



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29. května 2019  
EMA/295022/2019  
EMA/H/C/004110

## Zamítnutí registrace přípravku Doxolipad (doxorubicin)

### Výsledek přezkoumání

Dne 31. ledna 2019 přijal Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) záporné stanovisko ve věci registrace léčivého přípravku Doxolipad určeného k léčbě karcinomu prsu a vaječníků a doporučil registraci tohoto přípravku zamítnout. Žádost o registraci podala společnost TLC Biopharmaceuticals B.V.

Společnost požádala o přezkoumání původního stanoviska. Výbor CHMP poté, co posoudil důvody této žádosti, přezkoumal původní stanovisko a dne 29. května 2019 potvrdil zamítnutí registrace.

### Co je Doxolipad?

Doxolipad je onkologický léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku doxorubicin. Měl být k dispozici ve formě koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku (kapání do žíly).

Přípravek Doxolipad byl vyvinut jako „hybridní léčivý přípravek“. Znamená to, že přípravek Doxolipad měl být obdobou „referenčního léčivého přípravku“, který je již v Evropské unii registrován, a sice přípravku Adriamycin. Rozdíl mezi přípravky spočívá v tom, že v případě přípravku Doxolipad je léčivá látka doxorubicin uzavřena do mikroskopických vrstev tuku, tzv. lipozomů (podrobnosti viz níže). Více informací o hybridních léčivých přípravcích naleznete v příslušném dokumentu otázek a odpovědí [zde](#).

### K čemu měl být přípravek Doxolipad používán?

Přípravek Doxolipad měl být používán k léčbě metastazujícího karcinomu prsu u pacientek s rizikem srdečních obtíží („metastazující“ znamená, že se karcinom rozšířil do jiných částí těla) a k léčbě karcinomu vaječniku u žen, u nichž přestala předchozí léčba – včetně onkologických léčivých přípravků na bázi platiny – působit.

### Jak přípravek Doxolipad působí?

Léčivá látka v přípravku Doxolipad, doxorubicin, je cytotoxikum, které patří do skupiny „antracyklinů“. Působí tak, že narušuje DNA uvnitř buněk, čímž zabraňuje dalšímu přepisu DNA a tvorbě bílkovin. V důsledku toho se nádorové buňky nemohou dělit a nakonec odumírají.



Doxorubicin je dostupný od 60. let 20. století. V přípravku Doxolipad je doxorubicin uzavřen do „pegylovaných lipozomů“ (mikroskopických tukových částic, které jsou potaženy chemickou látkou zvanou polyethylenglykol). Lipozomy snižují rychlost štěpení léčivé látky, díky čemuž přetrvávají v krvi delší dobu. Omezují také působení léčivého přípravku na buňky, které nejsou nádorové, čímž snižují pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků.

### **Jakou dokumentaci předložila společnost na podporu své žádosti?**

Žadatel předložil údaje z vědecké literatury a údaje ze studií prováděných na experimentálních modelech, včetně porovnání s jiným, již registrovaným léčivým přípravkem na bázi doxorubicinu, přípravkem Caelyx, který obsahuje doxorubicin v pegylované lipozomální formě.

Vzhledem k tomu, že přípravek Doxolipad byl vyvinut jako hybridní léčivý přípravek, společnost předložila výsledky studií provedených za účelem prokázání jeho „bioekvivalence“ s přípravkem Caelyx. Dva léčivé přípravky jsou bioekvivalentní, pokud produkují stejné hladiny léčivé látky v těle.

Ačkoli je referenčním léčivým přípravkem přípravku Doxolipad přípravek Adriamycin, nemohl být v této studii bioekvivalence použit, neboť obsahuje doxorubicin v jiné formě (není uzavřen v pegylovaných lipozomech). Proto byl místo něj použit přípravek Caelyx.

### **Jaké byly hlavní důvody, na jejichž základě výbor CHMP registraci zamítl?**

Výsledky studie bioekvivalence prokázaly srovnatelnost přípravků Doxolipad a Caelyx, pokud jde o „doxorubicin uzavřený v lipozomech“, neprokázaly však, že v obou léčivých přípravcích je obsaženo stejné množství „volného doxorubicinu“.

Výbor CHMP se tudíž přiklonil ke stanovisku, že neexistuje dostatek důkazů pro prokázání toho, že přípravky Doxolipad a Caelyx jsou bioekvivalentní, a není možné stanovit, zda přínosy přípravku Doxolipad převyšují jeho rizika. Výbor CHMP proto doporučil, aby byla registrace přípravku Doxolipad zamítnuta.

Doporučení zamítnout žádost výbor CHMP potvrdil i po přezkoumání.

### **Jaké jsou důsledky zamítnutí registrace pro pacienty zařazené do klinických studií?**

Společnost informovala výbor CHMP, že v EU v současné době neprobíhají s přípravkem Doxolipad žádné klinické studie.