



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van Doxolipad (doxorubicine)

Uitkomst van heronderzoek

Op 31 januari 2019 bracht het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) een negatief advies uit, met een aanbeveling tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel Doxolipad, bedoeld voor de behandeling van borst- en eierstokkanker. De firma die de aanvraag indiende is TLC Biopharmaceuticals B.V.

De firma heeft een verzoek gedaan tot heroverweging van het oorspronkelijke advies. Na de redenen voor dit verzoek in aanmerking te hebben genomen, onderzocht het CHMP het advies opnieuw en bevestigde het op 29 mei 2019 de weigering van de handelsvergunning.

Wat is Doxolipad?

Doxolipad is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof doxorubicine bevat. Het zou verkrijgbaar zijn in de vorm van een concentraat voor oplossing voor infusie (indruppeling) in een ader.

Doxolipad werd ontwikkeld als een 'hybride geneesmiddel'. Dit betekent dat Doxolipad bedoeld was om gelijkwaardig te zijn aan een 'referentiegeneesmiddel' dat al in de Europese Unie is toegelaten onder de naam Adriamycine. Het verschil tussen de middelen is dat de werkzame stof doxorubicine in Doxolipad is ingekapseld in kleine vetbolletjes genaamd liposomen (zie hieronder voor verdere bijzonderheden). Meer informatie over hybride geneesmiddelen vindt u in het [vraag-en-antwoorddocument](#).

Voor welke behandeling was Doxolipad bedoeld?

Doxolipad zou worden gebruikt voor de behandeling van gemetastaseerde borstkanker bij patiënten die een risico op hartproblemen lopen ('gemetastaseerd' betekent dat de kanker zich naar andere delen van het lichaam heeft verspreid) en eierstokkanker bij vrouwen bij wie een eerdere behandeling, waaronder een op platina gebaseerd geneesmiddel tegen kanker, niet meer werkt.



Hoe werkt Doxolipad?

De werkzame stof in Doxolipad, doxorubicine, is een cytotoxisch geneesmiddel dat behoort tot de groep van de 'antracyclinen'. De stof werkt in op het DNA dat in cellen aanwezig is en voorkomt zo dat de cellen het DNA kopiëren en eiwitten aanmaken. Hierdoor kunnen de kankercellen zich niet delen en sterven ze uiteindelijk.

Doxorubicine is sinds de jaren 1960 verkrijgbaar. Bij Doxolipad is de werkzame stof ingekapseld in 'gepegyleerde liposomen' (kleine vetbolletjes die bedekt zijn met de chemische stof polyethyleenglycol). De liposomen verlagen de snelheid waarmee de werkzame stof wordt afgebroken, zodat deze langer in het bloed kan circuleren. Ze verminderen ook het effect van het geneesmiddel op niet-kankercellen, zodat de kans op bepaalde bijwerkingen kleiner is.

Welke documentatie heeft de firma ingediend als ondersteuning van de aanvraag?

De aanvrager heeft gegevens uit de wetenschappelijke literatuur en gegevens uit studies met proefmodellen ingediend, waaronder vergelijkingen met een ander goedgekeurd geneesmiddel, Caelyx, dat doxorubine in gepegyleerde liposomale vorm bevat.

Aangezien Doxolipad werd ontwikkeld als hybride geneesmiddel, diende de firma ook de resultaten in van een studie waarin werd nagegaan of het middel 'bio-equivalent' is aan Caelyx. Twee geneesmiddelen zijn bio-equivalent wanneer ze dezelfde concentraties van de werkzame stof in het lichaam produceren.

Hoewel Adriamycine het referentiegeneesmiddel voor Doxolipad is, kon dit middel in het bio-equivalentieonderzoek niet worden gebruikt omdat het doxorubicine bevat in een andere vorm (niet ingekapseld in gepegyleerde liposomen). Daarom werd in plaats hiervan Caelyx gebruikt.

Wat waren de belangrijkste bedenkingen van het CHMP die geleid hebben tot weigering van de vergunning voor het in de handel brengen?

De resultaten van het bio-equivalentieonderzoek wezen uit dat Doxolipad vergelijkbaar is met Caelyx in termen van 'in liposomen ingekapselde doxorubicine', maar toonden niet aan dat de hoeveelheid „vrije doxorubine” voor beide geneesmiddelen hetzelfde is.

Het CHMP was derhalve van mening dat er onvoldoende bewijs was om aan te tonen dat Doxolipad biologisch gelijkwaardig was aan Caelyx, en dat het niet mogelijk was vast te stellen dat de voordelen van Doxolipad groter zijn dan de risico's ervan. Het CHMP adviseerde daarom de handelsvergunning voor Doxolipad te weigeren.

De aanbeveling werd bevestigd na heronderzoek.

Welke gevolgen heeft de weigering voor patiënten die deelnemen aan klinische proeven?

De firma deelde het CHMP mee dat er in de EU momenteel geen patiënten deelnemen aan klinische proeven met Doxolipad.