

Przemysław Mrozikiewicz¹, Krzysztof Strojek², Jarosław Opiela³, Janusz Kamiński⁴

¹Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

²Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych Diabetologii i Schorzeń Kardiometabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrzu

³Centrum Medyczne OMEDICA, Poznań

⁴GP PHARM Medical, Poznań

Immunogenność insulin Polhumin® — wyniki sześciomiesięcznego wieloośrodkowego, porównawczego, kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w warunkach podwójnie ślepej próby

The immunogenicity of Polhumin® insulin — the results of a six-month comparative, multicenter, randomized, controlled clinical trial conducted in the double-blind conditions

STRESZCZENIE

Wstęp. Długotrwałe stosowanie insuliny może prowadzić do działań niepożądanych, między innymi do powstania swoistych przeciwciał przeciwiinsulinowych, które mogą być powodem powikłań immunologicznych. Randomizowane, podwójnie ślepe, wieloośrodkowe badanie kliniczne IV fazy przeprowadzono w celu porównania immunogenności preparatów insuliny ludzkiej: Polhumin® (Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin S.A.) i Humulin® (Lilly France S.A.), stosowanych w leczeniu cukrzycy.

Materiał i metody. Po kwalifikacji przeprowadzonej w grupie 751 osób do badania zakwalifikowano

502 pacjentów z cukrzycą, którzy przez 28 tygodni otrzymywali podskórnie rekombinowaną insuliną ludzką (Polhumin®) lub referencyjną (Humulin®). Podstawowymi kryteriami włączenia była cukrzyca typu 1 lub 2 występująca przez co najmniej pół roku, nieleczone preparatami Polhumin® lub Humulin® oraz brak obecności przeciwciał przeciwiinsulinowych.

Wyniki. Odsetek pacjentów z nowo powstałymi przeciwciałami przeciwiinsulinowymi wynosił 15% w grupie badanej i 14% w grupie referencyjnej. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w liczbie nowo powstałych przeciwciał przeciwiinsulinowych pomiędzy grupami przyjmującymi lek badany i lek referencyjny. Odsetek hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) obniżył się w grupie otrzymujących Polhumin® z $7,8 \pm 1,5\%$ do $7,1 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) i w grupie leczonych Humulin® z $7,7 \pm 1,5\%$ do $7,0 \pm 1,0\%$ ($p < 0,001$). Masa ciała pozostawała porównywalna w grupach przez cały czas trwania leczenia: 84 ± 14 kg w grupie badanej vs. 85 ± 12 kg w grupie kontrolnej, zaś po 28 tygodniach leczenia 84 ± 15 kg w grupie badanej vs. 85 ± 12 kg w grupie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek

Śląski Uniwersytet Medyczny

ul. Marii Curie-Skłodowskiej 9, 41-800 Zabrze

Tel.: +48 (32) 373 38 64, faks: +48 (32) 278 43 34

e-mail: kstrojek@sum.edu.pl

Diabetologia Kliniczna 2014, tom 3, 3, 100-107

Copyright © 2014 Via Medica

Nadesłano: 15.04.2014

Przyjęto do druku: 23.06.2014

kontrolnej (ns). Spośród badanych 155 pacjentów zgłoszono 276 zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano różnic w zakresie częstotliwości zdarzeń niepożądanych między obu grupami.

Wnioski. Polhumin® jest zbliżony pod względem immunogenności i skuteczności klinicznej do produktu referencyjnego Humulin®. (Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 100–107)

Słowa kluczowe: cukrzyca, insulina ludzka, immunogenność

ABSTRACT

Background. Long-term use of insulin leads to a number of side effects, including the formation of specific insulin antibodies which can give immunological complications. **Aim.** Randomized, double-blind, multicenter phase IV clinical trial comparing the immunogenicity of two formulations of human insulin: Polhumin® (Tarchominskie Pharmaceutical Plant "POLFA" S.A.) and Humulin® (Lilly France S.A.) used in the treatment of diabetes.

Material and methods. After initial screening in the group of 751 subjects, 502 patients were qualified to the study who were treated for 28 weeks with recombinant human insulin (Polhumin®) or reference (Humulin®). The main inclusion criteria were diabetes type 1 or 2 for at least 6 months not treated with either Polhumin® or Humulin® preparations and the absence of anti-insulin antibodies.

Results. The proportion of patients with new anti-insulin antibodies were 15% in the test group and 14% in the reference group. There were no statistically significant differences in the number of newly established insulin antibodies between the groups receiving the study drug and a reference drug. The percentage of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) decreased in the group treated with Polhumin® from $7.8 \pm 1.5\%$ to $7.1 \pm 1.2\%$ ($p < 0.001$) and in the group treated with Humulin® from $7.7 \pm 1.5\%$ to $7.0 \pm 1.0\%$ ($p < 0.001$). The body weight remained comparable between both treatment groups for the entire duration of treatment: 84 ± 14 kg in the test group vs. 85 ± 12 kg in the reference group at screening; 84.0 ± 15 kg in the test group vs. 85 ± 12 kg in the reference group after 28 weeks of treatment. The total number of 155 patients reported 276 adverse events. There were no differences in the frequency of adverse events between the two groups. **Conclusions.** Polhumin® is comparable to the reference product — Humulin® regarding its immunogenicity and clinical efficacy. (Diabet. Klin. 2014; 3, 3: 100–107)

Key words: diabetes, insulin human, immunogenicity

Wstęp

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) za cukrzycę uznaje się grupę chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Istotnym elementem obrazu klinicznego długotrwałej hiperglikemii spowodowanej cukrzycą jest zwiększone ryzyko przewlekłych powikłań narządowych w postaci mikroangiopatii, makroangiopatii, neuropatii cukrzycowej oraz w konsekwencji niewydolności szeregu narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych [1].

Leczenie cukrzyki obejmuje normalizację glikemii, ciśnienia tętniczego, parametrów gospodarki lipidowej i masy ciała [2, 3]. W leczeniu hipoglikemizującym stosuje się farmakoterapię opartą m.in. na podawaniu insuliny. W cukrzycy typu 1 insulina jest jedynym stosowanym lekiem, zapewniającym chorym przeżycie, natomiast w cukrzycy typu 2 podaje się ją w przypadku nieskuteczności leków doustnych i terapii behawioralnej [4, 5].

Optymalna strategia stosowanej insulinoterapii powinna oddalać w czasie ryzyko powikłań choroby, a także ryzyko powikłań jej leczenia, takich jak ryzyko hipoglikemii, alergii, przerostów tkanki tłuszczowej oraz potencjalnego przyrostu masy ciała [6]. Pełna dostępność na rynku farmaceutycznym preparatów insuliny w przystępnej cenie i jednocześnie metod samokontroli jest jednym z największych osiągnięć diabetologicznej opieki medycznej w Polsce i na świecie.

Pierwsze preparaty stosowane w leczeniu cukrzyki zawierały insulinę wołową lub wieprzową, o odmiennej farmakokinetyce w porównaniu z insuliną ludzką, wywołujące niejednokrotnie odczyny alergiczne [7]. Doskonalenie technik oczyszczania insuliny, stworzenie rekombinowanej ludzkiej insuliny za pomocą metod inżynierii genetycznej w komórkach bakteryjnych *Escherichia coli* lub w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* pozwoliło na lepszą kontrolę glikemii oraz większą swobodę w dawkowaniu insuliny, przy jednoczesnym uniknięciu zwiększonego ryzyka hipoglikemii i mniejszej immunogenności [8]. Powstanie insuliny Polhumin®, będących rekombinowaną insuliną ludzką produkowaną z zastosowaniem bakterii *E. coli*, poszerza spektrum preparatów insuliny dostępnych w Polsce.

Insuliny Polhumin®, wytwarzane przez Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin S.A., stosuje się w leczeniu cukrzyki od wielu lat. Substancją czynną stanowi rekombinowana insulina ludzka — rh-Ins (identyczna z insuliną wytwarzaną przez organizm ludzki) o czystości insuliny wysokooczyszczonej, otrzymywana metodami inżynierii genetycznej z bakterii *Escherichia coli*.

Immunologiczne powikłania po insulinoterapii były widoczne już od dawna, opisano je już w roku 1922 po zastosowaniu insuliny pochodzenia zwierzęcego [9]. W związku z szerokim spektrum immunologicznych powikłań insulinoterapii dużo uwagi skierowano na zmniejszenie immunogenności i alergenicności rekombinowanej insuliny ludzkiej. Długotrwałe stosowanie insuliny podawanej do tkanki podskórnej prowadzi do powstania swoistych przeciwciał przeciwinśulinowych, które mogą być przyczyną powikłań immunologicznych w postaci miejscowych opóźnionych odczynów alergicznych oraz insulinooporności [8, 10]. Powstawanie przeciwciał przeciwinśulinowych jest efektem odpowiedzi humoralnej związanej z ich produkcją przez limfocyty B (przy współdziałaniu komórek T) i uwalnianiem ich do krążenia [11].

Objawy niepożądane pod postacią uczulenia na insulinę wiążą się z zastosowaniem wszystkich preparatów insuliny i dotyczą zarówno insuliny ludzkiej, jak i szybko- i długodziałających analogów insuliny [12]. Zastosowanie rekombinowanych insuliny ludzkiej oraz analogów, mimo że spowodowało zdecydowane zmniejszenie liczby powikłań insulinoterapii w postaci reakcji alergicznych, nie doprowadziło do ich całkowitego ustąpienia [13].

Przedstawione badanie zostało przeprowadzone w celu oceny częstości powstawania przeciwciał przeciwinśulinowych po podaniu preparatów insuliny oraz skuteczności, bezpieczeństwa klinicznego i tolerancji przyjmowania insuliny. Badanie miało charakter badania randomizowanego, wykonanego metodą podwójnie ślepej próby, w którym insulinę Polhumin® (Polfa Tarchomin S.A.) porównywano z preparatem Humulin® (Lilly France S.A.).

Materiały i metody

Grupa badana — kryteria włączenia i wyłączenia

Do badania kwalifikowano chorych spełniających następujące kryteria:

- cukrzyca trwająca co najmniej 6 miesięcy (protokół badania nie ograniczał rekrutacji pacjentów ze względu na typ cukrzycy);
- negatywny wynik badania na obecność przeciwciał przeciwinśulinowych;
- wiek 18–75 lat;
- wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) < 35 kg/m².

Kryteria wykluczające stanowią:

- przyjmowanie preparatów Polhumin lub Humulin;
- nadwrażliwość na insulinę lub inny składnik wchodzący w skład badanych preparatów;

- przebyte zawału serca lub udaru w ciągu poprzedzających 6 miesięcy;
- choroby nerek, wątroby, astma oskrzelowa;
- równoczesne stosowanie kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych;
- leczenie somatotropiną;
- poważne fizyczne i psychiczne choroby współistniejące;
- nadużywanie alkoholu, narkotyków lub leków;
- brak współpracy ze strony chorego w zakresie utrzymywania reżimu wizyt.

Przed badaniem każdy pacjent został poinformowany o jego celu i podpisał formularz świadomej zgody.

Pacjenci

Ogółem do badania zgłosiło się 751 chorych na cukrzycę typu 1 lub 2; 249 pacjentów nie kwalifikowało się ze względu na wykrycie u większości z nich ($n = 197$) przeciwciał przeciwinśulinowych podczas skringingu lub niespełnienie innych kryteriów włączenia. Spośród pacjentów z cukrzycą typu 1 do fazy aktywnego leczenia nie zakwalifikowało się 26 z 30 chorych. W większości przypadków powodem wyłączenia było wykrycie u nich przeciwciał przeciwinśulinowych.

Do badania zakwalifikowano ostatecznie 502 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do jednej z dwóch grup otrzymujących odpowiednio lek badany (Polhumin®, $n = 246$) i lek referencyjny (Humulin®, $n = 256$). Pacjentom po odstawieniu leków, które przyjmowali w dotychczasowej terapii cukrzycy, podawano insulinę Polhumin® i Humulin® zgodnie z protokołem badania. Liczba osób, którym po raz pierwszy włączono insulinę, wynosiła 111 w grupie badanej i 110 w grupie otrzymującej lek referencyjny. Dane demograficzne pacjentów zakwalifikowanych do badania przedstawiono w tabeli 1.

Każdy pacjent otrzymał glukometr oraz komplet pasków, które uzupełniano w trakcie kolejnych wizyt w celu monitorowania poziomu glikemii. Dodatkowo badani zostali zaopatrzeni w dzienniczki do zapisywania wartości glikemii (4 pomiary dziennie) oraz przyjmowanych dziennie kalorii.

Założenia badania klinicznego

Badanie miało charakter wielośrodkowego, kontrolowanego, randomizowanego badania klinicznego prowadzonego w warunkach podwójnie ślepej próby. Aktywnie w badaniu uczestniczyło 35 diabetologicznych ośrodków badawczych w Polsce. Przeprowadzono je zgodnie z Deklaracją Helsińską oraz zasadami prawidłowego prowadzenia badań klinicznych (ICH-GCP, *International Conference on Harmonisation-Good*

Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów w grupie przyjmującej lek badany i lek referencyjny

Parametr	Polhumin®		Humulin®	
	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Wiek (średnia) (lata)	61	59	61	59
Płeć	122	124	131	125
Wzrost [cm]	159	173	160	174
Masa ciała [kg]	77	91	81	91
BMI [kg/m ²]	30	30	31	30
Cukrzyca typu 1	2		2	
Cukrzyca typu 2	244		254	

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

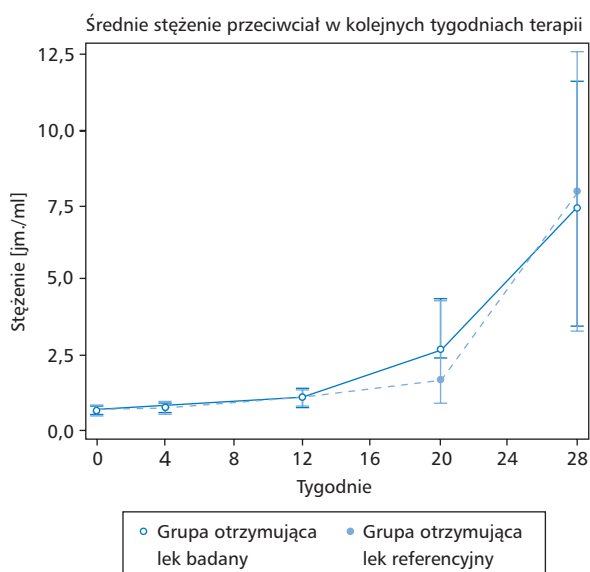
Clinical Practice). Listę ośrodków prowadzących badanie przedstawiono w Dodatku 1. Protokół badania otrzymał pozytywną opinię Komisji Etycznej oraz odpowiednią zgodę Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych. Badanie zostało zarejestrowane w EUDRACT pod numerem 2011-002915-27. W całości podlegało ono monitorowaniu ze 100-procentową weryfikacją danych źródłowych. Obsługę procedur prowadziła firma GP Pharm Medical. Badanie przeprowadzono w okresie od grudnia 2011 roku do stycznia 2013 roku, okres obserwacji wynosił 28 tygodni w warunkach podwójnie ślepej próby. Po tym okresie zaproponowano pacjentom możliwość kontynuacji udziału w otwartej fazie badania (*follow-up*), której wyniki zostaną opublikowane w późniejszym czasie. Zleceniodawcą badania były Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin S.A.

Przebieg badania

Pacjenci zakwalifikowani do badania odbyli 6 wizyt w ośrodku (wizyta wstępna 2–4 tygodni przed początkiem badania, następnie w dniu rozpoczęcia podawania insuliny i dalej w końcu tygodnia 4., 12., 20. oraz wizyta końcowa na zakończenie 28. tygodnia).

Stosowane insuliny (preparat badany, preparat referencyjny)

Lekami badanymi były insuliny: Polhumin®R, Polhumin®N, Polhumin®Mix3 produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych Polfa Tarchomin S.A. Jako lek referencyjny stosowano odpowiedniki insulin Polhumin® produkcji Lilly France S.A. (Humulin®R, Humulin®N, Humulin®M3). Preparaty insuliny podawano pacjentom podskórnym z zastosowaniem takiego samego wstrzykiwacza (Autopen model AN 3815). Pacjenci, zwłaszcza przyjmujący pierwszy raz insulinę, pozostawali w stałym kontakcie z lekarzem z ośrodka badawczego. Przed i po badaniu u pacjentów wykonywano badania labora-



Rycina 1. Szybkość powstawania przeciwciał przeciwiinsulinowych u pacjentów przyjmujących lek badany i lek referencyjny

toryjne: hematologiczne, biochemiczne, oceny profilu lipidowego, dokonano analizy moczu, oceny parametrów życiowych (ciśnienie tętnicze, tętno, temperatura ciała), prowadzono badanie fizykalne, EKG, ocenę tolerancji miejscowej, ocenę miejscowych lub układowych reakcji alergicznych. W celu oznaczenia stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) pobierano próbki krwi w czasie 1., 4. i 6. wizyty. Ponadto analizowano dawkowanie insuliny, częstość występowania i nasilenie hipoglikemii oraz zmiany masy ciała i występowanie działań niepożądanych.

Badanie przeciwciał przeciwiinsulinowych

Przeciwciała przeciwiinsulinowe oznaczano w próbkach surowicy pacjentów z każdej wizyty. Oceniano powstawanie przeciwciał przeciwiinsulinowych podczas leczenia. Liczbę nowo powstałych przeciwciał przeciwiinsulinowych określano dla całego okresu leczenia (ryc. 1). Przeciwciała przeciwiinsulinowe badano przy

użyciu zestawu do detekcji przeciwciał IgG dla insuliny (Anti-Insulin-Assay kit Euroimmun).

Częstsze występowanie przeciwciał przeciwinulinowych stwierdzono w obu grupach u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni insulinami (18,92% w grupie stosującej lek Polhumin i 16,36% w grupie otrzymującej lek referencyjny). Dla porównania, wśród osób, które wcześniej leczono insulinami, obecność nowo powstałych przeciwciał przeciwinulinowych stwierdzono u 9,28% stosujących Polhumin i 11,10% otrzymujących lek referencyjny.

Analiza statystyczna

W celu osiągnięcia odpowiedniej istotności statystycznej założono, że badanie powinno ukończyć minimum 200 pacjentów w każdej grupie. Analizy statystycznej dokonano z zastosowaniem testu ANOVA oraz testu χ^2 . Obliczenia statystyczne były zgodne z zaleceniami *ICH Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials* (CPMP/ICH/363/96).

Wyniki

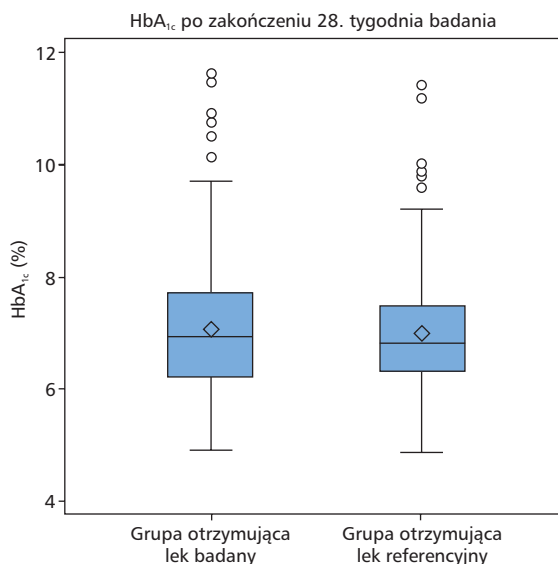
Badanie ukończyło 417 osób (208 osób w grupie Polhumin® i 209 w grupie Humulin®).

Immunogenność

Pierwszorzędowe punkty końcowe zdefiniowano jako powstanie przeciwciał przeciwinulinowych podczas fazy podwójnie ślepej próby. Stwierdzono, że odsetek pacjentów z nowo powstałymi przeciwciałami przeciwinulinowymi wytworzonymi w okresie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosił 15% w grupie badanej i 14% w grupie referencyjnej. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w liczbie nowo powstałych przeciwciał przeciwinulinowych pomiędzy grupami przyjmującymi lek badany i lek referencyjny.

Hemoglobina glikowana

Wyjściowe wartości odsetka HbA_{1c} wynosiły w grupie badanej $7,8 \pm 1,5\%$, a w grupie kontrolnej $7,7 \pm 1,5\%$. Po 28 tygodniach leczenia obniżyły się



Rycina 2. Średnia wartość hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) po zakończeniu 28. tygodnia badania w grupie otrzymującej lek badany i lek referencyjny

znamiennie ($p < 0,001$) do odpowiednio $7,1 \pm 1,2\%$ w grupie badanej i $7,0 \pm 1,0\%$ w grupie kontrolnej (ns przy porównaniu pomiędzy grupami) (ryc. 2).

Działania niepożądane

Całkowita liczba 155 pacjentów zgłosiła 276 zdarzeń niepożądanych: 71 pacjentów w grupie stosującej rekombinowaną insulinę ludzką Polhumin® zgłosiło 134 działania niepożądane oraz 84 pacjentów w grupie Humulin® zgłosiło 142 zdarzenia niepożądane. Łączną liczbę 7 zdarzeń niepożądanych zakwalifikowano jako poważne: 3 w grupie z rekombinowaną insuliną ludzką i 4 zdarzenia w grupie Humulin®. Łączna liczba 3 pacjentów (1 w grupie badanej i 2 w grupie referencyjnej) została wyłączona z badania z powodu działań niepożądanych. Pozostałe zdarzenia niepożądane zakwalifikowano jako nieistotne i nie miały one wpływu na udział pacjentów w badaniu. Nie zaobserwowano różnic w zakresie częstotliwości zdarzeń niepożądanych między grupami (tab. 2).

Tabela 2. Podsumowanie liczby zgłoszonych działań niepożądanych w grupie otrzymującej lek badany i lek referencyjny

Liczba	Grupa badana	Grupa referencyjna	Razem
Zgłoszone działania niepożądane	134	142	276
Pacjenci z działaniami niepożdanymi	71	84	155
Kobiety	39	47	86
Mężczyźni	32	37	69
Poważne działania niepożądane	3	4	7
Pacjenci z ciężkimi działaniami niepożdanymi	3	4	7
Zgony	0	0	0
Pacjenci wyłączeni z badania ze względu na działania niepożądane	1	2	3

Tabela 3. Ocena tolerancji miejscowej dokonywana przez badacza i pacjenta

Lokalna tolerancja	Produkt badany				Produkt referencyjny			
	Badacz		Pacjent		Badacz		Pacjent	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Brak	17	6,9	17	6,9	26	10,2	26	10,2
Występuje	229	93,1	229	93,1	230	89,8	230	89,8
Bardzo dobra	223	97,4	221	96,5	228	99,1	227	98,7
Dobra	6	2,6	8	3,5	1	0,4	2	0,9
Średnia	0	0	0	0	1	0,4	1	0,4
Słaba	0	0	0	0	0	0	0	0
Bardzo słaba	0	0	0	0	0	0	0	0

Wyniki badań laboratoryjnych krwi na początku badania i po 28 tygodniach leczenia nie wykazały różnic w grupie badanej i referencyjnej. Miejscową tolerancję badanych insulin oceniono jako bardzo dobrą (96,5% w grupie badanej vs. 98,7% w grupie kontrolnej) i dobrą (3,5% w grupie badanej vs. 0,9% w grupie referencyjnej) (tab. 3).

Należy podkreślić, że przejście na insulinę Polhumin® i Humulin® nie stanowiło problemu klinicznego ani dla pacjenta, ani dla lekarza prowadzącego. Analiza danych laboratoryjnych w tej grupie pacjentów nie wykazała istotnych różnic w porównaniu z innymi pacjentami.

Masa ciała badanych była porównywalna w obu grupach przez cały czas trwania leczenia: 84 ± 14 kg w grupie badanej vs. 85 ± 12 kg w grupie odniesienia po 28 tygodniach leczenia.

Wszystkie dalsze analizy podgrup (np. w zależności od typu cukrzycy czy rodzaju leczenia) nie wykazały istotnych różnic w częstości ich występowania.

Podsumowując, produkt badany Polhumin® był równoważny biologicznie pod względem immunogenności z produktem referencyjnym Humulin®. Skuteczność badanego produktu mierzona na podstawie stężenia HbA_{1c} po 28 tygodniach leczenia była porównywalna ze skutecznością produktu referencyjnego. Ocena parametrów bezpieczeństwa nie wykazała zwiększonego ryzyka związanego z produktem badany.

Dyskusja

Przeprowadzone badanie kliniczne jest pierwszym i jedynym prospektywnym badaniem oceniającym immunogenność insulin Polhumin® w porównaniu z preparatem referencyjnym w tak dużej grupie pacjentów w Polsce. Wykazano w nim podobną immunogenność obu badanych preparatów.

Rekombinowane insuliny ludzkie posiadają niską immunogenność, wykazano bowiem ich skuteczność

i bezpieczeństwo w licznych badaniach klinicznych oraz w testach *in vitro* [14]. Wśród czynników odpowiedzialnych za immunogenność wymienia się, poza samą insuliną, substancje dodawane do preparatów w celu przedłużenia działania hormonu lub środki odkażające (fenol, krezol i inne) [15]. Przeciwciała mogą powstawać również na skutek zanieczyszczenia biotechnologicznego preparatu insuliny, dlatego istotne jest utrzymywanie bardzo niskiego poziomu tych zanieczyszczeń.

Badania immunogenności insulin były prowadzone sukcesywnie wraz z wprowadzaniem nowych preparatów hormonu do leczenia. Fineberg i wsp., badając grupę 100 chorych nieleczonych wcześniej insuliną, stwierdzili po 12 miesiącach insulinoterapii obecność przeciwciał przeciwinulinowych u 44% badanych [16]. Podobne odsetki uzyskali Di Mario i wsp. oraz Rogala i wsp., badając chorych leczonych insuliną przez okres 5 lat [17, 18]. Uzyskane w prezentowanym badaniu wyniki wykazują, iż immunogenność badanych preparatów Polhumin® jest niższa od stwierdzonej w cytowanych badaniach. Mniejszy wzrost miana przeciwciał przeciwinulinowych w przedstawionym badaniu w porównaniu z cytowanymi pracami może wynikać z poprawy warunków konfekcjonowania współczesnych preparatów insuliny.

W opisanym badaniu obserwowano istotną poprawę wyrównania metabolicznego wyrażoną spadkiem odsetka HbA_{1c} w obu badanych grupach. Nie odnotowano istotnych różnic w wyrównaniu zarówno na początku, jak i po 26 tygodniach leczenia. Na podstawie tej obserwacji można stwierdzić, że badane preparaty nie różniły się także w odniesieniu do siły hipoglikemizującej. Celem prezentowanego badania była ocena reakcji immunologicznych. Wyrównanie glikemii stanowiło parametr pomocniczy. Poprawę wyrównania glikemii można wytłumaczyć tzw. efektem badania („*study effect*”) obserwowanym we wszystkich próbach

klinicznych. Wynika on z faktu, iż chorzy włączani do badań bezwiednie dokładniej stosują się do zaleceń ze względu na reżim częstych wizyt kontrolnych.

Zastosowanie w preparatach Polhumin® wysokooczyszczonej rekombinowanej insuliny ludzkiej w wyniku usunięcia domieszek białkowych z substancji insuliny w procesie otrzymywania substancji czynnej pozwala zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji immunogennej. W badaniu prowadzonym przez Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin S.A. wykazano niską immunogenność preparatów zawierających insulinę ludzką, rzędu około 15%, i potwierdzono, że preparaty insulinowe Polhumin® charakteryzują się pełnym bezpieczeństwem klinicznym i są dobrze tolerowane przez pacjentów w stopniu porównywalnym z produktami referencyjnymi Humulin®. Przedstawione badanie pokazuje, że insulina Polhumin® wpisuje się dobrze w grupę preparatów o niskiej immunogenności i jest w pełni porównywalna z preparatem referencyjnym.

Stosowanie preparatów Polhumin® przez okres 28 tygodni nie miało także istotnego wpływu na zwiększenie masy ciała pacjentów, które wymieniano jako jedno z powikłań insulinoterapii. Stwierdzono pojedyncze przypadki hipoglikemii.

Większość działań niepożądanych miała charakter incydentalny i została zakwalifikowana jako nieistotne z klinicznego punktu widzenia.

Wnioski

Polhumin® ma zbliżoną immunogenność do produktu referencyjnego Humulin®, porównywalną skuteczność i wiąże się z podobnym bezpieczeństwem terapii. Ocena parametrów bezpieczeństwa nie wykazała zwiększonego ryzyka związanego z produktem badanym. Na podstawie przeprowadzonego przez Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa Tarchomin S.A. badania mającego na celu ocenę częstości powstawania przeciwciał przeciwinsulinowych, bezpieczeństwa klinicznego, tolerancji przyjmowania insuliny oraz znaczenia klinicznego istotnych klinicznie punktów końcowych immunogenności można uznać, że badany produkt Polhumin® jest równoważny z referencyjnym produktem leczniczym Humulin®.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Praca powstała na zlecenie Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych Polfa Tarchomin S.A.

PIŚMIENNICTWO

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Report of a WHO Consultation World Health Organization, Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva 1999.
2. Diabetes Control and Complications Trial Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
3. Gaede P, Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 580–591.
4. Wierusz-Wysocka B., Zozulińska D. Insulinoterapia u chorych z typem 2 cukrzycy. Kiedy należy rozpocząć leczenie insuliną? *Przew. Lek.* 2003; 6: 20–26.
5. Orłowska-Kunikowska E. Rola insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2. *Choroby Serca i Naczyń* 2006; 3: 13–17.
6. Sieradzki J. (red.). *Cukrzyca*. Via Medica, Gdańsk 2008.
7. Neubauer H.P., Schöne H.H. Diabetes. The immunogenicity of different insulins in several animal species. 1978; 27: 8–15.
8. Scherthaner G. Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* 1993; 16 (Supl. 3): 155–165.
9. Williams J.R. A clinical study of the effects of insulin in severe diabetes. *J. Metab. Res.* 1922; 2: 729–751.
10. Gawlik R. Alergia na insulinę — problem nadal aktualny. *Diabet. Dośw. Klin.* 2010; 10: 2: 67–71.
11. Rogala H. (red.). Immunogenność insuliny i niektóre jej aspekty kliniczne. Przedsiębiorstwo Wydawnictw i Wystaw Przemysłu Chemicznego i Lekkiego, Warszawa 1984.
12. Fernandez L., Duque S., Montalban C., Bertolone B. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003; 58: 1317.
13. Gawlik R. Allergy to insulin — still present adverse event. *Diabet. Dośw. Klin.* 2010; 10, 2: 67–71.
14. Home P.D., Alberti K.G.M.M. Human insulin. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1982; 11: 453–483.
15. Czyżyk A. (red.). *Patofizjologia i klinika cukrzycy*. PZWL, Warszawa 1987.
16. Fineberg S.E., Galloway J.A., Fineberg N.S., Rathbun M.J., Hufford S. Immunogenicity of recombinant DNA human insulin. *Diabetologia* 1983; 25: 465–469.
17. Di Mario U., Arduini P., Tiberti G., Pietravalle P., Andreani D. Immunogenicity of biosynthetic human insulin. Humoral immune response in patients beginning insulin treatment and in patients previously treated with other insulins. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1986; 2: 217–324.
18. Rogala H., Czyżyk A., Lawrecki J. Immunogenność semisyntetycznej insuliny novo — 5-letnie badanie prospektywne. *PAMW* 1993; 89: 492–498.

Dodatek 1. Lista ośrodków uczestniczących w badaniu

Nr ośrodka	Nazwa ośrodka
1	Centrum Medyczne OMEDICA
2	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Bydgoskie Centrum Diabetologii i Endokrynologii
3	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „VITAMED”
4	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej DIABMED Sp. P.
5	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Poradnia Diabetologiczno-Internistyczna
6	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Consilium”
7	Przychodnia Spółki Partnerskiej Lekarzy, Wojciech Dobrzyński i Grzegorz Brzuszek
8	NZOZ Gdańska Poradnia Cukrzycowa Sp. z o.o.
9	Zakład Opieki Zdrowotnej „MEDPHARMA” S.A.
10	NZOZ Elbląskie Centrum Diabetologii
11	Specjalistyczny Ośrodek Lecznico-Badawczy, Zbigniew Żęgota
12	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Uzdrowisko Sopot” w Sopocie, Poradnia Cukrzycowa dla Dorosłych
13	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „MEDICA”
14	Lekarska Spółdzielnia Pracy „Przychodnia Medyczna”
15	SPZOZ „Przychodnia Lekarska”
16	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Lekarz Domowy”
17	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „MEDICUS”
18	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Przychodnia Orłowo” Sp. z o.o.
19	Zakład Opieki Zdrowotnej PANACEUM
20	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Przychodnia” Sp. z o.o. w Kościerzynie
21	Regionalny Szpital Specjalistyczny im. W. Biegańskiego w Grudziądzu, Oddział Chorób Wewnętrznych, Diabetologiczny i Reumatologiczny
22	Prywatna Klinika Położniczo-Ginekologiczna Sp. z o.o.
23	Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Kaszuby” Sp. z o.o.
24	Gminny Ośrodek Zdrowia
25	Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA im. prof. L. Bierkowskiego w Poznaniu
26	SYNEXUS SCM Sp. z o.o.
27	SYNEXUS SCM Sp. z o.o. Oddział Katowice
28	SYNEXUS SCM Sp. z o.o. Oddział Warszawa
29	Przychodnia Zespołu Lekarzy Rodzinnych, Lucyna i Piotr Byczyńscy
30	Indywidualna Specjalistyczna Praktyka Lekarska w zakresie chorób wewnętrznych i diabetologii
31	Lecznice Citomed Sp. z o.o.
32	ALFA Specjalistyczne Gabinety Lekarskie, Ewa Moroz
33	Ośrodek Leczenia Schorzeń Cywilizacyjnych, Zespół Poradni Specjalistycznych
34	NZOZ Witamed Poradnia Diabetologiczna
35	SYNEXUS SCM Sp. z o.o. Oddział Gdynia
36	Oddział Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej, Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Farmakologii Klinicznej UM w Łodzi
37	Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. Norberta Balickiego w Łodzi, Oddział Kliniczny Diabetologii