



**LISÄSELVITYKSET LIITTYEN
MYYNTILUPAHAKEMUKSEN PERUUTTAMISEEN**

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

Geneerinen nimi (INN): *human insulin (humaani-insuliini)*

Marvel LifeSciences Ltd ilmoitti 20. joulukuuta lääkevalmistekomitealle (CHMP), että se haluaa peruuttaa myyntilupahakemuksensa koskien diabetes mellituksen hoitoon tarkoitettuja lääkevalmisteita Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ja Insulin Human 30/70 Mix Marvel.

Mitä Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ja Insulin Human 30/70 Mix Marvel ovat?

Nämä kolme lääkevalmistetta ovat injektioliuoksia, jotka sisältävät 100 kansainvälistä yksikköä insuliinia millilitrassa. Lääkevalmisteiden oli tarkoitus tulla myyntiin pienissä pulloissa tai insuliinikynissä käytettävissä ampulleissa.

Mihin näitä lääkevalmisteita oli tarkoitus käyttää?

Lääkevalmisteet oli tarkoitettu diabetes mellituksen hoitoon potilailla, jotka tarvitsevat insuliinia veren sokeripitoisuuden pitämiseksi normaalitasolla, raskausdiabeteksen hallintaan sekä diabeteksen hallintaan potilailla, joilla sairaus on äskettäin todettu.

Miten näiden lääkevalmisteiden oletetaan vaikuttavan?

Diabetes-potilaan elimistö ei tuota tarpeeksi insuliinia veren sokeripitoisuuden hallitsemiseksi. Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ja Insulin Human 30/70 Mix Marvel ovat korvaavia insuliinivalmisteita, jotka sisältävät vaikuttavan lääkeaineen, joka on samanlainen kuin haiman tuottama insuliini. Tätä vaikuttavaa lääkeainetta eli humaani-insuliinia tuotetaan nk. ”yhdistelmä-DNA” -menetelmällä. Tässä menetelmässä bakteeriin on siirretty geeni (DNA), jonka ansiosta bakteeri pystyy tuottamaan insuliinia.

Nämä lääkevalmisteet olisivat sisältäneet insuliinia kahdessa eri muodossa: nopeasti tehoavana liuoksena (vaikutusaika puoli tuntia injektion pistämisestä) sekä ”isofaanina”, joka imeytyy hitaammin ja sen vaikutus on pitkäkestoisempi. Nämä kolme ”Marvel-insuliinia” olisivat sisältäneet joko vain yhtä tai molempia näistä insuliinityypeistä:

- Insulin Human Rapid Marvel: liuosmuotoista insuliinia,
- Insulin Human Long Marvel: isofaani-insuliinia,
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30 % liuosmuotoista ja 70 % isofaani-insuliinia.

Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ja Insulin Human 30/70 Mix Marvel -valmisteista oli suunniteltu ”biologisesti samanlaisia” lääkevalmisteita kuin vastaavat biologisesti samankaltaiset lääkkeet. Niiden oli siis tarkoitus olla vastaavanlaisia kuin Euroopan unionin aiemmin hyväksymät biologiset lääkevalmisteet, ja sisältää samat vaikuttavat lääkeaineet (viitelääkevalmisteet). Näiden insuliinien verrokilääkevalmisteet olivat Humulin S, Humulin I ja Humulin M3. Lisätietoja biologisesti samankaltaisista lääkevalmisteista löytyy [tästä](#) kysymyksiä ja vastauksia sisältävästä asiakirjasta.

Mitä asiakirjoja yhtiö toimitti CHMP:lle lupahakemuksensa tueksi?

Yhtiö toimitti materiaalia Marvel-insuliinien tutkimuksista, joita oli suoritettu kokeellisilla malleilla ja ihmisillä tarkoituksena osoittaa, että Marvel-insuliinit vastaavat verrokkilääkevalmisteita. Yhtiö toimitti tutkimustulokset kokeista, jotka oli suoritettu 24 terveellä vapaaehtoisella henkilöllä; tutkimuksissa seurattiin Marvel-insuliinien vaikutusta veren sokeritasoon verrattuna Humulin-insuliinien vaikutukseen. Yhtiö toimitti myös 526 diabetespotilaalla suoritettujen päätutkimusten tulokset; tässä kokeessa potilaat saivat joko Marvel-insuliinia tai Humulin-insuliinia korkeintaan 12 kuukauden ajan. Vaikutuksen tärkeimpänä mittarina oli lääkkeiden vaikutus veren glykosyloituneen hemoglobiinin tasoon (HbA1c), josta voidaan päätellä onko veren sokeritasapaino hallinnassa.

Miten pitkällä hakemuksen arviointimenettely oli hakemuksen peruutushetkellä?

Yhtiö peruutti hakemuksen 120 päivää sen jättämisen jälkeen.

CHMP oli toimittanut yhtiölle kysymysluettelon, johon yhtiö ei ollut vielä toimittanut vastaustaan. Uuden hakemuksen CHMP-käsittely kestää normaalisti jopa 210 päivää. Alkuperäisten asiakirjojen perusteella CHMP valmistele käsittelevaiheen 120. päivään mennessä kysymysluettelon, joka lähetetään yhtiölle. Yhtiön toimitettua vastineensa kysymysluetteloon, CHMP arvioi vastaukset ja ennen lausunnon antamista, esittää tarvittaessa lisäkysymyksiä 180. päivän kohdalla käsittelevaihetta. Euroopan komissio myöntää luvan tavallisesti noin kahden kuukauden kuluttua siitä, kun CHMP on antanut lausuntonsa.

Mikä oli tuolloin CHMP:n suositus?

Toimitettujen tietojen perusteella CHMP puuttui joihinkin kohtiin ja ilmoitti ennakkokantanaan, että Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ja Insulin Human 30/70 Mix Marvel -valmisteita ei voitaisi hyväksyä diabetes mellituksen hoitoon.

Mitkä olivat CHMP:n arvioimat tärkeimmät huolenaiheet?

Tärkeimmät huolenaiheet CHMP:n mielestä liittyivät siihen, että Marvel-insuliinien ja Humulin-insuliinien vastaavuutta ei ollut osoitettu.

Terveillä vapaaehtoisilla suoritettujen tutkimukset eivät osoittaneet, että Marvel-insuliineilla olisi sama veren glukoositasoa alentava vaikutus kuin Humulin-insuliineilla, ja päätutkimuksen tulokset olivat myönteisempiä Humulinia käytettäessä.

Lisäksi CHMP:n mielestä yhtiö ei ollut toimittanut riittävästi aineistoa siitä, miten vaikuttava lääkeaine tai valmiit lääkevalmisteet on valmistettu, ja katsoi, että käytetyt valmistusprosessit eivät olleet validoituja.

Sen vuoksi hakemuksen peruutushetkellä CHMP:n näkemys oli, että Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ja Insulin Human 30/70 Mix Marvel -lääkevalmisteiden ei voida katsoa olevan biologisesti samanlaisia kuin verrokkilääkevalmisteet Humulin S, Humulin I ja Humulin M3.

Millä perusteilla yhtiö peruutti hakemuksensa?

Yhtiö ilmoitti EMEA:lle hakemuksensa peruuttamisesta [oheisella](#) kirjeellä.

Mitä seurauksia lääkevalmisteen takaisinvedosta on potilaille, jotka osallistuvat Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel tai Insulin Human 30/70 Mix Marvel -lääkevalmisteiden klinisiin tutkimuksiin / ”compassionate use” -tutkimusohjelmiin (ilman virallisen lääkälaitoksen hyväksyntää)?

Yhtiön CHMP:lle antaman ilmoituksen mukaan Marvel-insuliineilla ei tällä hetkellä ole menossa klinisiä tutkimuksia eikä ”compassionate use” -tutkimusohjelmia.