



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Doxolipad (doxorubicin)

Resultat af re-vurderingen

Den 31. januar 2019 vedtog Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) en negativ udtalelse, der anbefalede afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for lægemidlet Doxolipad, der er beregnet til behandling af bryst- og æggestokkræft. Den virksomhed, der har indgivet ansøgningen, er TLC Biopharmaceuticals B.V.

Virksomheden anmodede om en revurdering af den oprindelige udtalelse. Efter en gennemgang af begrundelsen for anmodningen foretog CHMP en revurdering af den oprindelige udtalelse; den 29. maj 2019 bekræftede udvalget afslaget på ansøgningen om markedsføringstilladelse.

Hvad er Doxolipad?

Doxolipad er et kræftlægemiddel, der indeholder det aktive stof doxorubicin. Det skulle markedsføres som et koncentrat, der blandes til en opløsning til infusion (drop) i en blodåre.

Doxolipad blev udviklet som et "hybridt lægemiddel". Det betyder, at det var hensigten, at Doxolipad skulle være identisk med et "referencelægemiddel", der allerede er godkendt i Den Europæiske Union, og som hedder Adriamycin. Forskellen på de to lægemidler er, at det aktive stof i Doxolipad (doxorubicin) er indkapslet i bittesmå fedtkugler, der kaldes liposomer (se mere nedenfor). Der kan indhentes yderligere oplysninger om hybridlægemidler i dokumentet med spørgsmål og svar [her](#).

Hvad forventedes Doxolipad anvendt til?

Doxolipad skulle anvendes til behandling af metastatisk brystkræft hos patienter med risiko for hjerteproblemer ("metastatisk" betyder, at kræften har spredt sig til andre dele af kroppen) og til behandling af æggestokkræft hos kvinder, hvis tidligere behandling med bl.a. platinbaseret kræftmedicin ikke længere har nogen virkning.



Hvordan virker Doxolipad?

Det aktive stof i Doxolipad, doxorubicin, er et cytotoxisk (cellegiftigt) lægemiddel, der tilhører gruppen af antracykliner. Det virker ved at forstyrre dna'et i cellerne, så de ikke kan lave flere dna-kopier eller lave proteiner. Det betyder, at cellerne ikke kan dele sig og ender med at dø.

Doxorubicin har været på markedet siden 1960'erne. Det aktive stof i Doxolipad er indkapslet i såkaldt pegylerede liposomer, der er bittesmå fedtkugler belagt med et kemisk stof, der hedder polyethylenglykol. Liposomerne reducerer den hastighed, med hvilken det aktive stof nedbrydes, så stoffet kan cirkulere i blodet i længere tid. Liposomerne mindsker også lægemidlets effekt på raske celler og nedsætter derved risikoen for visse bivirkninger.

Hvilken dokumentation fremlagde virksomheden i forbindelse med ansøgningen?

Ansøgeren fremlagde data fra den videnskabelige litteratur samt data fra studier af forsøgsmodeller, herunder sammenligninger med et andet godkendt doxorubicin-lægemiddel, Caelyx, der indeholder doxorubicin i en pegyleret liposomal formulering.

Da Doxolipad blev udviklet som et hybridt lægemiddel, fremlagde virksomheden også resultaterne af et studie til undersøgelse af, hvorvidt det er "bioækvivalent" med Caelyx. To lægemidler er bioækvivalente, når de danner den samme mængde af det aktive stof i kroppen.

Selvom referencelægemidlet for Doxolipad er Adriamycin, kunne det ikke anvendes i bioækvivalensstudiet, da det indeholder doxorubicin i en anden formulering (ikke indkapslet i pegylerede liposomer). Derfor blev Caelyx anvendt i stedet.

Hvori bestod CHMP's vigtigste betænkeligheder, der førte til afslaget?

Resultaterne af bioækvivalensstudiet viste, at Doxolipad er sammenligneligt med Caelyx, hvad angår liposom-indkapslet doxorubicin, men påviste ikke, at mængden af frit doxorubicin er den samme for de to lægemidler.

CHMP vurderede derfor, at der ikke var tilstrækkelig evidens for Doxolipads bioækvivalens med Caelyx, og at det ikke var muligt at påvise, at fordelene ved Doxolipad opvejer risiciene. På den baggrund anbefalede CHMP afslag på ansøgningen om markedsføringstilladelse for Doxolipad.

Anbefalingen blev bekræftet efter revurderingen.

Hvilke konsekvenser har afslaget for patienter, der deltager i kliniske studier?

Virksomheden har oplyst CHMP om, at der i øjeblikket ikke gennemføres kliniske studier af Doxolipad i EU.