



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Doxolipad (doxorubicina)

Esito del riesame

Il 31 gennaio 2019 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Doxolipad, destinato al trattamento del cancro della mammella e del cancro dell'ovaio. La ditta che ha presentato la domanda di autorizzazione è TLC Biopharmaceuticals B.V.

La ditta ha chiesto un riesame del parere iniziale. Dopo avere considerato le motivazioni di tale domanda, il CHMP ha riesaminato il parere, confermando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 29 maggio 2019.

Che cos'è Doxolipad?

Doxolipad è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo doxorubicina. Esso avrebbe dovuto essere disponibile come concentrato per soluzione per infusione (goccia a goccia) in vena.

Doxolipad è stato sviluppato come "medicinale ibrido". Ciò significa che Doxolipad era destinato ad essere simile a un "medicinale di riferimento", già autorizzato nell'Unione europea, denominato Adriamicina. La differenza tra i prodotti è che in Doxolipad il principio attivo doxorubicina è racchiuso in microsfele lipidiche denominate liposomi (per maggiori informazioni vedere di seguito). Per ulteriori informazioni sui farmaci ibridi consultare le domande e le risposte cliccando [qui](#).

Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Doxolipad?

Doxolipad avrebbe dovuto essere utilizzato per il trattamento del cancro della mammella metastatico in pazienti a rischio di disturbi cardiaci (il termine "metastatico" indica che il cancro si è diffuso ad altre parti del corpo) e del cancro dell'ovaio in donne in cui il precedente trattamento, comprendente un medicinale antitumorale a base di platino, ha smesso di produrre benefici.

Come agisce Doxolipad?

Il principio attivo di Doxolipad, doxorubicina, è un farmaco citotossico appartenente al gruppo delle "antracicline". Esso interferisce con il DNA all'interno delle cellule, impedendo loro di produrre ulteriori

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands
Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us
Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



copie di DNA e di sintetizzare proteine. Ciò significa che le cellule tumorali non possono dividersi e infine muoiono.

La doxorubicina è disponibile sin dagli anni '60. In Doxolipad è racchiusa in "liposomi pegilati" (microsfere lipidiche ricoperte da una sostanza chimica denominata polietilenglicole). I liposomi riducono la velocità di scomposizione del principio attivo, consentendone la circolazione nel sangue più a lungo. Inoltre, riducono gli effetti del medicinale sulle cellule non tumorali, per cui è meno probabile che causi alcuni effetti indesiderati.

Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?

Il richiedente ha presentato dati provenienti dalla letteratura scientifica nonché dati ottenuti da studi condotti su modelli sperimentali, compresi i confronti effettuati con un altro medicinale autorizzato a base di doxorubicina, Caelyx, contenente la doxorubicina in forma liposomiale pegilata.

Poiché Doxolipad è stato sviluppato come medicinale ibrido, la ditta ha anche presentato i risultati di uno studio condotto per valutare la sua eventuale "bioequivalenza" rispetto a Caelyx. Due medicinali sono bioequivalenti quando producono gli stessi livelli di principio attivo nell'organismo.

Benché il medicinale di riferimento di Doxolipad sia Adriamicina, questo non poteva essere utilizzato nello studio di bioequivalenza dal momento che contiene doxorubicina in una forma diversa (non racchiusa in liposomi pegilati). Pertanto, al suo posto, è stato utilizzato Caelyx.

Quali sono stati i principali motivi che hanno portato il CHMP a raccomandare il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio?

I risultati dello studio di bioequivalenza hanno dimostrato che Doxolipad è paragonabile a Caelyx in termini di "doxorubicina incapsulata all'interno di liposomi"; tuttavia, lo studio non è riuscito a dimostrare che la quantità di "doxorubicina libera" è la stessa per entrambi i medicinali.

Pertanto, il CHMP ha ritenuto che non vi fossero prove sufficienti per dimostrare la bioequivalenza di Doxolipad rispetto a Caelyx e che non fosse possibile stabilire che i benefici di Doxolipad siano superiori ai rischi. Su questa base, il CHMP ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Doxolipad.

La raccomandazione è stata confermata a seguito del riesame.

Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici?

La ditta ha informato il CHMP che non sono in corso sperimentazioni cliniche con Doxolipad nell'UE.