

London, 2008. január 24.  
Dok. Hiv. EMEA/90162/2008

## KÉRDÉSEK ÉS VÁLASZOK A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYKÉRELEM VISSZAVONÁSÁVAL KAPCSOLATBAN

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

Nemzetközi szabadnév (INN): *human insulin*

2007. december 20-án a Marvel LifeSciences Ltd. hivatalosan arról értesítette az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságát (CHMP), hogy vissza kívánja vonni a diabetes mellitus kezelésre szánt Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel és Insulin Human 30/70 Mix Marvel forgalomba hozatali engedély kérelmét.

#### **Milyen típusú gyógyszer az Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel és az Insulin Human 30/70 Mix Marvel?**

Mindhárom készítmény milliliterenként 100 nemzetközi egység inzulint tartalmazó oldatos injekció. Úgy volt, hogy fiolákban vagy injekciós tollakban alkalmazandó patronok formájában lesznek kaphatók.

#### **Milyen betegség kezelésére szánták ezeket a gyógyszereket?**

A vállalat szándékai szerint a gyógyszereket olyan diabeteszes betegek kezelésére használták volna, akiknek inzulinra van szükségük a vér normál vércukorszintjének fenntartásához, és újonnan diagnosztizált betegek és terhes anyák diabetesének beállítására használták volna.

#### **Milyen hatásmechanizmust vártak ezektől a gyógyszerektől?**

A diabetes olyan betegség, amelyben a szervezet nem termel a vér megfelelő vércukorszintjének beállításához elegendő inzulint. Az Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel és az Insulin Human 30/70 Mix Marvel inzulinpótlók, olyan hatóanyagot tartalmaznak, ami azonos a hasnyálmirigy által termelt inzulinnal. A hatóanyagot, a „humán inzulint” „rekombináns DNS technológiaként” ismert módszerrel állítják elő: baktérium termeli, melybe olyan gént (DNS-t) ültettek be, ami képessé teszi az inzulintermelésre.

Ezek a gyógyszerek az inzulint két különböző formában tartalmazzák volna: oldható formában, ami gyorsan (az injekció beadását követő 30 percen belül) fejt ki a hatását, és „izofán” formában, ami lassabban szívódik fel és hosszabb a hatástartama. A három „Marvel inzulin” az inzulinok egy vagy mindkét típusát tartalmazta:

- Insulin Human Rapid Marvel: oldható inzulin,
- Insulin Human Long Marvel: izofán inzulin,
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30% oldható inzulin és 70% izofán inzulin.

A várakozások alapján az Insulin Human Rapid Marvel, az Insulin Human Long Marvel és az Insulin Human 30/70 Mix Marvel „bioekvivalens” gyógyszerek lettek volna. Ez azt jelenti, hogy hatásuk hasonló az Európai Unióban (EU) már engedélyezett biológiai gyógyszerkészítményekhez („referencia-gyógyszer”), és ugyanazt a hatóanyagot tartalmazzák. A várakozások szerint ezeknek az inzulinoknak a Humulin S, Humulin I és a Humulin M3 lett volna a referencia készítménye.

A bioekvivalens készítményekkel kapcsolatban további információk az [itt](#) található kérdés-válasz dokumentumban található.

### **Milyen dokumentációt nyújtott be a vállalat a CHMP-nek a kérelem alátámasztására?**

A vállalat olyan vizsgálatokból származó adatokat nyújtott be, amelyekkel igazolható, hogy a Marvel inzulinok kísérletes modellekben és emberben összehasonlíthatók a referencia készítménnyel. A vállalat 24 egészséges önkéntesen végzett olyan vizsgálatokból származó adatokat nyújtott be, melyekben a Marvel inzulinok hatását a vércukorszintre a Humulin inzulinok hatásával hasonlították össze. A vállalat olyan, 526 diabeteses beteggel végzett fő vizsgálatból származó adatokat is benyújtott, melyben a betegek vagy Marvel inzulinokat vagy Humulin inzulinokat kaptak 12 hónapon keresztül. A hatásosság fő mértéke a gyógyszereknek a vérben található glikozilált hemoglobinnak (HbA1C) nevezett anyag szintjére kifejtett hatása volt, ami jelzi, hogy a vércukorszint megfelelően van-e a beállítva.

### **A visszavonás előtt meddig jutott el a kérelem az elbírálási folyamatban?**

A vállalat a kérelmet a benyújtást követő 120. napon vonta vissza.

A CHMP összeállított egy kérdéslistát, amelyet a vállalatnak kellett volna megválaszolni, de erre még nem került sor.

Szokásos esetben a CHMP-nek 210 napra van szüksége egy új kérelem kiértékelésére. Az eredetileg benyújtott dokumentáció áttekintése alapján a CHMP a 120. napon listát állít össze a kérdésekről, amelyet elküld a vállalat részére. Miután a vállalat válaszolt a kérdésekre, a CHMP véleményezés előtt áttekinti azokat, és további, nyitva maradt kérdéseket tehet fel a 180. napon.

A CHMP állásfoglalását követően rendszerint körülbelül két hónap telik el, amíg az Európai Bizottság kiadja az engedélyt.

### **Mit tartalmazott a CHMP ajánlása az adott időpontban?**

Az áttekintett adatok alapján a CHMP részéről aggályok merültek fel, és az volt az ideiglenes véleménye, hogy az Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel és az Insulin Human 30/70 Mix Marvel nem engedélyezhető a diabetes mellitus kezelésére.

### **Mik voltak a CHMP fő aggályai?**

A CHMP fő aggálya az volt, hogy a Marvel inzulinok és a Humulin inzulinok összehasonlíthatósága nem volt igazolt.

Az egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatok nem igazolták, hogy a Marvel inzulinok ugyanolyan hatásosan csökkentik a vércukorszintet, mint a Humulin inzulinok, és a fő vizsgálatban tapasztalt trend a Humulinnál volt kedvezőbb. A CHMP számára az is aggályos volt, hogy a vállalat nem szolgáltatott elegendő információt arra vonatkozóan, hogy hogyan készül a hatóanyag vagy a késztermék, és hogy az ezek előállítására alkalmazott eljárás nem volt validált.

Ezért a kérelem visszavonásának időpontjában a CHMP-nek az volt az álláspontja, hogy az Insulin Human Rapid Marvel, az Insulin Human Long Marvel és az Insulin Human 30/70 Mix Marvel nem tekinthető biológiailag hasonlóknak a Humulin S, Humulin I és Humulin M3 referencia gyógyszerkészítményekkel.

### **Mivel indokolta a vállalat a kérelem visszavonását?**

A vállalatnak az EMEA-t a kérelem visszavonásáról értesítő levele [itt](#) olvasható.

### **Milyen következményei vannak a kérelem visszavonásának az Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel vagy Insulin Human 30/70 Mix Marvel gyógyszerekkel végzett klinikai vizsgálatokban/engedélyezés előtti kezelési programokban résztvevő betegek számára?**

A vállalat arról tájékoztatta a CHMP-t, hogy a Marvel inzulinokkal jelenleg nem végeznek klinikai vizsgálatot vagy engedélyezés előtti kezelési programot.