



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Doxolipad (doxorubicine)

Résultats du réexamen

Le 31 janvier 2019, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a adopté un avis négatif et a recommandé le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Doxolipad, un médicament destiné au traitement du cancer du sein et du cancer de l'ovaire. La société ayant demandé l'autorisation est TLC Biopharmaceuticals B.V.

Elle a sollicité un réexamen de l'avis initial. Après avoir analysé les motifs de cette requête, le CHMP a réexaminé son avis et a confirmé, le 29 mai 2019, le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché.

Qu'est-ce que Doxolipad?

Doxolipad est un médicament anticancéreux qui contient la substance active doxorubicine. Il devait se présenter sous la forme d'un concentré permettant de préparer une solution pour perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.

Doxolipad a été développé en tant que «médicament hybride». Cela signifie que Doxolipad devait être similaire à un «médicament de référence» déjà autorisé dans l'Union européenne, appelé Adriamycin. La différence entre ces produits réside dans le fait que dans Doxolipad, la substance active, à savoir la doxorubicine, est incluse dans de très petites sphères lipidiques appelées liposomes (voir ci-dessous pour en savoir plus). Pour de plus amples informations sur les médicaments hybrides, voir le document sous forme de questions/réponses disponible [ici](#).

Dans quel cas Doxolipad devait-il être utilisé?

Doxolipad devait être utilisé pour le traitement du cancer du sein métastatique chez les patientes présentant un risque de problèmes cardiaques («métastatique» signifie que le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps), et du cancer de l'ovaire chez les femmes pour lesquelles un traitement antérieur, notamment un traitement anticancéreux à base de platine, a cessé d'être efficace.



Comment Doxolipad agit-il?

La substance active de Doxolipad, la doxorubicine, est un médicament cytotoxique qui appartient au groupe des «anthracyclines». Il agit en interférant avec l'ADN dans les cellules, en les empêchant de fabriquer plus de copies de l'ADN et de fabriquer des protéines. De ce fait, les cellules cancéreuses ne peuvent se multiplier et finissent par mourir.

La doxorubicine est disponible dans l'UE depuis les années 60. Dans Doxolipad, elle est incluse dans des «liposomes pégylés» (de très petites sphères lipidiques recouvertes d'une substance chimique appelée polyéthylèneglycol). Les liposomes réduisent la vitesse à laquelle la substance active est dégradée, ce qui lui permet de circuler dans le sang plus longtemps. Ils réduisent également les effets du médicament sur les cellules non cancéreuses et, de ce fait, il est moins susceptible de provoquer certains effets indésirables.

Quelle a été la documentation présentée par la société pour justifier sa demande?

Le demandeur a présenté des données de la littérature scientifique, et des données d'études menées sur des modèles expérimentaux, notamment des comparaisons avec un autre médicament autorisé à base de doxorubicine, Caelyx, qui contient de la doxorubicine sous une forme liposomale pégylée.

Doxolipad ayant été développé en tant que médicament hybride, la société a également présenté les résultats d'une étude réalisée pour déterminer s'il est «bioéquivalent» à Caelyx. Deux médicaments sont bioéquivalents lorsqu'ils produisent les mêmes niveaux de substance active dans le corps.

Bien que le médicament de référence pour Doxolipad soit Adriamycin, ce dernier n'a pas pu être utilisé dans l'étude de bioéquivalence car il contient de la doxorubicine sous une forme différente (non incluse dans des liposomes pégylés). Par conséquent, Caelyx a été utilisé à la place.

Quelles ont été les principales réserves du CHMP ayant conduit au refus?

Les résultats de l'étude de bioéquivalence ont montré que Doxolipad est comparable à Caelyx en termes de «doxorubicine encapsulée dans des liposomes», mais n'ont pas permis de montrer que la quantité de «doxorubicine libre» est la même pour les deux médicaments.

Par conséquent, le CHMP a estimé que les données fournies étaient insuffisantes pour démontrer que Doxolipad était bioéquivalent à Caelyx, et qu'il n'était pas possible d'établir que les bénéfices de Doxolipad sont supérieurs aux risques qu'il comporte. Sur la base de ce qui précède, le CHMP a recommandé le refus de l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour Doxolipad.

La recommandation du CHMP a été confirmée à l'issue du réexamen.

Quelles sont les conséquences du refus pour les patients participant aux essais cliniques?

La société a informé le CHMP qu'il n'y a actuellement aucun essai clinique pour Doxolipad dans l'UE.