



## **FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

Internationaler Freiname (INN): *Humaninsulin*

Am 20. Dezember 2007 teilte Marvel LifeSciences Ltd. dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel und Insulin Human 30/70 Mix Marvel zur Behandlung des Diabetes Mellitus zurückzieht.

#### **Was sind Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel und Insulin Human 30/70 Mix Marvel?**

Bei allen drei Arzneimitteln handelt es sich um Injektionslösungen, die 100 internationale Einheiten Insulin pro Milliliter enthalten. Die Lösungen sollten in Stechampullen oder in Patronen für Insulin-Pens auf den Markt gebracht werden.

#### **Wofür sollten diese Arzneimittel angewendet werden?**

Die Arzneimittel sollten zur Behandlung von Patienten mit Diabetes angewendet werden, die zur Aufrechterhaltung eines normalen Blutzuckerspiegels Insulin benötigen, sowie zur Diabeteseinstellung bei neu aufgetretenem Diabetes und bei schwangeren Frauen.

#### **Wie sollen diese Arzneimittel wirken?**

Bei der Krankheit Diabetes bildet der Körper nicht genug Insulin, um den Blutzuckerspiegel angemessen zu steuern. Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel und Insulin Human 30/70 Mix Marvel sind Ersatzinsuline; der enthaltene Wirkstoff ist mit dem von der Bauchspeicheldrüse erzeugten Insulin identisch. Der Wirkstoff Humaninsulin wird nach einer Methode hergestellt, die als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnet wird: Er wird von einem Bakterium produziert, in das ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das es zur Bildung von Insulin befähigt.

Die Arzneimittel sollten das Insulin in zwei verschiedenen Formen enthalten, einer löslichen Form mit rascher Wirkung (innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion) und einer so genannten „Isophan“-Form, die langsamer aufgenommen wird und dafür länger wirkt. Die drei „Marvel-Insuline“ sollten jeweils eine oder beide Insulin-Arten enthalten:

- Insulin Human Rapid Marvel: lösliches Insulin,
- Insulin Human Long Marvel: Isophan-Insulin,
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30 % lösliches Insulin und 70 % Isophan-Insulin.

Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel und Insulin Human 30/70 Mix Marvel sollten als „biologisch ähnliche“ Arzneimittel auf den Markt gebracht werden. Dies bedeutet, dass sie anderen biologischen Arzneimitteln ähnlich sein sollten, die bereits in der Europäischen Union zugelassen sind und denselben Wirkstoff enthalten (auch „Referenzarzneimittel“ genannt). Die Referenzarzneimittel für diese Insuline sollten Humulin S, Humulin I und Humulin M3 sein. Weitere Informationen über biologisch ähnliche Arzneimittel finden Sie in dem Frage- und Antwort-Dokument [hier](#).

**Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?**

Die Studien, deren Ergebnisse das Unternehmen vorlegte, waren durchgeführt worden um zu zeigen, dass die Marvel-Insuline sowohl in Versuchsmodellen als auch beim Menschen den Referenzarzneimitteln vergleichbar sind. Das Unternehmen legte Ergebnisse aus Studien an 24 gesunden Probanden vor, in denen die Wirkung der Marvel-Insuline auf den Blutzuckerspiegel untersucht und mit der der Humulin-Insuline verglichen worden war. Daneben legte es die Ergebnisse einer Hauptstudie an 526 Diabetespatienten vor, die bis zu 12 Monate lang entweder die Marvel-Insuline oder die Humulin-Insuline erhalten hatten. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Wirkung der Arzneimittel auf das so genannte glykosylierte Hämoglobin (HbA1c), eine im Blut enthaltene Substanz, die anzeigt, wie gut der Blutzuckerspiegel eingestellt ist.

**In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?**

Als das Unternehmen seinen Antrag zurücknahm, war im Antragsverfahren Tag 120 erreicht. Der CHMP hatte eine Liste von Fragen an das Unternehmen formuliert, die von diesem jedoch noch nicht beantwortet worden waren.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Prüfung der anfänglich eingereichten Unterlagen erstellt der CHMP an Tag 120 eine Liste von Fragen, die dem Unternehmen zugesandt wird. Sobald das Unternehmen Antworten auf diese Fragen übermittelt hat, werden diese vom CHMP geprüft. Bevor der CHMP ein Gutachten abgibt, kann er dem Unternehmen an Tag 180 etwaig verbleibende Fragen stellen. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa zwei Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

**Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?**

Aufgrund der geprüften Daten bestanden seitens des Ausschusses gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel und Insulin Human 30/70 Mix Marvel zur Behandlung des Diabetes mellitus nicht hätten zugelassen werden können.

**Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?**

Die wesentlichen Bedenken des CHMP bezogen sich darauf, dass die Gleichwertigkeit der Marvel-Insuline und der Humulin-Insuline nicht dargelegt worden war.

Die Untersuchungen an gesunden Probanden zeigten für die Marvel-Insuline nicht die gleiche blutzuckersenkende Wirkung wie für die Humulin-Insuline, und die Hauptstudie zeigte eine tendenziell bessere Wirkung von Humulin.

Überdies äußerte der CHMP Bedenken, dass das Unternehmen keine ausreichenden Informationen über die Herstellung des Wirkstoffs bzw. des Endprodukts vorgelegt hatte und dass die im Rahmen der Herstellung verwendeten Prozesse nicht validiert worden waren.

Aus diesen Gründen vertrat der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme des Antrags die Ansicht, dass Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel und Insulin Human 30/70 Mix Marvel nicht als biologisch ähnlich zu den Referenzarzneimitteln Humulin S, Humulin I und Humulin M3 angesehen werden können.

**Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgezogen?**

Das Schreiben, in dem das Unternehmen die EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

**Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien bzw. „Compassionate-Use“-Programmen mit Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel oder Insulin Human 30/70 Mix Marvel teilnehmen?**

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass derzeit keine klinischen Studien oder „Compassionate-Use“-Programme mit den Marvel-Insulinen durchgeführt werden.