



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Odbijanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Doxolipad (doksorubicin)

### Ishod preispitivanja

Dana 31. siječnja 2019. Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) donio je negativno mišljenje i preporučio odbijanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Doxolipad, koji je namijenjen liječenju raka dojke i jajnika. Zahtjev za izdavanje odobrenja podnijela je tvrtka TLC Biopharmaceuticals B.V.

Tvrtka je zatražila preispitivanje prvotnog mišljenja. Nakon razmatranja razloga za ovaj zahtjev CHMP je preispitao prvotno mišljenje i potvrdio odbijanje izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet 29. svibnja 2019.

### Što je Doxolipad?

Doxolipad je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar doksorubicin. Lijek je trebao biti dostupan kao koncentrat od kojeg se priprema otopina za intravensku infuziju (ukapavanje).

Doxolipad je razvijen kao „hibridni lijek“. To znači da je Doxolipad trebao biti sličan „referentnom lijeku“ koji je već odobren u Europskoj uniji (EU) pod nazivom Adriamycin. Razlika između tih dvaju lijekova je u tome da je djelatna tvar lijeka Doxolipad, doksorubicin, smještena unutar sitnih kuglica masti koje se zovu liposomi (više pojedinosti dostupno je u nastavku). Više informacija o hibridnim lijekovima potražite u dokumentu s pitanjima i odgovorima [ovdje](#).

### Za što se Doxolipad trebao koristiti?

Doxolipad se trebao primjenjivati za liječenje metastatskog raka dojke u bolesnika izloženih riziku od problema sa srcem („metastatski“ znači da se rak proširio u druge dijelove tijela) te raka jajnika u žena u kojih je prethodno liječenje lijekom protiv raka na bazi platine prestalo djelovati.

### Kako djeluje Doxolipad?

Djelatna tvar u lijeku Doxolipad, doksorubicin, citotoksičan je lijek koji se ubraja u skupinu „antraciklina“. Ta tvar ometa funkciju DNK-a u stanicama i time sprječava stvaranje novih kopija DNK-a i proizvodnju bjelančevina. To znači da se stanice raka ne mogu dijeliti i naposljetku umiru.



Doksorubicin je dostupan od šezdesetih godina 20. stoljeća. U lijeku Doxolipad smješten je u „pegiliranim liposomima“ (sitne kuglice masti obložene kemijskom tvari koja se zove polietilenglikol). Liposomi smanjuju brzinu razgradnje djelatne tvari, zbog čega ona dulje cirkulira krvotokom. Oni također umanjuju djelovanje lijeka na stanice koje nisu stanice raka te je manje vjerojatno da će lijek uzrokovati nuspojave.

### **Što je tvrtka dostavila u prilog svom zahtjevu?**

Podnositelj zahtjeva dostavio je podatke iz znanstvene literature i podatke iz ispitivanja u eksperimentalnim modelima, uključujući usporedbe s lijekom Caelyx, drugim odobrenim lijekom koji sadrži doksorubicin u pegiliranom liposomalnom obliku.

Budući da je Doxolipad razvijen kao hibridni lijek, tvrtka je također predstavila rezultate ispitivanja provedenog kako bi se istražilo je li „bioekvivalentan“ lijeku Caelyx. Dva su lijeka bioekvivalentna ako proizvode jednake razine djelatne tvari u tijelu.

Iako je lijek Adriamycin referentni lijek za Doxolipad, nije se mogao koristiti u ispitivanju bioekvivalentnosti jer sadrži doksorubicin u drugačijem obliku (ne nalazi se u pegiliranim liposomima). Stoga je provedeno ispitivanje lijeka Caelyx.

### **Koji su bili glavni razlozi za zabrinutost CHMP-a koji su doveli do odbijanja zahtjeva?**

Rezultati ispitivanja bioekvivalentnosti pokazali su da je lijek Doxolipad usporediv s lijekom Caelyx u smislu doksorubicina smještenog u liposomima, no nije dokazano da je razina „slobodnog doksorubicina“ ista kod oba lijeka.

Stoga je CHMP smatrao da ne postoje dostatni dokazi koji bi pokazali da je lijek Doxolipad bioekvivalentan lijeku Caelyx te da nije moguće utvrditi da koristi od lijeka Doxolipad nadmašuju s njim povezane rizike. Na temelju toga CHMP je preporučio da se odbije izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka Doxolipad u promet.

Preporuka je potvrđena nakon preispitivanja.

### **Koje posljedice ima ovo odbijanje zahtjeva za bolesnike u kliničkim ispitivanjima?**

Tvrtka je obavijestila CHMP da nema kliničkih ispitivanja lijeka Doxolipad koja su u tijeku u EU-u.