

Londra, 24 gennaio 2008
Doc. Ref. EMEA/90161/2008

**DOMANDE E RISPOSTE SUL RITIRO DELLA DOMANDA DI AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
per
INSULIN HUMAN RAPID MARVEL
INSULIN HUMAN LONG MARVEL
INSULIN HUMAN 30/70 MIX MARVEL**

Denominazione comune internazionale (DCI): *insulina umana*

Il 20 dicembre 2007 la Marvel LifeSciences Ltd. ha ufficialmente notificato al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) l'intenzione di ritirare le domande di autorizzazione all'immissione in commercio per i prodotti Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel e Insulin Human 30/70 Mix Marvel per il trattamento del diabete mellito.

Che cosa sono Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel e Insulin Human 30/70 Mix Marvel?

Si tratta di tre soluzioni medicinali per iniezione contenenti ciascuna 100 Unità internazionali di insulina per millilitro che avrebbero dovuto essere disponibili in fiale o cartucce da usare in penne per iniezione.

Per che cosa avrebbero dovuto essere usati questi medicinali?

Questi medicinali avrebbero dovuto essere usati per il trattamento di pazienti diabetici che necessitano di insulina per mantenere nella norma i valori ematici e per il controllo del diabete nei pazienti con diagnosi recente di diabete e nelle donne gravide.

Come avrebbero agito questi medicinali?

Il diabete è una malattia dovuta al fatto che l'organismo non produce una quantità di insulina sufficiente a controllare il livello di zucchero nel sangue. Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel e Insulin Human 30/70 Mix Marvel sono insuline sostitutive, ovvero contengono un principio attivo identico all'insulina prodotta dal pancreas. Tale principio attivo, l'insulina umana, è prodotto con la cosiddetta "tecnologia del DNA ricombinante", cioè inserendo un gene (DNA) in un batterio che diventa così in grado di produrre l'insulina.

Tali medicinali avrebbero dovuto contenere l'insulina in due forme diverse: insulina solubile, ad azione rapida (entro 30 minuti dall'iniezione), e insulina isofano, ad assorbimento più lento e con un'azione più prolungata. Le tre insuline Marvel avrebbero dovuto contenere uno o entrambi questi tipi di insulina:

- Insulin Human Rapid Marvel: insulina solubile
- Insulin Human Long Marvel: insulina isofano
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30% di insulina solubile e 70% di insulina isofano

Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel e Insulin Human 30/70 Mix Marvel avrebbero dovuto essere medicinali biosimilari, ovvero simili a farmaci biologici già autorizzati nell'Unione europea (UE) che contengono lo stesso principio attivo (detti anche "medicinali di riferimento"). I medicinali di riferimento in questo caso sarebbero stati Humulin S, Humulin I e Humulin M3.

Per ulteriori informazioni sui medicinali biosimilari, si rimanda al documento disponibile [qui](#) che contiene una serie di domande e risposte sull'argomento.

Quale documentazione ha presentato la ditta al CHMP a sostegno della domanda?

La ditta ha presentato i dati provenienti da studi ideati per dimostrare la comparabilità delle insuline Marvel con i medicinali di riferimento in modelli sperimentali e nell'uomo. La ditta ha presentato i risultati di studi condotti su 24 volontari sani che hanno esaminato gli effetti sui livelli di zucchero nel sangue delle insuline Marvel rispetto alle insuline Humulin. La ditta ha inoltre presentato i risultati di uno studio principale su 526 pazienti diabetici trattati con insuline Marvel o Humulin per un massimo di 12 mesi. Il parametro principale dell'efficacia era costituito dall'effetto dei medicinali sui livelli nel sangue di una particolare sostanza, l'emoglobina glicosilata (HbA1c), che dà un'indicazione dell'efficacia del controllo del livello di glucosio nel sangue.

A che punto della valutazione si trovava la domanda quando è stata ritirata?

La ditta ha ritirato la domanda in questione il giorno 120 della procedura di valutazione.

Il CHMP aveva elaborato un elenco di domande rivolte alla ditta, che a tale data non aveva ancora risposto.

Il CHMP normalmente impiega fino a 210 giorni per valutare una nuova domanda. Sulla base dell'esame della documentazione iniziale, il CHMP prepara un elenco di domande (il giorno 120) da inviare alla ditta. Una volta che questa ha fornito le risposte alle domande poste, il CHMP le esamina e, prima di esprimere un parere, può sottoporre nuove domande alla ditta (giorno 180). Dopo il parere del CHMP, occorrono generalmente circa due mesi prima che la Commissione europea rilasci l'autorizzazione.

Qual era la raccomandazione del CHMP a quel punto?

In base all'esame dei dati, il CHMP aveva delle perplessità ed era provvisoriamente del parere che Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel e Insulin Human 30/70 Mix Marvel non potessero essere autorizzati per il trattamento del diabete mellito.

Quali erano i principali dubbi del CHMP?

I dubbi principali del CHMP riguardavano il fatto che non era stata dimostrata la comparabilità tra le insuline Marvel e le insuline Humulin.

Gli studi condotti su volontari sani non hanno dimostrato che le insuline Marvel hanno gli stessi effetti delle insuline Humulin nella riduzione dei livelli di zucchero nel sangue, mentre lo studio principale ha mostrato che le insuline Humulin sono tendenzialmente più efficaci.

I dubbi del CHMP riguardavano anche il fatto che la ditta non aveva presentato dati sufficienti sulla modalità di produzione del principio attivo o dei prodotti finiti e che i processi coinvolti nella produzione non erano stati convalidati.

Pertanto, al momento del ritiro, era opinione del CHMP che Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel e Insulin Human 30/70 Mix Marvel non potessero essere considerati biosimilari ai prodotti medicinali di riferimento Humulin S, Humulin I e Humulin M3.

Quali sono i motivi esposti dalla ditta per il ritiro della domanda?

La lettera con cui la ditta informa l'EMA del ritiro della domanda è disponibile [qui](#).

Quali sono le conseguenze del ritiro per i pazienti inseriti in studi clinici o in programmi di uso compassionevole con Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel o Insulin Human 30/70 Mix Marvel?

La ditta ha informato il CHMP che al momento non sono in corso studi clinici né programmi di uso compassionevole per le insuline Marvel.