

London, den 24. januar 2008

Ref.dok. EMEA/90169/2008

**SPØRGSMÅL OG SVAR VEDRØRENDE TILBAGETRÆKNINGEN AF ANSØGNINGEN
OM MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

for

**INSULIN HUMAN RAPID MARVEL
INSULIN HUMAN LONG MARVEL
INSULIN HUMAN 30/70 MIX MARVEL**

Internationalt fællesnavn (INN): *humant insulin*

Den 20. december 2007 meddelte Marvel LifeSciences Ltd. officielt Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP), at virksomheden ønskede at tilbagetrække sin ansøgning om markedsføringstilladelse for Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel og Insulin Human 30/70 Mix Marvel til behandling af diabetes mellitus.

Hvad er Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel og Insulin Human 30/70 Mix Marvel?

Disse tre lægemidler er alle opløsninger til injektion, som indeholder 100 internationale enheder insulin pr. milliliter. De skulle have været leveret i hætteglas eller som cylinderampuller til anvendelse i injektionspenne.

Hvad forventedes disse lægemidler anvendt til?

Disse lægemidler forventedes anvendt til behandling af patienter med diabetes, som behøver insulin for at fastholde deres blodniveauer inden for normalområderne, og til kontrol af diabetes hos nydiagnosticerede patienter og gravide kvinder.

Hvordan forventes disse lægemidler at virke?

Diabetes er en sygdom, der gør, at kroppen ikke producerer tilstrækkeligt med insulin til at kunne kontrollere blodsukkerniveauet. Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel og Insulin Human 30/70 Mix Marvel er erstatningsinsuliner, som indeholder et aktivt stof, der er identisk med det insulin, som produceres i bugspytkirtlen. Det aktive stof, insulin human, produceres ved hjælp af en metode kaldet rekombinant dna-teknologi: Det produceres af en bakterie, der har fået indsat et gen (dna), som gør den i stand til at producere insulin.

Disse lægemidler ville have indeholdt insulin i to forskellige former: en opløst form, som virker hurtigt (inden for 30 minutter efter injektion), og en isophan form, som absorberes langsommere og giver en længere virkningsvarighed. De tre Marvel-insuliner skulle have indeholdt én eller begge typer insulin:

- Insulin Human Rapid Marvel: opløst insulin
- Insulin Human Rapid Marvel: isophaninsulin
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30 % opløst insulin og 70 % isophaninsulin.

Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel og Insulin Human 30/70 Mix Marvel skulle have været biosimilære lægemidler. Det betyder, at de ville svare til biologiske lægemidler, der allerede er godkendt i EU, og indeholde de samme aktive stoffer (også kaldet referencelægemidlerne). Referencelægemidlerne for disse insuliner skulle have været Humulin S, Humulin I og Humulin M3. Yderligere oplysninger om biosimilære lægemidler findes i spørgsmål og svar-dokumentet [her](#).

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen til CHMP?

Virksomheden fremlagde data fra undersøgelser, der var udformet til at kunne vise, at Marvel-insulinerne var sammenlignelige med referencelægemidlerne i forsøgsmodeller og hos mennesker. Virksomheden fremlagde resultaterne af undersøgelser, der var blevet gennemført med 24 raske frivillige, og i hvilke virkningen af Marvel-insulinerne på blodsukkerniveauer, sammenlignet med Humulin-insulinerne, var blevet undersøgt. Virksomheden fremlagde også resultaterne af en hovedundersøgelse med 526 diabetespatienter, som havde fået enten Marvel-insulinerne eller Humulin-insulinerne i op til 12 måneder. Det primære mål for virkning var lægemidlernes indvirkning på niveauerne af et stof i blodet, som kaldes glykosyleret hæmoglobin (HbA1c), der giver en indikation af, hvor godt blodsukkeret kontrolleres.

Hvor langt var man kommet med evalueringen, da ansøgningen blev trukket tilbage?

Ansøgningsproceduren var ved dag 120, da virksomheden trak sin ansøgning tilbage.

CHMP havde formuleret en række spørgsmål, som virksomheden skulle besvare, men virksomheden havde endnu ikke indsendt sine svar.

CHMP er normalt op til 210 dage om at vurdere en ny ansøgning. Efter gennemgang af den indledende dokumentation opstiller CHMP på dag 120 en række spørgsmål, der forelægges virksomheden. Når virksomheden har besvaret spørgsmålene, gennemgår CHMP besvarelsen og kan, inden det afgiver en udtalelse, stille eventuelle supplerende spørgsmål (dag 180) til virksomheden. Efter at CHMP har afgivet sin udtalelse, er Europa-Kommissionen sædvanligvis cirka to måneder om at udstede tilladelsen.

Hvad anbefalede CHMP på daværende tidspunkt?

Efter gennemgang af de foreliggende data havde CHMP sine betænkeligheder og var af den foreløbige opfattelse, at Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel og Insulin Human 30/70 Mix Marvel ikke kunne være blevet godkendt til behandling af diabetes mellitus.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder?

CHMP's vigtigste betænkeligheder bestod i, at sammenligneligheden af Marvel-insulinerne og Humulin-insulinerne ikke var blevet påvist.

Undersøgelserne med raske frivillige viste ikke, at Marvel-insulinerne havde den samme sænkende virkning på blodsukkerniveauerne som Humulin-insulinerne, og hovedundersøgelsen viste en trend i Humulins favør.

CHMP var også betænkelig ved, at virksomheden ikke havde fremlagt tilstrækkeligt med oplysninger om, hvordan det aktive stof eller de færdige produkter fremstilles, og at de processer, der anvendes i fremstillingen, ikke var blevet valideret.

Da ansøgningen blev trukket tilbage, var CHMP derfor af den opfattelse, at Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel og Insulin Human 30/70 Mix Marvel ikke kunne anses for at være biosimilære med referencelægemidlerne Humulin S, Humulin I and Humulin M3.

Hvilke begrundelser gav virksomheden for sin tilbagetrækning af ansøgningen?

Det brev, som virksomheden sendte til EMEA med underretning om tilbagetrækningen af ansøgningen, kan læses [hfer](#).

Hvilke konsekvenser har tilbagetrækningen for patienter, der deltager i kliniske undersøgelser med Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel eller Insulin Human 30/70 Mix Marvel eller i programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse?

Virksomheden har informeret CHMP om, at der på nuværende tidspunkt ikke gennemføres kliniske undersøgelser eller programmer for anvendelse med særlig udleveringstilladelse for Marvel-insulinerne.