



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13. joulukuuta 2012
EMA/130442/2013
EMA/H/C/002609

Kysymyksiä ja vastauksia

Combimarv-valmisteen (ihmisinsuliini) myyntilupahakemuksen peruuttaminen

Marvel LifeSciences Ltd -yhtiö ilmoitti 15. marraskuuta 2012 virallisesti lääkevalmistekomitealle (CHMP) haluavansa peruuttaa Combimarv -nimistä lääkevalmistettä koskevan myyntilupahakemuksen. Lääkevalmistettä oli tarkoitus käyttää sellaisten potilaiden hoitoon, jotka tarvitsevat insuliinia veren glukoositason säätelyyn.

Mitä Combimarv on?

Combimarv on lääkevalmiste, joka sisältää vaikuttavana aineena ihmisinsuliinia. Sitä oli tarkoitus olla saatavana liuoksena injeksiota varten.

Combimarv kehitettiin biologisesti samanarvoiseksi lääkevalmisteeeksi. Tämä tarkoittaa, että sen oli tarkoitus olla samanarvoinen kuin biologinen lääkevalmiste (vertailulääkevalmiste), joka on jo hyväksytty Euroopan unionissa (EU). Combimarvin vertailulääkevalmiste tässä hakemuksessa oli Humulin M3.

Biologisesti samanarvoisista lääkevalmisteista on saatavilla lisätietoa kysymyksiä ja vastauksia sisältävässä asiakirjassa [tässä](#)

Mihin Combimarvia oli tarkoitus käyttää?

Combimarvia oli tarkoitus käyttää sellaisten diabetespotilaiden hoitamiseen, jotka tarvitsevat insuliinia veren glukoositason säätelyyn.



Miten Combimarvin odotettiin vaikuttavan?

Diabetes on sairaus, jossa keho ei tuota riittävästi insuliinia verensokeritason säätelyyn tai keho ei pysty käyttämään insuliinia tehokkaasti. Combimarv oli tarkoitettu korvaavaksi insuliiniksi, joka on samankaltainen kuin kehon tuottama insuliini.

Combimarvissa oleva insuliini tuotetaan ns. yhdistelmä-DNA-menetelmällä: sitä tuottavat bakteerit, jotka pystyvät niihin lisätyn geenin (DNA) avulla tuottamaan insuliinia.

Mitä asiakirjoja yhtiö on esittänyt hakemuksen tueksi?

Hakemuksessa oli kyse Marvel LifeSciences-yhtiön yhteishakemuksesta, joka koski Combimarvia ja kahta muuta lääkevalmistetta (Solumarv sekä Isomarv medium, jotka kehitettiin myös biologisesti samanarvoisiksi lääkevalmisteiksi).

Yhtiö esitti tulokset tutkimuksista, joilla oli tarkoitus osoittaa, että Combimarv on rakenteeltaan, biologiselta toiminnaltaan ja kliinisiltä vaikutuksiltaan samanarvoinen kuin vertailulääkevalmiste Humulin M3. Näihin kuuluivat tulokset tutkimuksista, joissa tarkasteltiin sitä, miten keho käsittelee Combimarvia verrattuna Humulin M3:een sekä sitä, miten nämä insuliinit vaikuttavat verensokeritasoihin.

Lisäksi yhtiö esitti tulokset päätutkimuksesta, johon osallistui 432 diabetespotilasta ja jossa verrattiin Marvel LifeSciences –yhtiön kolmen lääkkeen turvallisuutta ja tehoa niiden vertailulääkevalmisteisiin.

Miten pitkällä hakemuksen arviointi oli sen peruuttamishetkellä?

Hakemus peruutettiin sen jälkeen, kun lääkevalmistekomitea oli arvioinut yhtiön toimittaman alustavan aineiston ja laatinut kysymysluettelon. Odottaessaan yhtiön vastausta kysymyksiin lääkevalmistekomitea vaati tarkastuksen tekemistä paikassa, jossa lääkevalmisteen tutkimukset oli toteutettu.

Mikä oli lääkevalmistekomitean suositus tuolloin?

Alustavan arvioinnin jälkeen lääkevalmistekomitealla oli merkittäviä huolenaiheita ja sen silloisena kantana oli, että Combimarvia ei olisi voitu hyväksyä. Alun perin huolenaiheet liittyivät pääasiassa lääkevalmisteen valmistukseen sekä siihen, oliko Combimarv riittävästi samanarvoinen vertailulääkevalmisteen kanssa.

Lääkevalmistekomitea pani myös merkille ongelmia yhtiön toimittamissa tutkimustiedoissa, joissa oli tilastollisia virheitä ja joista puuttui tietoja. Tietoja koskevat huolenaiheet saivat lääkevalmistekomitean vaatimaan tarkastusta Bombay Bioresearch Centre (BBRC) – tutkimuskeskuksessa Intiassa, jossa Marvel LifeSciences (tutkimusten rahoittaja) oli teettänyt tutkimuksia, ja Marvel LifeSciences –yhtiön toimitiloissa Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Saksan, Ruotsin ja Yhdistyneen kuningaskunnan lääkevirastojen suorittamassa tarkastuksessa tehtiin kriittisiä ja merkittäviä havaintoja, jotka osoittivat, että tutkimuksissa ei ollut noudatettu hyvää kliinistä tutkimustapaa (GCP), ja herättivät vakavia epäilyjä tutkimustietojen luotettavuudesta. Todetut puutteet olivat sellaisia, ettei yhtiön toimittamia tietoja voitu käyttää myyntilupahakemuksen arvioinnissa.

Mitkä perusteet yhtiö esitti hakemuksen peruuttamiselle?

Kirjeessä, jossa yhtiö ilmoittaa lääkevirastolle hakemuksen peruuttamisesta, yhtiö sanoo päättäneensä peruuttaa hakemuksen, jotta se voisi teettää tutkimukset uudelleen vahvistetussa ja hyväksytyssä tutkimusorganisaatiossa ja toimittaa lisätietoja.

Peruuttamista koskeva kirje on [tässä](#).

Mitä seurauksia hakemuksen peruuttamisesta on kliinisiin kokeisiin osallistuvilla potilaille?

Yhtiö ilmoitti lääkevalmistekomitealle, että hakemuksen peruuttamisajankohtana yksikään potilas ei saanut Combimarvia kliinisessä tutkimuksessa.