



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 Μαΐου 2019
EMA/295022/2019
EMA/H/C/004110

Απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στο Doxolipad (δοξορουβικίνη)

Αποτέλεσμα της επανεξέτασης

Στις 31 Ιανουαρίου 2019, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) εξέδωσε αρνητική γνώμη, εισηγούμενη την απόρριψη της αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν Doxolipad, το οποίο προορίζεται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών. Η εταιρεία που υπέβαλε αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας είναι η TLC Biopharmaceuticals B.V.

Η εταιρεία υπέβαλε αίτηση επανεξέτασης της αρχικής γνώμης. Αφού εξέτασε τους λόγους της αίτησης αυτής, η CHMP επανεξέτασε την αρχική γνώμη και επιβεβαίωσε την απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στις 29 Μαΐου 2019.

Τι είναι το Doxolipad;

Το Doxolipad είναι αντικαρκινικό φάρμακο το οποίο περιέχει τη δραστική ουσία δοξορουβικίνη. Επρόκειτο να διατεθεί υπό μορφή πυκνού διαλύματος για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (ενστάλαξη) σε φλέβα.

Το Doxolipad αναπτύχθηκε ως «υβριδικό φάρμακο». Αυτό σημαίνει ότι το Doxolipad επρόκειτο να είναι παρόμοιο με το Adriamycin, ένα «φάρμακο αναφοράς» το οποίο έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Η διαφορά μεταξύ των προϊόντων είναι ότι στο Doxolipad η δραστική ουσία δοξορουβικίνη είναι ενσωματωμένη σε μικροσκοπικά λιποσφαίρια τα οποία καλούνται λιποσώματα (βλ. περισσότερες λεπτομέρειες στη συνέχεια). Περισσότερες πληροφορίες για τα υβριδικά φάρμακα περιέχονται στο κείμενο ερωτήσεων-απαντήσεων που διατίθεται [εδώ](#).

Σε ποιες περιπτώσεις επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί το Doxolipad;

Το Doxolipad επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης καρδιακών προβλημάτων (ο όρος «μεταστατικός» σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος), και του καρκίνου των ωθηκών σε γυναίκες στις οποίες η προηγούμενη θεραπεία με αντικαρκινικό φάρμακο με βάση την πλατίνη έπαψε πλέον να είναι αποτελεσματική.



Πώς δρα το Doxolipad;

Η δραστική ουσία του Doxolipad, η δοξορουβικίνη, είναι κυτταροτοξικό φάρμακο το οποίο ανήκει στην κατηγορία των «ανθρακυκλινών». Δρα επηρεάζοντας το DNA στο εσωτερικό των κυττάρων, εμποδίζοντας τη δημιουργία περισσότερων αντιγράφων DNA και την παραγωγή πρωτεϊνών από τα κύτταρα. Ως εκ τούτου, τα καρκινικά κύτταρα δεν μπορούν να διαιρεθούν και τελικά πεθαίνουν.

Η δοξορουβικίνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας από τη δεκαετία του 1960. Στο Doxolipad η εν λόγω ουσία περιέχεται σε «πεγκυλιωμένα λιποσώματα» (μικροσκοπικά λιποσφαίρια επικαλυμμένα με μια χημική ουσία που ονομάζεται πολυαιθυλενογλυκόλη). Τα λιποσώματα μειώνουν τον ρυθμό διάσπασης της δραστικής ουσίας, η οποία μπορεί με αυτόν τον τρόπο να κυκλοφορεί στο αίμα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Επίσης, η επίδραση των λιποσωμάτων στα μη καρκινικά κύτταρα είναι μικρότερη και, κατά συνέπεια, μειώνουν τις πιθανότητες πρόκλησης ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τι είδους τεκμηρίωση υπέβαλε η παρασκευάστρια εταιρεία προς στήριξη της αίτησής της;

Ο αιτών παρουσίασε δεδομένα από την επιστημονική βιβλιογραφία και δεδομένα από μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε πειραματικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων συγκρίσεων με άλλο εγκεκριμένο φάρμακο το οποίο περιέχει δοξορουβικίνη, το Caelyx, το οποίο περιέχει πεγκυλιωμένη λιποσωματική δοξορουβικίνη.

Επειδή το Doxolipad αναπτύχθηκε ως υβριδικό φάρμακο, η εταιρεία υπέβαλε τα αποτελέσματα μιας μελέτης που διενεργήθηκε για τη διερεύνηση της "βιοϊσοδυναμίας" με το Caelyx. Δύο φάρμακα είναι βιοϊσοδύναμα όταν παράγουν τα ίδια επίπεδα δραστικής ουσίας στον οργανισμό.

Παρότι το φάρμακο αναφοράς για το Doxolipad είναι το Adriamycin, αυτό δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη μελέτη βιοϊσοδυναμίας, επειδή περιέχει δοξορουβικίνη σε διαφορετική μορφή (μη ενσωματωμένη σε πεγκυλιωμένα λιποσώματα). Ως εκ τούτου, χρησιμοποιήθηκε το Caelyx.

Ποιες είναι οι σημαντικότερες ανησυχίες οι οποίες οδήγησαν στην απόρριψη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας από την CHMP;

Τα αποτελέσματα της μελέτης βιοϊσοδυναμίας κατέδειξαν ότι το Doxolipad είναι συγκρίσιμο με το Caelyx όσον αφορά την «ενκαψυλιωμένη σε λιποσώματα δοξορουβικίνη» χωρίς, ωστόσο, να καταδειχθεί ότι η ποσότητα «ελεύθερης δοξορουβικίνης» είναι η ίδια για τα δύο φάρμακα.

Ως εκ τούτου, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υποβλήθηκαν επαρκείς αποδείξεις για την κατάδειξη της βιοϊσοδυναμίας του Doxolipad με το Caelyx και δεν ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί ότι τα οφέλη του Doxolipad υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό. Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την απόρριψη χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για το Doxolipad.

Η σύσταση επιβεβαιώθηκε μετά την επανεξέταση.

Ποιες είναι οι επιπτώσεις από την απόρριψη της αίτησης στους ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές;

Η εταιρεία ενημέρωσε την CHMP ότι δεν πραγματοποιούνται επί του παρόντος κλινικές δοκιμές με το Doxolipad στην ΕΕ.