑞格列奈的联合应用,可实现全天持续降糖,使胰岛素用量得到有效控制,避免大剂量用药而产生的不良反应。

综上所述,HS004治疗糖尿病患者的疗效确切,且在疗效结果上非劣效于来得时,安全性和耐受性良好,在安全性、免疫原性方面与来得时无明显的差异。
利益冲突 无

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109-119.
- [2] 成人2型糖尿病基础胰岛素起始调量期专家指导意见[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(10): 721-726.
Expert Guidance on Initial Dosing Period of Basic Insulin in Adult Type 2 diabetes [J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 29(10): 721-726.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国1型糖尿病胰岛素治疗指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 591-597.
Diabetes Branch of Chinese Medical Association. China guidelines for insulin treatment of type 1 diabetes mellitus[J]. *Chin J Diabetes Mellit*, 2016, 8(10): 591-597.
- [4] American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44 Suppl 1: S111-S124.
- [5] Ji LN, Zhang PH, Zhu DS, et al. Observational Registry of Basal Insulin Treatment (ORBIT) in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antihyperglycaemic drugs: real-life use of basal insulin in China [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(6): 822-830.
- [6] Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, et al. (Ultra-) long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11): CD005613.

(下转第414页)

- aplastic anemia based on the idea of “tonifying kidney-spleen, and reinforcing qi-blood” [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2021, 40(7): 730-731.
- [22] 黄珊.基于中医传承辅助平台研究慢性再生障碍性贫血(髓劳)的中医证型及用药规律[D].长沙:湖南中医药大学,2021.
Huang S. Research on TCM syndrome types and medication rules of chronic aplastic anemia(myelopathy) based on the auxiliary platform of traditional Chinese medicine inheritance[D].Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2021.
- [23] 徐锐煌,林丽.林丽教授治疗再生障碍性贫血临证经验[J].中国民族民间医药,2022,31(16):77-80.
Xu RH, Lin L. Professor Lin Li's clinical experience in treating aplastic anemia [J]. Chin J Ethnopharmacology, 2022, 31(16): 77-80.
- [24] 章明霞,徐文江,杨淑莲,等.羚黄凉血颗粒配合西药治疗重型再生障碍性贫血疗效观察[J].陕西中医,2012,33(4):446-447.
Zhang MX, Xu WJ, Yang SL, et al. Observation on the therapeutic effect of Linghuang Liangxue Granule combined with western medicine on severe aplastic anemia [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2012, 33(4): 446-447.
- [25] 邹健.中西医结合治疗慢性再生障碍性贫血的疗效分析[J].基层医学论坛,2021,25(5):701-702.
Zou J. Analysis of therapeutic effect of integrated traditional Chinese and western medicine on chronic aplastic anemia [J]. Med Forum, 2021, 25(5): 701-702.
- [26] 唐旭东,刘锋,李柳,等.网织红细胞计数在以补肾中药为主联合ATG/ALG治疗重型再生障碍性贫血中的预测作用[J].河南中医,2018,38(10):1546-1551.
Tang XD, Liu F, Li L, et al. Predictive role of reticulocyte count in the treatment of severe aplastic anemia with kidney-tonifying Chinese medicinal herbs combined with ATG/ALG [J]. Henan Tradit Chin Med, 2018, 38(10): 1546-1551.
- [27] 唐旭东,刘锋,李柳,等.以补肾中药为主联合抗淋巴细胞球蛋白/抗胸腺细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的预测因素[J].世界中医药,2018,13(4):813-817,821.
Tang XD, Liu F, Li L, et al. Prognostic factor analysis of platelet count on nourishing the kidney herbs as the main regimen together with ATG/ALG in the treatment of severe aplastic anemia [J]. World Chin Med, 2018, 13(4): 813-817, 821.

收稿日期:2022-06-27 修回日期:2022-12-02 编辑:王宇

(上接第397页)

- [7] Laranjeira FO, de Andrade KRC, Figueiredo ACMG, et al. Long-acting insulin analogues for type 1 diabetes: an overview of systematic reviews and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One, 2018, 13(4): e0194801.
- [8] Martin, Zhou Y, Takagi T, et al. Correction to: efficacy and safety among second-generation and other basal insulins in adult patients with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2021, 394(10): 2141.
- [9] Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(19): 2566-2570.
- [10] Ji LN, Zhang PH, Zhu DS, et al. Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(8): 1116-1126.
- [11] Zhang TT, Ji LN, Gao Y, et al. Observational registry of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes in China: safety and hypoglycemia predictors [J]. Diabetes Technol Ther, 2017, 19(11): 675-684.
- [12] Zhang XW, Zhang XL, Xu B, et al. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(5): 429-441.
- [13] Zhou WC, Tao JX, Zhou XD, et al. Insulin degludec, a novel ultra-long-acting basal insulin versus insulin glargine for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Ther, 2019, 10(3): 835-852.
- [14] Su W, Li CY, Zhang L, et al. Meta-analysis and cost-effectiveness analysis of insulin glargine 100 U/mL versus insulin degludec for the treatment of type 2 diabetes in China [J]. Diabetes Ther, 2019, 10(5): 1969-1984.
- [15] Tsai ST, Pathan F, Ji LN, et al. First insulinization with basal insulin in patients with Type 2 diabetes in a real-world setting in Asia [J]. J Diabetes, 2011, 3(3): 208-216.
- [16] Owens DR, Traylor L, Dain MP, et al. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(2): 264-274.
- [17] Pan CY, Gross JL, Yang WY, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Drugs R D, 2016, 16(2): 239-249.

收稿日期:2022-09-23 修回日期:2022-10-20 编辑:叶小舟