



Londres, le 24 janvier 2008
Réf. doc. EMEA/90163/2008

**QUESTIONS ET RÉPONSES RELATIVES AU RETRAIT DE LA DEMANDE
D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

Dénomination commune internationale (DCI): *insuline humaine*

Le 20 décembre 2007, Marvel LifeSciences Ltd. a officiellement notifié au comité des médicaments à usage humain (CHMP) qu'elle souhaite retirer ses demandes d'autorisation de mise sur le marché pour Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel et Insulin Human 30/70 Mix Marvel, pour le traitement du diabète sucré.

Qu'est-ce qu'Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel et Insulin Human 30/70 Mix Marvel?

Ces trois médicaments sont des solutions injectables contenant 100 unités internationales d'insuline par millilitre. Ils devaient se présenter en flacons ou en cartouches à utiliser avec des stylos d'injection.

Dans quel cas ces médicaments devaient-ils être utilisés?

Les médicaments devaient être utilisés pour le traitement de patients présentant un diabète qui nécessite de l'insuline pour maintenir leurs taux sanguins dans l'intervalle des valeurs normales et pour contrôler le diabète chez des patients nouvellement diagnostiqués et chez les femmes enceintes.

Comment ces médicaments devaient-ils agir?

Le diabète est une maladie dans laquelle l'organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler le taux de sucre dans le sang. Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel et Insulin Human 30/70 Mix Marvel sont des insulines de remplacement, qui contiennent un principe actif identique à l'insuline synthétisée par le pancréas. Le principe actif, l'insuline humaine, est produit selon une méthode connue sous le nom de « technologie de l'ADN recombinant »: il est produit par une bactérie, qui a reçu un gène (de l'ADN) lui conférant la capacité de produire de l'insuline. Ces médicaments auraient renfermé de l'insuline sous deux formes différentes: une forme soluble, qui agit rapidement (dans les 30 minutes après l'injection) et une « forme isophane », qui est absorbée plus lentement et présente une durée d'action plus longue. Les trois « insulines Marvel » devaient contenir un ou les deux types d'insuline:

- Insulin Human Rapid Marvel: insuline soluble,
- Insulin Human Long Marvel: insuline isophane,
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30% d'insuline soluble et 70% d'insuline isophane.

Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel et Insulin Human 30/70 Mix Marvel devaient être des médicaments « biosimilaires ». Cela signifie qu'ils devaient être similaires aux médicaments biologiques déjà autorisés dans l'Union européenne (UE) et contenant les mêmes principes actifs (également appelés « médicaments de référence »). Les médicaments de référence pour ces insulines devaient être Humulin S, Humulin I et Humulin M3.

Pour plus d'informations sur les médicaments biosimilaires, voir le document questions et réponses [ici](#).

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier la demande auprès du CHMP?

La société a présenté des données issues d'études visant à montrer que les insulines Marvel étaient comparables aux médicaments de référence dans des modèles expérimentaux et chez l'être humain. La société a présenté des résultats d'études menées chez 24 volontaires sains, afin d'observer les effets des insulines Marvel sur les taux de sucre dans le sang, comparés à ceux des insulines Humulin. Elle a également présenté les résultats d'une étude principale incluant 526 patients souffrant de diabète, qui ont reçu soit les insulines Marvel, soit les insulines Humulin pendant 12 mois. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'effet exercé par les médicaments sur les taux d'une substance présente dans le sang, appelée hémoglobine glycosylée (HbA1c), qui donne une indication quant au degré de contrôle de glucose dans le sang.

À quel stade en était l'évaluation lors du retrait de la demande?

La demande était au jour 120, lorsque la société l'a retirée.

Le CHMP avait formulé une liste de questions auxquelles la société devait répondre, mais cette dernière n'y avait pas encore répondu.

Il faut normalement au CHMP au maximum 210 jours pour évaluer une nouvelle demande. En se basant sur l'examen de la documentation initiale, le CHMP prépare au jour 120 une liste de questions, qui est envoyée à la société. Une fois que la société a transmis des réponses aux questions, le CHMP les examine et peut, avant d'émettre un avis, poser toutes questions complémentaires au jour 180. Après l'avis du CHMP, il faut habituellement deux mois environ avant que la Commission européenne délivre une autorisation.

Quelle était la recommandation du CHMP à ce stade?

Sur la base de l'examen des données, le CHMP avait quelques inquiétudes et a adopté provisoirement l'avis selon lequel Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel et Insulin Human 30/70 Mix Marvel n'auraient pas pu être approuvés pour le traitement du diabète sucré.

Quelles ont été les principales inquiétudes du CHMP?

Les principales inquiétudes du CHMP étaient que la comparabilité des insulines Marvel et des insulines Humulin n'avait pas été démontrée.

Les études menées chez des volontaires sains n'avaient pas montré que les insulines Marvel avaient la même efficacité que les insulines Humulin pour abaisser les taux de sucre dans le sang et l'étude principale montrait que Humulin avait tendance à être plus efficace.

Le CHMP s'inquiétait aussi de ce que la société n'avait pas fourni suffisamment d'informations sur la manière dont le principe actif ou les produits finis sont fabriqués et de ce que les processus utilisés pour les produire n'avaient pas été validés.

Par conséquent, au moment du retrait de la demande, le point de vue du CHMP était qu'Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel et Insulin Human 30/70 Mix Marvel ne pouvaient pas être considérés comme biosimilaires aux médicaments de référence Humulin S, Humulin I et Humulin M3.

Quels ont été les motifs invoqués par la société pour le retrait de la demande?

La lettre de la société notifiant à l'EMA le retrait de la demande est disponible [ici](#).

Quelles sont les conséquences du retrait pour les patients participant à des essais cliniques / à des programmes d'utilisation empathiques avec Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel ou Insulin Human 30/70 Mix Marvel?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a ni essais cliniques ni programmes d'utilisation empathiques actuellement en cours avec les insulines Marvel.