

## 基于倾向性评分匹配法比较甘精胰岛素生物仿制药与原研药治疗2型糖尿病的有效性与安全性

金秋阳, 朱明亮, 刘 群, 辛义周\*

山东中医药大学附属医院 药学部, 山东 济南 250011

**摘要:** **目的** 比较甘精胰岛素注射液生物仿制药与原研药在治疗2型糖尿病时的有效性与安全性。**方法** 采用回顾性队列研究, 收集2022年1月1日—2023年9月30日在山东中医药大学附属医院住院2次及以上且住院间隔大于3个月的应用甘精胰岛素的2型糖尿病患者的相关临床信息, 采用倾向性评分匹配法(PSM), 根据患者基线水平进行1:1匹配。比较2组患者用药至少3个月后的有效性及安全性。有效性研究指标为糖化血红蛋白(HbA1c)的变化值, 空腹血糖(FBG)的变化值及HbA1c<7%的达标率。安全性指标为低血糖和皮疹瘙痒等发生率。**结果** PSM前仿制药组患者67例, 原研药组64例, 2组年龄、糖尿病病程、合并使用非胰岛素降糖药物等方面有显著差异( $P<0.05$ )。PSM后2组患者各42例, 基线资料比较无明显差异。经统计分析, 两组患者HbA1c的降低值、FBG降低值及HbA1c<7%的达标率方面无统计学差异, 低血糖、皮疹瘙痒等的发生率, 两组差异也无统计学差异。**结论** 甘精胰岛素生物仿制药治疗2型糖尿病的有效性和安全性不劣于原研药。

**关键词:** 甘精胰岛素注射液; 生物仿制药; 原研药; 有效性; 安全性; 倾向匹配法

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)10-2395-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.10.020

## Comparison of efficacy and safety of generic and original insulin glargine in treatment of type 2 diabetes by propensity score matching

JIN Qiuyang, ZHU Mingliang, LIU Qun, XIN Yizhou

Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China

**Abstract:** **Objective** To compare the efficacy and safety between generic and original insulin glargine in treatment of type 2 diabetes. **Methods** Retrospective cohort study was used to collect the information of type 2 diabetes patients who used insulin glargine and were hospitalized twice or more from January 1st, 2022 to September 30th, 2023. The propensity score matching (PSM) was used to balance the baseline levels of covariates between the generic and original insulin glargine groups. The efficacy and safety of two groups were compared after at least three months. The primary outcome was the change of HbA1c from the baseline, and the secondary outcome was the change of fasting blood glucose (FBG) from baseline and the standard-reaching rate of HbA1c < 7.0%. Safety was assessed based on adverse events that included hypoglycemia, and rash. **Results** Before PSM, there were significant differences between the two groups in age, duration of diabetes, combination use of other antidiabetic agents ( $P < 0.05$ ). After PSM, there were not statistically significant between two groups at baseline. The differences between the original group and the generic group in the reduction of HbA1c, the reduction of FBG and the standard-reaching rate of HbA1c 7.0% were not statistically significant. There was also no statistically significant difference in the incidence of hypoglycemia and rash between the two groups. **Conclusion** The efficacy and safety of generic insulin glargine in the treatment of type 2 diabetes are not inferior to the original drug. **Key words:** generic and original insulin glargine; biosimilars; original drug; efficacy; safety; propensity score matching

2型糖尿病是一种以血糖升高为特征的进展性疾病, 随着病程延长, 胰岛β细胞功能逐渐减退, 当生活方式和口服降糖药物无法有效控制血糖时, 患者需要启动胰岛素治疗。甘精胰岛素为长效基础

收稿日期: 2024-03-12

基金项目: 山东省药品临床综合评价项目(2022YZ003); 齐鲁卫生与健康领军人才项目(2019); 山东省中医药科技重点项目(Z-2023052); 山东省医学会临床药学科专项(YXH2022ZX013); 山东省医药卫生科技项目(202313010888)

第一作者: 金秋阳(1995—), 药师。E-mail: jcas09@163.com

\*通信作者: 辛义周, 男, 主任药师, 研究方向为医院药学管理。E-mail: xyz01010101@163.com

胰岛素,被国内外指南推荐作为起始胰岛素治疗的选择之一<sup>[1]</sup>。但目前大部分临床试验聚焦于甘精胰岛素原研药物,尚缺乏其仿制药物的数据。关于原研药与生物仿制药在临床实践中有效性与安全性是否一致有待于进一步探讨。本研究利用真实世界数据,采用倾向性评分匹配(PSM)法回顾性分析山东中医药大学附属医院住院患者使用甘精胰岛素信息,探讨二者临床有效性和安全性是否有差异,旨在为临床合理使用药物提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性选取山东中医药大学附属医院2022年1月1日—2023年9月30日使用甘精胰岛素治疗的2型糖尿病住院患者。

### 1.2 纳入排除标准

**1.2.1 纳入标准** (1)诊断为2型糖尿病;(2)使用甘精胰岛素注射液,是否同时使用其他降糖药物不限;(3)研究期间至少有2次就诊记录,且2次就诊间隔 $\geq 3$ 个月;(4)年龄 $\geq 18$ 岁。

**1.2.2 排除标准** (1)缺少2次空腹血糖记录者;(2)缺少2次用药记录者;(3)合并恶性肿瘤者。

### 1.3 分组

根据首次使用甘精胰岛素注射液情况进行分组,使用原研药(商品名:来得时/来优时)的患者为原研药组,使用甘精胰岛素注射液生物仿制药(商品名:长秀霖)的患者为仿制药组。

### 1.4 数据收集

通过医院信息系统(HIS)收集入组患者的一般资料,包括性别、年龄、诊断、病程等;实验室检查包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移

酶(AST)、尿酸、肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG);医嘱信息等。

### 1.5 结局指标

有效性的主要结局指标:用药3个月后HbA1c的变化值;用药3个月后FBG的变化值;用药3个月后HbA1c的达标率(HbA1c $< 7.0\%$ );安全性指标包括:低血糖事件(随机血糖 $< 3.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )发生频次 $\geq 1$ ;病程中记录有关于甘精胰岛素注射液引起皮疹瘙痒等相关不良反应的记录。

### 1.6 统计学分析

利用Microsoft Excel 2010软件建立数据库进行汇总,通过SPSS27.0统计软件进行分析。计量资料若变量服从正态分布,则数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;若变量不服从正态分布,则数据用 $M(P25, P75)$ 表示,采用Wilcoxon Mann-Whitney U检验。计数资料数据用例和率表示,采用 $\chi^2$ 检验。运用SPSS 27.0软件进行PSM,按照1:1卡钳匹配平衡2组基线,设定卡钳值为0.02。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者信息

2022年1月1日—2023年9月30日期间在山东中医药大学附属医院住院治疗的使用甘精胰岛素的患者合计846例,符合本研究纳排标准131例,其中仿制药组67例,原研药组64例。病例资料筛选流程见图1。PSM后,仿制药组(42例)与原研药物(42例)患者成功匹配。纳入患者的基线特征数据汇总见表1。

### 2.2 有效性评价

持续用药至少3个月后,在主要结局指标

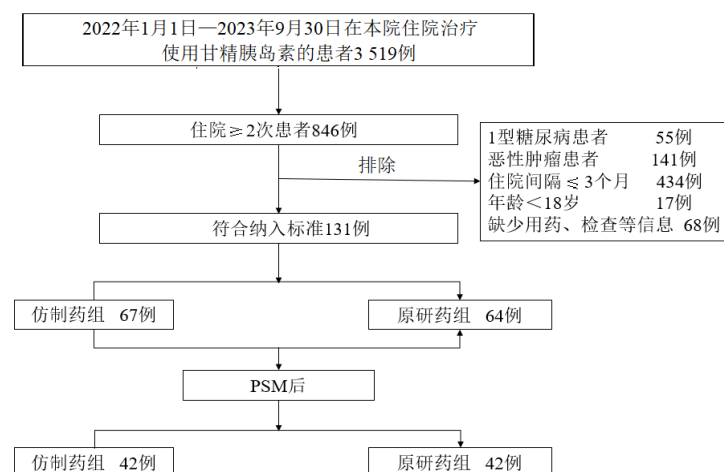


图1 病例筛选流程及结果

Fig. 1 Case screening process and results

表 1 PSM 前后患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information of patients between two groups before and after PSM

| PSM 阶段 | 组别  | n/例 | 男性             | 女性                              | 年龄/岁                         | 纳入观察间<br>隔时间/月               | 糖尿病病程/<br>年                                            | 收缩压/mmHg                       | 舒张压/<br>mmHg |
|--------|-----|-----|----------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------|
| PSM 前  | 原研药 | 64  | 40             | 24                              | 70.30±10.44                  | 6.72±3.21                    | 18.44±9.20                                             | 137.90±23.42                   | 77.00±13.77  |
|        | 仿制药 | 67  | 35             | 32                              | 64.49±9.55*                  | 6.73±3.21                    | 15.60±8.66*                                            | 137.15±20.19                   | 76.49±12.12  |
| PSM 后  | 原研药 | 42  | 24             | 18                              | 66.93±8.48                   | 6.57±3.05                    | 16.97±8.68                                             | 137.59±23.06                   | 77.22±13.69  |
|        | 仿制药 | 42  | 25             | 17                              | 66.48±9.31                   | 6.64±3.12                    | 16.14±8.78                                             | 143.49±19.47                   | 79.59±11.30  |
| PSM 阶段 | 组别  | n/例 | HbA1c/%        | FBG/<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | ALT/<br>(U·L <sup>-1</sup> ) | AST/<br>(U·L <sup>-1</sup> ) | eGFR/<br>(mL·min <sup>-1</sup> ·1.73 m <sup>-2</sup> ) | 尿酸/<br>(μmol·L <sup>-1</sup> ) |              |
| PSM 前  | 原研药 | 64  | 8.24±1.98      | 9.14±4.83                       | 15.13±6.56                   | 16.48±4.55                   | 83.48±28.18                                            | 314.44±97.76                   |              |
|        | 仿制药 | 67  | 7.86±1.65      | 8.25±4.04                       | 19.70±12.62                  | 23.62±24.57                  | 78.57±36.07                                            | 324.08±88.84                   |              |
| PSM 后  | 原研药 | 42  | 8.59±2.09      | 9.58±5.04                       | 14.21±5.10                   | 16.36±4.68                   | 83.14±31.74                                            | 313.83±97.74                   |              |
|        | 仿制药 | 42  | 7.96±1.72      | 8.79±4.52                       | 21.27±15.06                  | 26.24±30.51                  | 73.10±35.16                                            | 338.98±99.91                   |              |
| PSM 阶段 | 组别  | n/例 | 合并其他非胰岛素降糖药物种类 |                                 |                              |                              |                                                        | 合并其他胰岛素                        |              |
|        |     |     | 0 种            | 1 种                             | 2 种                          | 3 种                          | 4 种                                                    | 是                              | 否            |
| PSM 前  | 原研药 | 64  | 14             | 17                              | 17                           | 12                           | 4                                                      | 31                             | 33           |
|        | 仿制药 | 67  | 20*            | 16                              | 12                           | 18                           | 1                                                      | 36                             | 31           |
| PSM 后  | 原研药 | 42  | 11             | 11                              | 12                           | 7                            | 1                                                      | 24                             | 18           |
|        | 仿制药 | 42  | 10             | 10                              | 8                            | 13                           | 1                                                      | 21                             | 21           |

与原研药组比较: \* $P < 0.05$ ; 1 mmHg=133 Pa。

\* $P < 0.05$  vs original drug group; 1 mmHg=133 Pa。

HbA1c 变化值、FBG 变化值及 HbA1c 的达标率(观察结束时 HbA1c<7%)方面,仿制药与原研药组的差异无统计学意义。具体结果见表 2。

2.3 安全性及其他指标评价

2 组在低血糖发生率、注射部位反应等发生率

方面,差异无统计学意义;2 组患者在换药率方面(观察期间由原研药换为仿制药或者由仿制药更换为原研药)也无统计学差异。见表 3。

3 讨论

药品集中带量采购工作在减轻患者药物治疗

表 2 HbA1c、FBG 的变化值及 HbA1c 达标率的组间比较

Table 2 Comparison of changes in HbA1c, FBG and HbA1c compliance rate between two groups

| 组别  | n/例 | HbA1c 变化值/% | FBG 变化值/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HbA1c<7% 达标率/% |
|-----|-----|-------------|---------------------------------|----------------|
| 原研药 | 42  | 0.34±1.65   | 0.99±5.40                       | 26.19          |
| 仿制药 | 42  | 0.36±1.57   | 0.62±4.97                       | 38.10          |

表 3 低血糖发生率及其他指标组间比较

Table 3 Comparison of incidence of hypoglycemia and other indicators between two groups

| 组别  | n/例 | 低血糖/% | 注射部位<br>反应/% | 换药率/% |
|-----|-----|-------|--------------|-------|
| 原研药 | 42  | 9.52  | 11.90        | 4.76  |
| 仿制药 | 42  | 14.29 | 19.05        | 14.29 |

的经济负担方面取得了较好的成效。国家医保局于 2021 年 9 月启动了第 6 批胰岛素专项集采工作,以降低患者使用胰岛素药品的经济负担<sup>[2]</sup>。但胰岛素作为生物制剂,其仿制药替代难度大过化学药

物,部分地区出现胰岛素仿制药集采完成率不足、进度慢的情况<sup>[3]</sup>。除了不同品牌胰岛素笔不配套、执行方案有待完善等原因外,对胰岛素仿制药有效性和安全性的信心问题也是重要原因。虽有研究显示仿制药的药效学和药动学参数表明其与原研药具有生物等效性<sup>[4]</sup>,但仍缺少对临床疗效和安全性的真实世界结论。因此,本研究回顾性分析甘精胰岛素仿制药与原研药在真实世界中的疗效和安全性差异。

本研究为回顾性研究,无法像前瞻性研究一样通过随机分组控制混杂因素,因此本研究采用 PSM

平衡2组间基线差异。PSM是一种常用的统计学方法,主要用于处理观察性临床研究或临床试验数据亚组分析,可有效降低混杂偏倚,得到类似随机对照研究的效果<sup>[5]</sup>。本研究匹配前原研药与仿制药组在年龄、糖尿病病程、合并药物种类等多个基线信息存在统计学差异。经PSM后,原研药组与仿制药组的患者基本情况差异均无统计学差异,基线可比,使得研究结果更为可靠。经比较,仿制药与原研药在降低2型糖尿病患者空腹血糖、HbA1c以及HbA1c达标方面与原研药相比无显著差异,疗效方面仿制药在2型糖尿病治疗中不劣于原研品种。在安全性方面,低血糖是胰岛素治疗后的常见不良反应,可能引发认知功能障碍、凝血功能异常等多种不良后果。结果表明仿制药与原研药在低血糖发生率方面无显著性差异;除低血糖外,注射部位瘙痒、皮疹、疼痛等不良事件,经分析也不存在统计学差异。郭亚慧<sup>[6]</sup>通过Meta分析,认为甘精胰岛素仿制药长秀霖在治疗糖尿病方面,与原研药来得时疗效相当,与本研究结论基本一致。

本研究基于真实世界数据,分析了甘精胰岛素仿制药与原研药疗效与安全性的差异,采用PSM,有效控制了混杂变量,减少了偏倚。但也存在一些局限性。首先,研究为回顾性研究,研究数据从电子病历系统中收集,但由于病程记录的不全面,不良反应的发生率可能会被低估。第二,患者的用药依从性对于血糖的控制有着重要的影响,但本研究无法对患者依从性进行控制,只能对2次住院均使用甘精胰岛素注射液的患者进行统计分析。最后,本研究作为真实世界研究,收集的各组数据匹配前基线不可比,经匹配处理后,样本量相对较少,仅能基本反映甘精胰岛素原研药与仿制药在临床实际应用的情况,仍需要进行大样本的研究验证本结论。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中华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. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Chin J Diab Mell, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 国家医疗保障局. 陈金甫副局长主持召开胰岛素集中采购工作座谈会 [EB/OL]. (2021-07-28)[2024-01-10]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/7/28/art\\_14\\_5665.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/7/28/art_14_5665.html). National Healthcare Security Administration. Deputy Director Chen Jinpu chaired a forum on the use of insulin products after centralized volume-based procurement (VBP) [EB/OL]. (2021-07-28)[2024-01-10]. [http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/7/28/art\\_14\\_5665.html](http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/7/28/art_14_5665.html).
- [3] 湖南省医疗保障局. 关于明确第六批国家组织药品集中带量采购(胰岛素专项)中选结果执行过程中有关事项的通知 [EB/OL]. (2022-11-08)[2024-01-10]. [http://ybj.hunan.gov.cn/ybj/first113541/firstF/f3113607/202211/t20221108\\_29119383.html](http://ybj.hunan.gov.cn/ybj/first113541/firstF/f3113607/202211/t20221108_29119383.html). Hunan Healthcare Security Administration. Notice on clarifying the relevant matters in the implementation of the selected results of the sixth batch of centralized volume-based procurement (the project for insulin) [EB/OL]. (2022-11-08)[2024-01-10]. [http://ybj.hunan.gov.cn/ybj/first113541/firstF/f3113607/202211/t20221108\\_29119383.html](http://ybj.hunan.gov.cn/ybj/first113541/firstF/f3113607/202211/t20221108_29119383.html).
- [4] 程时武, 陆菊明, 潘长玉, 等. 重组甘精胰岛素注射液的人体药代动力学、药效学及生物等效性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(5): 387-391. Cheng S W, Lu J M, Pan C Y, et al. Studies of pharmacokinetic, pharmacodynamic properties and bioequivalence of recombinant insulin glargine injection in healthy man [J]. Chin J Diabetes, 2010, 18(5): 387-391.
- [5] Schober P, Vetter T R. Propensity score matching in observational research [J]. Anesth Analg, 2020, 130(6): 1616-1617.
- [6] 郭亚慧. 两种甘精胰岛素制剂对糖尿病患者疗效及安全性的系统评价 [J]. 药品评价, 2021, 18(7): 385-389. Guo Y H. Efficacy and safety of two insulin glargine preparations in the treatment of diabetics mellitus: A systematic review [J]. Drug Eval, 2021, 18(7): 385-389.

【责任编辑 袁永兵】