

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Мелатонинът е ендегенен неврохормон, който играе ключова роля в регулирането на циркадните ритми и цикъла на сън и бодърстване. Заявителят е подал заявление съгласно член 10, параграф 1 от Директива 2001/83/ЕО за Melatomed 2 mg таблетки с удължено освобождаване (и свързаните имена). Референтният продукт Circadin 2 mg таблетка с удължено освобождаване (Neurim Pharmaceuticals) е разрешен за употреба в ЕС за първи път през 2007 г. Предложеното показание е краткосрочно лечение на първично безсъние. Лекарственият продукт трябва да се приема вечер, около 1 до 2 часа преди лягане и след хранене.

В подкрепа на това заявление за генеричен продукт и за демонстриране на биоеквивалентността на Melatomed с референтния продукт, заявителят е представил три проучвания за биоеквивалентност включително две проучвания за единична доза при условия на прием на гладно и след хранене. Всички основни проучвания са проведени преди влизането в сила на Насоките за фармакокинетична и клинична оценка на лекарствени форми с модифицирано освобождаване ЕМА/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (наричани по-долу „Насоки за МО“). В съответствие с тези насоки биоеквивалентността следва да бъде доказана за допълнителни параметри, представляващи формата на кривата на плазмената концентрация спрямо времето в изследванията с единична доза при условия на прием на гладно и след хранене, като например частични площи под кривата (AUC). Примери за частична AUC се прилагат като ранна частична AUC (0 — граничен t) и крайна частична AUC (граничен t — последен t), разделени от предварително определена гранична времева точка.

През септември 2025 г. след подаването на това заявление е публикуван проект на насоки за специфична за продукта биоеквивалентност (НСПБ) за мелатонин 2 mg таблетки с удължено освобождаване, в които се определя граничната стойност за ранните и крайните частични AUC, т.е. 3 часа за условията на прием на гладно, като се приемат по-късни времеви точки за условията на прием след хранене. Настоящият проект на насоки отразява последните регулаторни перспективи относно доказването на биоеквивалентност за мелатонин 2 mg таблетки с удължено освобождаване и е отворен за обществена консултация до 31 декември 2025 г. Поради това той все още не е приет.

Биоеквивалентността на предварително определения първичен параметър (AUC_{0-t} и C_{max}) е доказана в проучванията с единична доза при условия на прием на гладно и след хранене. Тъй като обаче насоките за МО са приложени едва след провеждането на проучванията на заявителя, частичните AUC не са включени като първични фармакокинетични параметри в проучванията с единична доза. Поради това заявителят е извършил последващ анализ на частичните AUC за проучванията при условия на прием на гладно и след хранене, включително гранична точка от 3 часа за проучванията при условия на прием на гладно и 3,5 часа за проучванията при условия на прием след хранене, като е взел предвид и становищата, изразени в проекта на НСПБ.

В post-hoc анализа е показана биоеквивалентност за AUC_{0-3h} и AUC_{3h-t} за проучването с единична доза при условия на прием на гладно. Критериите за биоеквивалентност обаче не са изпълнени за крайната частична $AUC_{3,5-24h}$ на проучването с единична доза при условия на прием след хранене, което показва широк доверителен интервал (90% CI 74,27—119,54%), докато критериите за приемане на биоеквивалентност следва да са в рамките на 80—125%.

Референтната държава членка счита, че това е обосновано в достатъчна степен от заявителя и че биоеквивалентността може да се счита за доказана. Въпреки това Швеция, като засегната държава членка, стига до заключението, че не е показана биоеквивалентност за всички необходими параметри, включени в насоките за МО. Швеция счита, че това представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве и следователно е на мнение, че заявлението не може да бъде одобрено. Като цяло по време на

процедурата на CMDh не е постигнато споразумение и този въпрос е отнесен до CHMP.

Цялостно обобщение на научната оценка от CHMP

CHMP е запитан дали генеричният лекарствен продукт може да се счита за биоеквивалентен на референтния лекарствен продукт, като се има предвид, че не е показана биоеквивалентност за крайната частична AUC (3,5—24h) в проучването за единична доза при условия на прием след хранене.

CHMP отбелязва, че в насоките за МО се изисква времевата точка за съкращаване на частичната AUC да бъде обоснована въз основа на ФК профила и да бъде предварително определена в протокола от проучването. В този конкретен случай, тъй като проучванията са проведени преди публикуването на насоките за МО, за частичните AUC са избрани post-hoc различни гранични стойности. Подбрани са гранични точки от 3 часа (за състояние на гладно) и 3,5 часа (за състояние след хранене), така че общата експозиция да може да бъде разделена на две равни частични AUC. Освен това са използвани гранични стойности от 6, 7, 12 и 14 часа, за да се отрази типичната продължителност на съня и циркадния ритъм на ендогенния мелатонин, както и продължителността, за която се очакват съответните концентрации на мелатонин. Освен това с тези изключения са избегнати интервалите в късната фаза, при които концентрациите са близо до долната граница на количествено определяне, за която променливостта на съотношението на изпитване/референтно съотношение е значително завишена и неинформативна.

CHMP счита, че граничните точки за частични AUC осигуряват надеждно характеризиране на формата на плазмената концентрация спрямо времевата крива и приема изчисляването на съответните частични AUC post-hoc.

CHMP отбелязва, че състоянието на гладно е най-чувствителното състояние за откриване на разлики в лекарствените форми и че биоеквивалентността е доказана убедително в състояние на гладно за всички предварително определени и post-hoc параметри. Освен това ранните частични AUC (0—3,5; 0—6, 0—12h) последователно отговарят на стандартните критерии за приемане както при условия на прием на гладно, така и след хранене. В допълнение, визуалното сходство на плазмените профили концентрация — време при всички заболявания е неоспоримо.

CHMP счита, че широкият доверителен интервал за късната частична AUC в състояние след хранене (въпреки точковата оценка, близка до единица) след 6 часа е достатъчно обоснован от високата променливост, дължаща се на много ниски, близки до изходното ниво концентрации в контекста на малък размер на извадката ($N = 24$) за последващия анализ в проучването при условия на прием след хранене.

Като цяло, вземайки предвид обичайните фармакокинетични параметри (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max}), ранните частични AUC, както и визуалното сходство на плазмените профили концентрация — време при всички условия, CHMP счита обосновката на заявителя за приемлива. Поради това биоеквивалентността между изпитвания мелатонин 2 mg таблетки с удължено освобождаване и Circadin 2 mg таблетки с удължено освобождаване се счита за доказана в достатъчна степен.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът взе предвид сезирането по член 29, параграф 4 от Директива 2001/83/ЕО.

- Комитетът разгледа всички предоставени от заявителя данни във връзка с повдигнатите възражения за потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът е на мнение, че данните, предоставени за обичайните фармакокинетични параметри (AUC_{0-t} , AUC_{inf} и C_{max}), ранните частични AUC, както и сходството на профилите на плазмената концентрация във времето при прием на гладно и след хранене, доказват в достатъчна степен биоеквивалентността.
- Поради това Комитетът счита, че предоставените данни са достатъчни, за да се докаже биоеквивалентност между Melatomed и свързаните с него имена и референтния лекарствен продукт.

Вследствие на това Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Melatomed и свързаните с него имена, 2 mg, таблетки с удължено освобождаване е благоприятно, и поради това препоръчва да се издаде(ат) разрешение(я) за употреба за лекарствените продукти, посочени в приложение I към становището на CHMP. Информацията за продукта се запазва съгласно окончателната версия, одобрена по време на процедурата на координационната група, както е посочено в приложение III към становището на CHMP.