



**VRAGEN EN ANTWOORDEN INZAKE INTREKKING VAN DE AANVRAAG VAN EEN
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

Algemene internationale benaming (INN): *humane insuline*

Op 20 december 2007 heeft Marvel LifeSciences Ltd. het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) officieel op de hoogte gebracht van haar beslissing haar aanvragen voor handelsvergunningen voor Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel en Insulin Human 30/70 Mix Marvel voor de behandeling van diabetes mellitus in te trekken.

Wat zijn Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel en Insulin Human 30/70 Mix Marvel?

Deze drie geneesmiddelen zijn alle oplossingen voor injectie die 100 Internationale Eenheden insuline per milliliter bevatten. Ze zouden verkrijgbaar worden in flacons of als patronen voor gebruik in injectiepenen.

Voor welke behandeling waren deze geneesmiddelen bedoeld?

Deze geneesmiddelen werden geacht gebruikt te worden voor de behandeling van diabetespatiënten die insuline nodig hebben om hun bloedspiegels binnen normale waarden te houden en om diabetes te beheersen bij pas gediagnosticeerde patiënten en bij zwangere vrouwen.

Hoe werd verwacht dat deze geneesmiddelen zouden werken?

Diabetes is een ziekte waarbij het lichaam onvoldoende insuline aanmaakt om de bloedsuikerspiegel te reguleren. Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel en Insulin Human 30/70 Mix Marvel zijn vervangende insulines die een werkzame stof bevatten die identiek is aan de insuline die door de alvleesklier wordt aangemaakt. De werkzame stof, humane insuline, wordt geproduceerd door middel van een methode die bekend staat als 'recombinante DNA-technologie': de stof wordt gemaakt door een bacterie waarin een gen (DNA) is ingebracht waardoor insuline kan worden geproduceerd. Deze geneesmiddelen zouden insuline in twee verschillende vormen hebben bevat: een oplosbare vorm die snel werkt (binnen 30 minuten na de injectie) en een 'isofane' vorm die langzamer wordt opgenomen en een langere werkingsduur heeft. De drie 'Marvel-insulines' zouden één of beide types insuline bevatten:

- Insulin Human Rapid Marvel: oplosbare insuline,
- Insulin Human Long Marvel: isofane insuline,
- Insulin Human 30/70 Mix Marvel: 30 % oplosbare insuline en 70 % isofane insuline.

Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel en Insulin Human 30/70 Mix Marvel moesten 'biosimilaire' geneesmiddelen worden. Dit betekent dat ze gelijkwaardig moesten zijn aan biologische geneesmiddelen die in de Europese Unie (EU) reeds zijn goedgekeurd en die dezelfde werkzame stoffen bevatten (ook bekend als de 'referentiegeneesmiddelen'). De referentiegeneesmiddelen voor deze insulines zouden Humuline S, Humuline I en Humuline M3 zijn. Klik [hier](#) voor meer informatie over biosimilaire geneesmiddelen en het vraag- en antwoorddocument.

Welke documentatie heeft de firma ingediend bij het CHMP als ondersteuning van de aanvraag?

De firma heeft gegevens uit onderzoeken overlegd die waren opgezet om aan te tonen dat de Marvel-insulines in experimentele modellen en bij mensen vergelijkbaar waren met de referentiegeneesmiddelen. De firma legde de resultaten voor van onderzoeken die bij 24 gezonde vrijwilligers waren verricht en waarin was gekeken naar het effect van de Marvel-insulines op de bloedsuikerspiegels, vergeleken met de Humuline-insulines. Ook heeft de firma de resultaten overlegd van één hoofdonderzoek bij 526 diabetespatiënten die maximaal 12 maanden ofwel de Marvel-insulines of de Humuline-insulines kregen. De belangrijkste maatstaf voor de werkzaamheid was het effect van geneesmiddelen op de gehaltes van een stof in het bloed die geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) heet en een indicatie geeft van hoe goed de bloedglucose beheerst wordt.

In welke beoordelingsfase werd de aanvraag ingetrokken?

De firma trok de aanvraag in op dag 120.

Het CHMP had een vragenlijst opgesteld die nog niet beantwoord waren door de firma.

Doorgaans heeft het CHMP 210 dagen nodig om een nieuwe aanvraag te beoordelen. Na het bestuderen van de oorspronkelijke documentatie stelt het CHMP op dag 120 een vragenlijst op die naar de firma gestuurd wordt. Wanneer deze vragen zijn beantwoord bestudeert het CHMP de antwoorden en stelt, alvorens een advies uit te brengen op dag 180 eventuele verdere vragen. Na het advies van het CHMP duurt het meestal ongeveer twee maanden voordat de Europese Commissie een vergunning verleent.

Wat was de aanbeveling van het CHMP op dat moment?

Gebaseerd op de beoordeling van de gegevens had het CHMP nog enige bedenkingen en was het voorlopig van mening dat Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel en Insulin Human 30/70 Mix Marvel niet goedgekeurd hadden kunnen worden voor de behandeling van diabetes.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP?

De belangrijkste bedenkingen van het CHMP waren dat de vergelijkbaarheid van de Marvel-insulines en de Humuline-insulines niet was aangetoond.

De onderzoeken bij gezonde vrijwilligers toonden niet aan dat de Marvel-insulines hetzelfde effect hadden op het verlagen van de bloedsuikerspiegels als de Humuline-insulines en het hoofdonderzoek liet een trend ten gunste van Humuline zien.

Het CHMP was ook bezorgd dat de firma onvoldoende informatie had verstrekt over de wijze waarop de werkzame stof of de eindproducten gemaakt worden en dat de processen die gebruikt werden om ze te maken niet gevalideerd waren.

Om die reden was het CHMP ten tijde van de intrekking van mening dat Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel en Insulin Human 30/70 Mix Marvel niet aangemerkt konden worden als biosimilaair aan de referentiegeneesmiddelen Humuline S, Humuline I en Humuline M3.

Welke redenen gaf de firma op voor het intrekken van de aanvraag?

Klik [hier](#) voor de brief waarin de firma het EMEA op de hoogte brengt van de intrekking van de aanvraag.

Welke gevolgen heeft de intrekking voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven met Insulin Human Rapid Marvel, Insulin Human Long Marvel of Insulin Human 30/70 Mix Marvel of deze geneesmiddelen met speciale toestemming krijgen toegediend?

De firma heeft het CHMP laten weten dat er momenteel geen klinische proeven worden gehouden met de Marvel-insulines en er geen patiënten zijn die deze geneesmiddelen met speciale toestemming krijgen toegediend.