

29. Mai 2019  
EMA/295022/2019  
EMEA/H/C/004110

## Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Doxolipad (Doxorubicin)

### Ergebnis der erneuten Überprüfung

Am 31. Januar 2019 nahm der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ein negatives Gutachten an, in dem die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Arzneimittels Doxolipad, das zur Behandlung von Brust- und Eierstockkrebs vorgesehen war, empfohlen wurde. Das Unternehmen, das die Genehmigung beantragte, ist TLC Biopharmaceuticals B.V.

Das Unternehmen beantragte eine erneute Überprüfung des ersten Gutachtens. Nach Abwägung der Gründe für dieses Ersuchen überprüfte der CHMP das Gutachten erneut und bestätigte am 29. Mai 2019 die Versagung der Genehmigung für das Inverkehrbringen.

### Was ist Doxolipad?

Doxolipad ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Doxorubicin enthält. Es sollte als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Tropfinfusion in eine Vene) erhältlich sein.

Doxolipad wurde als „Hybridarzneimittel“ entwickelt. Dies bedeutet, dass Doxolipad einem bereits in der Europäischen Union zugelassenen „Referenzarzneimittel“, Adriamycin, ähnlich sein sollte. Der Unterschied zwischen den Produkten besteht darin, dass bei Doxolipad der Wirkstoff Doxorubicin in winzigen Fettkugeln, sogenannten Liposomen, eingeschlossen ist (weitere Einzelheiten dazu siehe unten). Weitere Informationen über Hybridarzneimittel finden Sie in [diesem Fragen-und-Antworten-Dokument](#).

### Wofür sollte Doxolipad angewendet werden?

Doxolipad sollte zur Behandlung von metastasierendem Brustkrebs bei Patienten mit einem Risiko von Herzproblemen („metastasierend“ bedeutet, dass der Krebs sich auf andere Körperteile ausbreitet hat) und von Eierstockkrebs bei Frauen angewendet werden, deren bisherige Behandlung, auch mit einem Krebsmedikament auf Platinbasis, nicht mehr wirkt.

## **Wie wirkt Doxolipad?**

Der Wirkstoff in Doxolipad, Doxorubicin, ist ein zytotoxisches Arzneimittel, das zur Gruppe der „Anthracycline“ gehört. Er wirkt, indem er störend auf die DNA in Zellen einwirkt und diese daran hindert, die DNA weiter zu kopieren und Eiweiße zu produzieren. Dadurch können sich die Krebszellen nicht mehr teilen und sterben schließlich ab.

Doxorubicin steht seit den 1960er-Jahren zur Verfügung. In Doxolipad ist der Wirkstoff in „pegyierte Liposomen“ (winzigen Fettkugeln, die mit einer Chemikalie namens Polyethylenglycol beschichtet sind) eingeschlossen. Die Liposomen bremsen die Geschwindigkeit, mit der der Wirkstoff abgebaut wird, sodass er länger im Blut zirkulieren kann. Sie senken auch die Wirkungen des Arzneimittels auf die nicht vom Krebs befallenen Zellen, sodass das Auftreten einiger Nebenwirkungen weniger wahrscheinlich ist.

## **Welche Unterlagen hat das Unternehmen zur Stützung seines Antrags vorgelegt?**

Der Antragsteller hat Daten aus der wissenschaftlichen Literatur und Daten aus Studien vorgelegt, die an experimentellen Modellen durchgeführt wurden, darunter Vergleiche mit einem anderen zugelassenen Doxorubicin-Arzneimittel, Caelyx, das Doxorubicin in pegylierter liposomaler Form enthält.

Da Doxolipad als Hybridarzneimittel entwickelt wurde, legte das Unternehmen auch die Ergebnisse aus einer Studie vor, die ermitteln sollte, ob es mit Caelyx „bioäquivalent“ ist. Zwei Arzneimittel sind bioäquivalent, wenn sie im Körper zu denselben Wirkstoffkonzentrationen führen.

Das Referenzarzneimittel für Doxolipad ist zwar Adriamycin, dieses konnte aber in der Bioäquivalenzstudie nicht verwendet werden, da Doxorubicin darin in anderer Form (nicht in pegyierten Liposomen eingeschlossen) enthalten ist. Aus diesem Grund wurde stattdessen Caelyx verwendet.

## **Was waren die wesentlichen Bedenken, die den CHMP dazu veranlassten, die Versagung zu empfehlen?**

Die Ergebnisse der Bioäquivalenzstudie zeigten, dass Doxolipad in Bezug auf „liposomverkapseltes Doxorubicin“ mit Caelyx vergleichbar ist, sie konnten allerdings nicht nachweisen, dass die Menge an „freiem Doxorubicin“ in beiden Arzneimitteln gleich ist.

Aus diesem Grund war der CHMP der Auffassung, dass es nicht genügend Nachweise dafür gab, dass Doxolipad mit Caelyx bioäquivalent war, und dass nicht nachgewiesen werden konnte, dass der Nutzen von Doxolipad seine Risiken überwiegt. Davon ausgehend empfahl der CHMP, die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Doxolipad zu versagen.

Die Empfehlung seitens des CHMP wurde nach der erneuten Überprüfung bestätigt.

## **Welche Konsequenzen hat diese Versagung für Patienten, die derzeit an klinischen Studien teilnehmen?**

Das Unternehmen teilte dem CHMP mit, dass derzeit in der Europäischen Union keine klinischen Studien für Doxolipad durchgeführt werden.