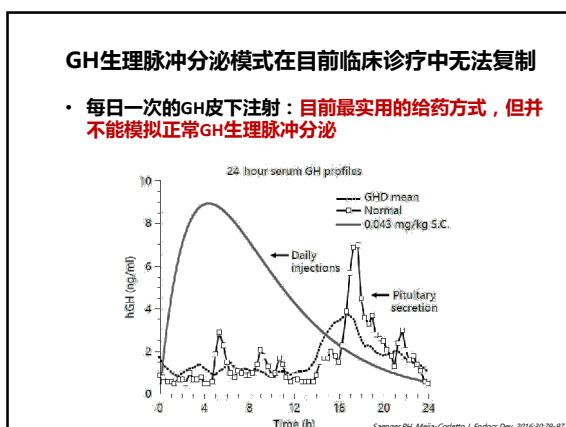
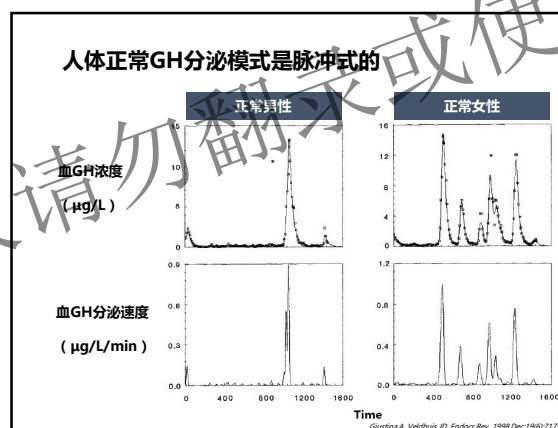


版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。



每日一次GH的局限性：

每日注射疼痛，影响治疗依从性，最终影响疗效

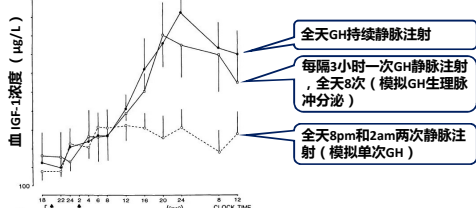
- 害怕打针
- 每天打针怕疼
- 旅行或住校打针不方便
- 漏打针
- 患儿依从性差
- 患儿治疗时间短，未达到指南推荐最短用药时间（1年）
- 不能坚持治疗，疗效不好

It's not funny
When your next

前期研究证明持续GH注射（模拟长效生长激素）可行：

- 儿童患者：IGF-1的升高与GH生理脉冲分泌相似，优于每日一次的GH
- 该研究对6例GHD儿童给予不同时间间隔、但总剂量相同（2 IU/天）的GH静脉推注

以了解脉冲式给药和持续静脉给药对GHD儿童的IGF-1和某些代谢指标的影响

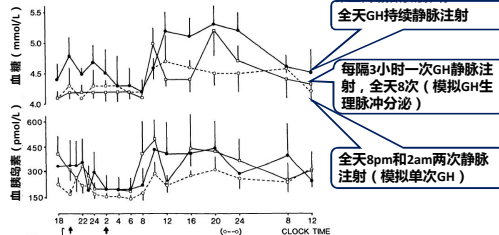


Jorgensen JO, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Jun;70(6):1616-23

前期研究证明持续GH注射（模拟长效生长激素）可行：

- 儿童患者：对糖代谢的影响与GH生理脉冲分泌或每日一次的GH相似
- 该研究对6例GHD儿童给予不同时间间隔、但总剂量相同（2 IU/天）的GH静脉推注

以了解脉冲式给药和持续静脉给药对GHD儿童的IGF-1和某些代谢指标的影响



Jorgensen JO, et al. J Clin Endocrinol Metab. 1990 Jun;70(6):1616-23

前期研究证明持续GH注射（模拟长效生长激素）可行：

- 成人患者：对IGF-IGFBP轴、糖脂代谢和氨基酸代谢的影响与每日一次相似

- 该研究将14例GHD成人分为两组，一组给予GH皮下注射，每日一次，一组给予持续GH皮下注射，两组的GH总剂量相同。治疗持续6个月。以了解持续给药和每日一次给药对GHD成人的IGF-IGFBP轴和某些代谢指标的影响。

Mean integrated conc. $\pm$ SEM (μ g/L)	Pump		Injections	
	Baseline	6 months	Baseline	6 months
GHBP	2.52 $\pm$ 0.43	2.35 $\pm$ 0.38	1.80 $\pm$ 0.34	1.75 $\pm$ 0.38
Serum IGF-I	175 $\pm$ 36	209 $\pm$ 50	217 $\pm$ 23	205 $\pm$ 30
Serum IGF-II	912 $\pm$ 66	852 $\pm$ 51	934 $\pm$ 72	889 $\pm$ 89
Serum IGFBP-3	3146 $\pm$ 295	3075 $\pm$ 362	3346 $\pm$ 232	3166 $\pm$ 210
Serum IGFBP-2	316 $\pm$ 169	455 $\pm$ 92	475 $\pm$ 92	433 $\pm$ 68
Serum IGFBP-1	6.9 $\pm$ 5.9	5.3 $\pm$ 2.9	4.1 $\pm$ 2.4	5.4 $\pm$ 3.3
Fasting plasma glucose (mmol/L)	4.90 $\pm$ 0.39	4.89 $\pm$ 0.37	4.59 $\pm$ 0.13	4.71 $\pm$ 0.12
Fasting serum insulin (pmol/L)	87.4 $\pm$ 27.9	83.6 $\pm$ 42.7	74.3 $\pm$ 10.4	66.9 $\pm$ 6.5
Serum total cholesterol (mmol/L)	4.84 $\pm$ 0.28	4.70 $\pm$ 0.20	5.27 $\pm$ 0.23	4.42
Serum HDL cholesterol (mmol/L)	1.40 $\pm$ 0.24	1.19 $\pm$ 0.22	1.28 $\pm$ 0.11	1.26 $\pm$ 0.15
Serum LDL cholesterol (mmol/L)	2.49 $\pm$ 0.24	2.49 $\pm$ 0.22	3.90 $\pm$ 0.28	3.74 $\pm$ 0.21
Serum triglycerides (mmol/L)	2.05 $\pm$ 0.48	2.17 $\pm$ 0.61	1.53 $\pm$ 0.31	1.22 $\pm$ 0.26
Fat mass (kg (%))	23.3 $\pm$ 3.9 (28.6)	23.7 $\pm$ 3.5 (28.7)	17.3 $\pm$ 1.5 (23.6)	18.2 $\pm$ 1.5 (24.5)
Lean body mass (kg)	53.8 $\pm$ 5.9	54.7 $\pm$ 5.4	54.1 $\pm$ 3.6	54.2 $\pm$ 3.5

Adapted from Laursen T et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;83(3):1222-8

主要内容



国际长效生长激素的研发背景

国际长效生长激素的研发进展



金赛增的临床研究

理想的长效生长激素

- 注射装置：
 - 容积小，可以一次注射完全；
 - 针头细；
 - 理想的注射时间间隔：每周一次、每两周一次或每月一次；
 - 可配合注射笔使用；
- 疗效：
 - 非劣于每日一次的GH治疗；
- 安全性：
 - 不良事件谱和发生频率与每日一次GH相当；
 - IGF-1水平的升高与每日一次GH相似；
- 费用：
 - 与每日一次GH相当；

长效生长激素研发现状及GRS协会的观点

Commentary

J S Christiansen and others

Long-acting growth hormone development

1745

C1-C8

Open Access

Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations

Conclusions: LAGH compounds may represent an advance over daily GH injections because of increased convenience and differing pharmacodynamic properties, providing the potential for improved adherence and outcomes. Better methods to assess adherence must be developed and validated. Long-term surveillance registries that include assessment of efficacy, cost-benefit, disease burden, quality of life, and safety are essential for understanding the impact of sustained exposure to LAGH preparations.

European Journal of Endocrinology (2016) 174, C1-C8

Adapted from: Eur J Endocrinol. 2016 Jun;174(6):C1-8

长效生长激素研发现状及GRS协会的观点

- 目前有多种LAGH处于临床研发的不同阶段，某些甚至已经获批上市；
- 对于LAGH需要进行长期的监测随访，以评估其疗效、成本、效益、疾病负担、生活质量和安全性，来了解长期使用LAGH对患者的影响。

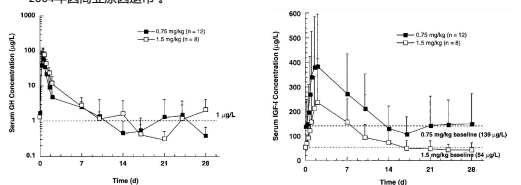
	商品名	目前研发现状
缓释剂	Nutropin Depot	已上市
	LB3002	在韩国已获批上市治疗儿童GHD；在欧洲已获批，但未上市销售。
	ALTU-238	未再继续研发。
	CP016	临床前。
	ARX201	临床前。
PEG化	NNC126-0083	未再继续研发。
	PEG-GH PHA-794428	临床前。
	B8T-031	临床前。
	全囊泡	在中国已获批上市治疗儿童GHD。
前药技术	TransCon PEG GH (ACP-001)	进行成人和儿童的2期临床研究。
	NDC195-0092	在儿童中进行2期临床研究，成人中进行3期临床研究。
	ProFuse GH	临床前。
	GX-H9	在成人中进行2期临床研究。
融合蛋白	LAP5rhGH/HM10560A	在儿童中进行2期临床研究，成人中进行3期临床研究。
	MOD-4023	在儿童中进行2期临床研究，成人中进行3期临床研究。
	TV-1106	临床研究暂停。
	VRS-317	在儿童中进行3期临床研究，成人中进行2期临床研究。

Adapted from: Eur J Endocrinol. 2016 Jun;174(Misc):1-8

缓释剂型的GH：

Nutropin Depot® (Genentech, Inc. / Alkermes, Inc.)

- 以聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 制备的GH缓释微球；
- 1999年美国FDA批准用于治疗儿童GHD¹；
- 在GHD儿童中，每月一次 (1.5mg/kg) 或每两周一次 (0.75mg/kg) 皮下注射，均可使GH水平持续升高维持11-14天，IGF-1水平升高维持16-20天¹；
- 需要使用21G针头 (8号针头，外径0.81mm)，体重 > 15kg的患儿每剂需要2-3次注射²；
- 2004年因商业原因退市³。



1 Kemp SF, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jul;89(7):3234-40

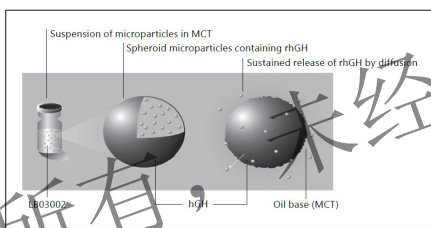
2 Nutropin Depot SmpC

3 https://www.pain.com/meds/pain-releases/7447/2004-06-01/genentech-and-alkermes-announce-decision

缓释剂型的GH：

LB03002 (LG Life Sciences Ltd. / Biopartners)

- GH混合透明质酸钠并分散在中链甘油三酯的油基中制成的缓释微球；
- 每周一次给药，已在儿童和成人中完成临床研究；
- 在韩国获批用于治疗儿童GHD；
- 在欧洲，挪威和冰岛获批，但未上市销售。

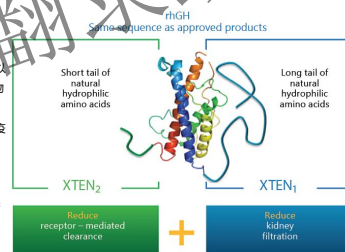


Samger PH, Mejia-Carletto J. Endocr Dev. 2016;30:79-97

融合蛋白技术：

VRS-317 (Versartis Inc.)

- 从Ammunix Operating, Inc.引进的XTEN专利技术；
- XTEN是一种基因重组的多肽，可以与蛋白质类药物融合，以延长药物在体内的半衰期；
- XTEN含有亲水性的氨基酸，无免疫原性，且在体内可以被代谢；
- VRS-317是分子量为119kDa的长效生长激素；GH的N基端与长链的XTEN1融合，减少肾脏对药物的清除；GH的C基端与短链的XTEN2融合，减少受体介导的清除。

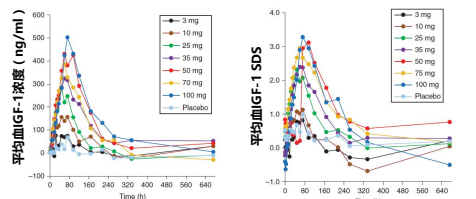


Samger PH, Mejia-Carletto J. Endocr Dev. 2016;30:79-97

融合蛋白技术：

TV-1106 / Albutropin (Teva Pharmaceutical)

- GH的N基末端与白蛋白融合，分子量约为88.5kDa¹；
- 在健康成人的单次药代中显示药物的终末半衰期延长至23-35小时，IGF-1的升高呈剂量依赖性¹；
- 由于抗体的产生，目前在成人和儿童中进行的临床研究已终止²。



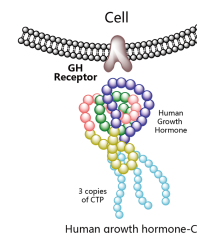
1 Cohen-Barak O, et al. Eur J Endocrinol. 2015 Nov;173(5):541-51

2 http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1365-2214.12405

融合蛋白技术：

MOD-4023 / hGH-CTP (OPKO/ Prolong Biotech)

- 羧基末端肽CTP是来源于人绒毛膜促性腺激素 (hCG) β 亚单位的28羧基末端残基
- MOD-4023在GH上融合了3段CTP (CTP-hGH-CTP-CTP)；
- 既往研究显示融合CTP的FSH和促红细胞生成素的体内半衰期和生物效能均增加。



Henikoff, O, et al. Mol Pharm. 2016 Feb 1;33(2):631-8

融合蛋白技术：**LAPSRhGH / HM10560A (Hanmi Pharmaceutical Co.)**

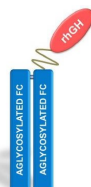
- 通过4.3kDa的PEG分子将GH的N基末端与糖基化IgG4 Fc段同型二聚体融合；
- 每周给药一次，或每两周给药一次；
- 目前正在进行成人GHD的2期临床研究。

Flexible Linker

- 3.4 kDa polyethylene glycol
- Reduce Immunogenicity
- Minimized loss of activity
- No loss of FcRn binding

Aglycosylated Fc

- HMC001 (Human IgG4 Fc fragment)
- Homodimeric form with single cysteine bridge
- Increase solubility

**Longest Duration by**

- Monomeric form helps to reduce receptor mediated clearance
- FcRn mediated endothelium recycling / Avoiding renal filtration

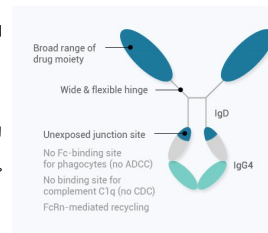
Strongest Efficacy by

- Flexible linker minimizes loss of intrinsic activity
- Monomeric form helps to reduce RMC
- Highest bioavailability reduces dose level

<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.NP.5.F01-444>

融合蛋白技术：**GX-H9 (Genexine and Handok)**

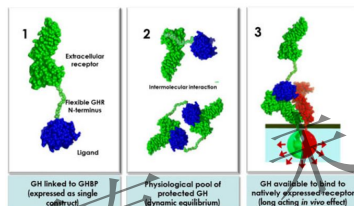
- 杂交的非溶细胞性免疫球蛋白IgD和IgG4的Fc段与GH融合；
- 在成人GHD的2期临床研究中显示0.1mg/kg/周，每周一次治疗12周的疗效与每日一次GH 6 µg/kg/天相当。



<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/endo-meetings.2015.NP.4.18Fp-39>

融合蛋白技术：**ProFuse GH (Asterion)**

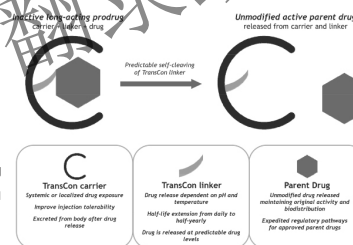
- GH与GH结合蛋白 (GHBP) 融合；
- 临床前研发阶段。



Cawley P, et al. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Sep;79(3):305-9

前药技术：**ACP-001 / TransCon GH (Ascendis)**

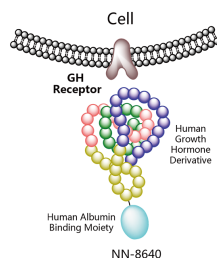
- PEG化的GH与TransCon载体结合；
- TransConGH通过非酶代谢，仅依靠生理pH和温度状态的自裂解过程将天然构象的GH释放入血，从而确保释放的天然构象GH量可控；
- 每周给药一次。



Saenger PH, Majumdar-Carletto J. Endocr Rev. 2016;30:79-97

与白蛋白可逆结合：**NNC0195-0092 (Novo Nordisk A/S)**

- GH的分子骨架有一个单点突变，在这一位点上结合了一个末端为脂肪酸的侧链，侧链可以以非共价键的方式与蛋白质结合。这一结构使得药物皮下注射后吸收的速率延长，并且通过与循环中的白蛋白以非共价键方式结合，使得药物的清除率下降；
- 每周一次给药。

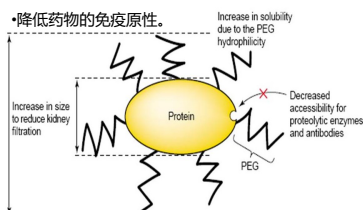


Rasmussen MH, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;101(3):988-98

聚乙二醇修饰技术：**延长药物的半衰期，降低药物的免疫原性**

通过将蛋白质类药物与聚乙二醇分子缀合，从而增加其分子量：

- 改善药物的水溶性；
- 减少药物在体内被蛋白水解；
- 延长药物在体内的半衰期，从而延长给药时间间隔；
- 降低药物的免疫原性。



聚乙二醇药技术修饰的蛋白质类药物自1990年起被FDA批准上市

Year	Disease	PEG conjugate	Tradename
1990	Severe combined immunodeficiency disease (SCID)	PEG-adenosine deaminase	Oncaspar®
1994	Acute lymphoblastic leukemia	PEG-asparaginase	Adagen®
2000	Hepatitis C	PEG-interferon α2β	PEG-Intron®
2002	Hepatitis C	PEG-interferon α2a ¹	Pegasys®
2002	Treating of neutropenia during chemotherapy	PEG-G-CSF (pegfilgrastim)	Neulasta®
2002	Acromegaly	PEG-growth hormone receptor antagonist, pegvisomant ⁴	Somavert®
2004	Age-related macular degeneration	Branched PEG-anti-VEGF aptamer, Pegaptanib (oligonucleotide PEG conjugate) ⁷	Macugen®
2005	Ovarian cancer, Kaposi's sarcoma, AIDS related cancer	Pegylated liposome-encapsulated doxorubicin (small molecule drug) ⁸	Doxil®, Caelyx®
2008	Crohn's disease	PEGylated fab fragment of humanized anti-tumor necrosis factor (monoclonal antibody), certolizumab pegol ⁹	Cimzia®

主要内容



长效生长激素的研发背景

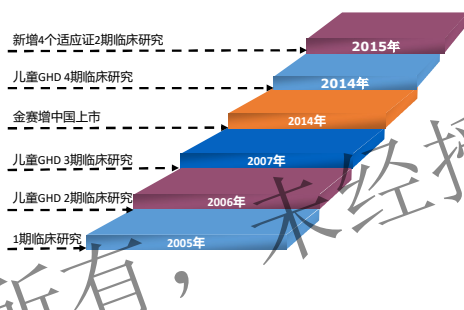


国际长效生长激素的研发进展



金赛增的临床研究

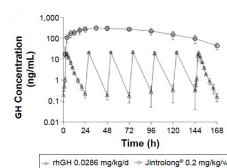
金赛增研发历程



金赛增®：40-kDa PEG修饰的长效生长激素

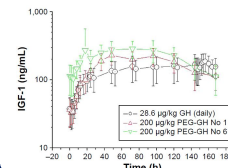
半衰期延长

- 与每日一次GH相比，半衰期延长16倍；
- 给药后GH浓度在24到72小时达到峰值，随后缓慢下降。



维持体内生物学效应

- 给药后可使体内IGF-1水平升高维持至少7天。



Drug Des Devel Ther. 2015 Dec 18;10:13-21

金赛增®：2期和3期临床研究

2期临床

- 既往未接受GH治疗的GHD儿童
- 金赛增® 0.1mg/kg/wk, 每周一次, 皮下注射, n=36
 - 金赛增® 0.2mg/kg/wk, 每周一次, 皮下注射, n=36
 - 短效rhGH 0.25mg/kg/wk, 每日一次, 皮下注射, n=36
- 25 weeks
- 金赛增治疗25周显示良好的疗效和安全性；
 - 选择0.2 mg/kg/周作为3期临床研究的剂量。

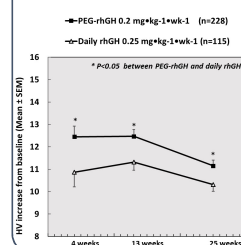
3期临床

- 既往未接受GH治疗的GHD儿童
- 金赛增® 0.2mg/kg/wk, 每周一次, 皮下注射, n=240
 - 短效rhGH 0.25mg/kg/wk, 每日一次, 皮下注射, n=120
- 25 weeks
- 金赛增0.2 mg/kg/周治疗GHD儿童25周显示良好的疗效和安全性

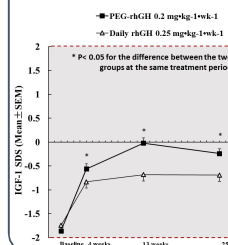
GenSci Phase-2 and -3 Studies. Submitted to EJA

金赛增®：在GHD儿童中进行的3期临床研究

- 金赛增治疗组患儿年生长速率较基线的改善优于短效GH。



- 金赛增组患儿IGF-1 SDS的升高较短效GH显著；
- 两组患儿的IGF-1 SDS都在13周时升高至最高，随后缓慢下降。



GenSci Phase-2 and -3 Studies. Submitted to EJA

金赛增®：2014年在中国上市销售

- 分子量：58~66 KDa
- 含量：9.0mg/54 IU/1.0ml/支
- 适应证：GHD 儿童
- 推荐剂量：0.2mg/kg/周，每周一次，皮下注射

金赛增®：在中国进行的多中心4期临床研究**目的**

- 根据CFDA的要求，在大样本的GHD儿童患者中进一步评价金赛增的长期有效性和安全性。

设计

- 包括4项亚组研究；
- 2项多中心，随机化，平行，对照试验；
- 1项多中心，开放，观察性试验；
- 1项多中心，随机化，平行，不同给药间隔的试验。

中心数 & 患者数

- 计划开展的中心：80家有儿科内分泌专科的医院；
- 计划纳入患者数：3,000例GHD患儿。

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究**纳入标准：**

- 青春前期，年龄≥岁；
- 两种不用药物的GH激发试验GH峰值<10.0 ng/mL；
- 纳入前至少6个月未接受过GH治疗。

研究设计：

- 分为4项亚组研究；



GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究**亚组研究-1 武汉同济组**

- 多中心，随机化，平行，对照试验；
- 目前共有来自15个城市的17家中心参与；
- 已纳入290例患儿(计划纳入：600例)；
- 纳入的受试者按照1:1的比例分配至
- Group A:** 金赛增0.12mg/kg/周，皮下注射，每周一次，
- 或**
- Group B:** 金赛增0.2 mg/kg/周，皮下注射，每周一次。
- 两组受试者的基线数据无统计学差异。

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

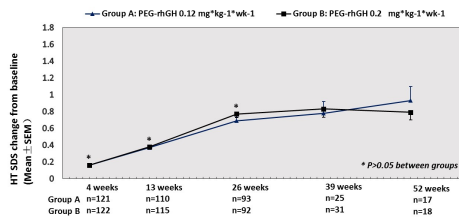
在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究**亚组研究-1 武汉同济组**

	Group A LAGH 0.12mg/kg/wk (n=146)		Group B LAGH 0.2mg/kg/wk (n=144)	
性别，男/女	88/48		83/56	
	n	Mean±SD	n	Mean±SD
年龄，岁	126	8.1±3.5	126	8.2±3
身高，cm	146	113.5±13.3	144	115.9±14.3
Ht SDS	122	-2.8±0.8	125	-2.5±0.6
GV, cm/年	98	2.8±1.5	96	2.8±1.6
IGF-1, ng/mL	104	127.1±72.3	97	115.2±62

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究**亚组研究-1 武汉同济组**

- 治疗4,13和26周时两组患儿的Ht SDS 较基线的改善(ΔHt SDS)无统计学差异

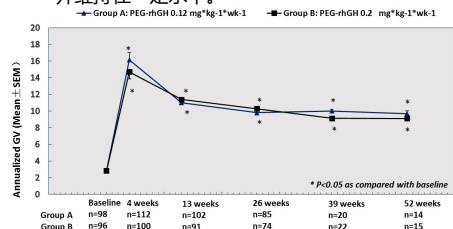


GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-1 武汉同济组

- 两组受试者在治疗后年生长速率 (GV) 均显著改善并维持在一定水平。



* P<0.05 as compared with baseline

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-2 浙江儿童组

- 多中心，随机化，平行，对照试验；
- 目前共有来自14个城市的25家中心参与；
- 已纳入241例患儿(计划纳入: 900例)；
- 纳入的受试者按照1:1的比例分配至
 - Group A: 金赛增0.14mg/kg/周, 皮下注射, 每周一次,
 - 或
 - Group B: 金赛增0.2 mg/kg/周, 皮下注射, 每周一次。
- 两组受试者的基线数据无统计学差异。

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-2 浙江儿童组

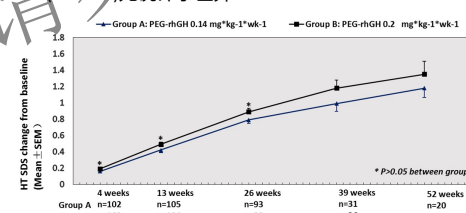
	Group A LAGH 0.14mg/kg/wk (n=119)	Group B LAGH 0.2mg/kg/wk (n=122)
性别, 男/女	82/37	84/36
n	n	n
年龄, 岁	Mean ± SD 106 7.9 ± 2.3	Mean ± SD 105 7.6 ± 2.4
身高, cm	119 113 ± 12	122 112.6 ± 13.1
Ht SDS	106 -2.7 ± 0.9	105 -2.7 ± 0.8
GV, cm/年	102 3.3 ± 1.1	106 3.4 ± 1.1
IGF-1, ng/mL	89 130.6 ± 70	75 130 ± 72.4

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-2 浙江儿童组

- 治疗4,13和26周时两组患儿的Ht SDS 较基线的改善 (ΔHt SDS) 无统计学差异



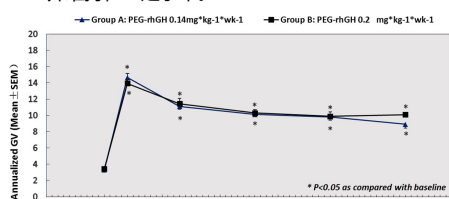
* P<0.05 between groups

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-2 浙江儿童组

- 两组受试者在治疗后年生长速率 (GV) 均显著改善并维持在一定水平。



* P<0.05 as compared with baseline

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-3 北京儿童组

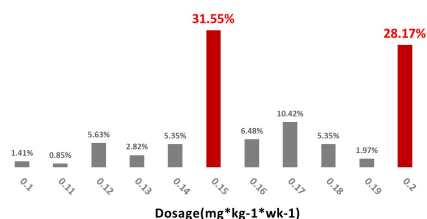
- 多中心，开放，观察性试验；
- 目前共有来自15个城市的20家中心参与；
- 已纳入355例患儿(计划纳入: 900例)；
 - 66.8% 为男性
 - 平均年 8.14 ± 2.77 岁；
- 纳入的受试者根据情况给予金赛增 0.10 to 0.20 mg/kg/周, 皮下注射, 每周一次

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-3 北京儿童组

- 处方最多的剂量为0.15和0.20 mg/kg/周。

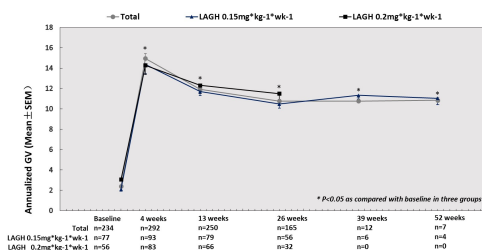


GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-3 北京儿童组

- 治疗后受试者的年生长速率的改善维持至52周。



Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-4 复旦儿科组

- 多中心，随机化，平行，不同给药间隔的试验；
- 目前共有来自20个城市的20家中心参与；
- 已纳入235例患儿（计划纳入：600例）；
- 纳入的受试者按照1:1:1的比例分配至

Group A: 金赛增0.2mg/kg/周，皮下注射，每周一次；

或

Group B: 金赛增0.2mg/kg/周，皮下注射，每两周一次，或

Group C: 短效rhGH 0.25mg/kg/周，皮下注射，每日一次；

- 三组受试者的基线数据无统计学差异。

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-4 复旦儿科组

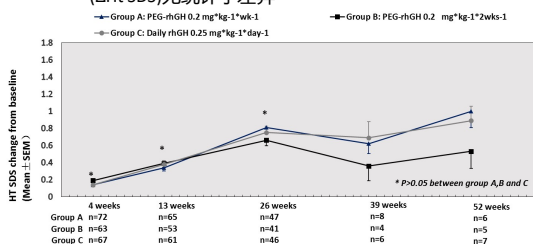
	Group A LAGH 0.2mg/kg/wk (n=84)		Group B LAGH 0.2mg/kg/2wks (n=71)		Group C Daily rhGH 0.25mg/kg/wk (n=80)	
男性, %	67.5		65.7		69.2	
	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
年龄, 岁	79	8 ± 2.6	66	7.8 ± 3	71	8.2 ± 3.3
身高, cm	84	114.4 ± 12.8	71	113.3 ± 13.7	80	114.5 ± 13.3
Ht SDS	75	-2.6 ± 0.8	64	-2.6 ± 0.7	70	-2.9 ± 1.2
GV, cm/年	72	3.3 ± 1.2	58	3.6 ± 1.3	68	3.4 ± 1.1
IGF-1, ng/mL	14	128.8 ± 90.3	14	133.6 ± 94.3	14	201.8 ± 115.4

GeneSci Phase-4 Studies: Unpublished Data

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-4 复旦儿科组

- 治疗4,13和26周时两组患儿的Ht SDS 较基线的改善 (ΔHt SDS)无统计学差异

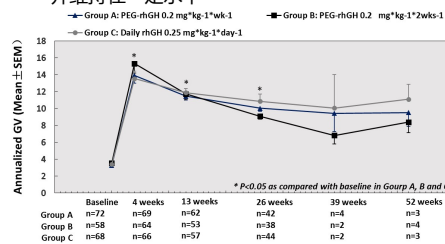


* P > 0.05 between group A, B and C

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

亚组研究-4 复旦儿科组

- 三组受试者在治疗后年生长速率 (GV) 均显著改善并维持在一定水平



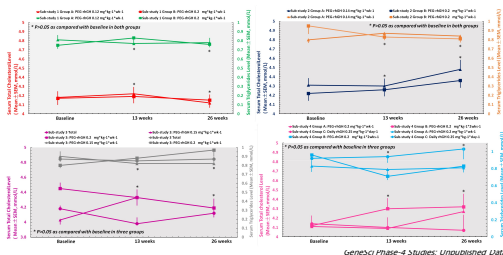
* P < 0.05 as compared with baseline in Group A, B and C

在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究



实验室检查结果:

- 治疗前至治疗后26周时总胆固醇和甘油三酯水平均维持在正常范围内。

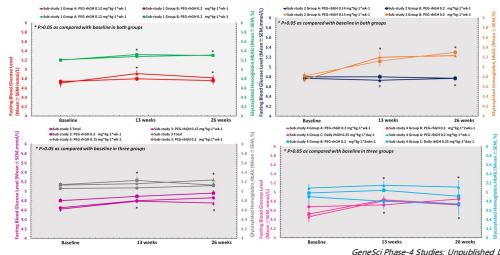


在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究



实验室检查结果:

- 治疗前至治疗后26周时空腹血糖和糖化血红蛋白水平均维持在正常范围内。

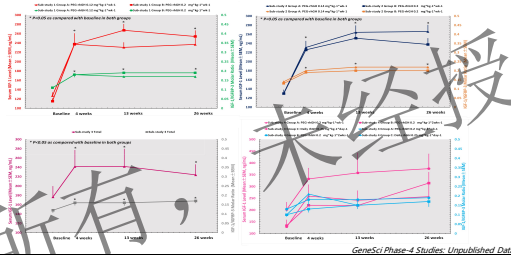


在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究



实验室检查结果:

- 治疗后IGF-1水平和IGF-1/IGFBP-3摩尔比均升高。



在GHD儿童中进行的金赛增4期临床研究

结论:

- 金赛增 0.2mg/kg/周用于治疗GHD儿童显示良好的疗效和安全性;
- 金赛增 0.1至0.2mg/kg/周目前疗效良好;
- 金赛增 0.1至0.2mg/kg/周治疗1年显示安全性良好;
- 未来需要进一步的随访和继续纳入更多受试者来验证金赛增的疗效和安全性。

致谢

- 以下主要研究者参与了金赛增4期临床研究的试验设计和受试者的纳入:



• 罗小平教授:金赛增4期临床研究和亚组研究-1主要研究者, 武汉华中科技大学同济医院儿科



• 傅君芬教授:亚组研究-2主要研究者, 浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科



• 巩纯秀教授:亚组研究-3主要研究者, 首都医科大学附属北京儿童医院内分泌科



• 罗飞宏教授:亚组研究-4主要研究者, 复旦大学附属儿科医院内分泌科

- 来自金赛增4期临床研究工作组80家儿科内分泌专科的医院参与受试者的纳入

未来的研究方向

- 研究和采用能更好评价受试者依从性的方法
- 长期注册的观察性研究用于评价使用LAGH治疗对受试者的远期影响, 此类研究应在监管机构指导下进行, 并且评价以下内容:
 - 长期疗效
 - 成本-效益比
 - 疾病负担
 - 生活质量
 - 安全性