

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Melatonin er et endogent neurohormon, der spiller en central rolle i reguleringen af døgnrytmen og søvn-vågen-cykklussen. Ansøgeren har indgivet en ansøgning i henhold til artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF for Melatomed 2 mg depottabletter (og relaterede navne). Referencelægemidlet Circadin 2 mg depottabletter (Neurim Pharmaceuticals) blev første gang godkendt i EU i 2007. Den foreslåede indikation er kortvarig behandling af primær søvnløshed, idet lægemidlet skal tages om aftenen, ca. 1 til 2 timer før sengetid og efter et måltid.

Til støtte for denne generiske ansøgning og for at påvise bioækvivalensen mellem Melatomed og referencelægemidlet har ansøgeren indsendt tre bioækvivalensstudier, herunder to enkeltdosisstudier under fastende og ikke-fastende betingelser. Alle hovedstudierne blev udført inden ikrafttrædelsen af retningslinjerne om farmakokinetisk og klinisk evaluering af doseringsformer med ændret frigivelse EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (i det følgende benævnt "retningslinjerne om ændret frigivelse"). I overensstemmelse med disse retningslinjer skal bioækvivalensen påvises for yderligere parametre, der repræsenterer formen af plasmakonzentrationskurven over tid i enkeltdosisstudierne under fastende og ikke-fastende betingelser, såsom partielle AUC'er. Eksempler på partielle AUC'er er en tidlig partiel AUC (0 – cut-off t) og en terminal partiel AUC (cut-off t – t last), adskilt af et foruddefineret cut-off-tidspunkt.

I september 2025, efter indgivelsen af denne ansøgning, blev der offentliggjort et udkast til lægemiddelspecifikke bioækvivalensretningslinjer (PSBGL) for melatonin 2 mg depottabletter, som specificerer cut-off for de tidlige og terminale partielle AUC'er, dvs. 3 timer under fastende betingelser, hvor senere tidspunkter under ikke-fastende betingelser accepteres. Dette udkast til retningslinjer afspejler de seneste reguleringsmæssige perspektiver vedrørende påvisning af bioækvivalens for melatonin 2 mg depottabletter og er åbent for offentlig høring indtil den 31. december 2025. Det er derfor endnu ikke blevet vedtaget.

Bioækvivalensen af den foruddefinerede primære parameter (AUC_{0-t} og C_{max}) blev påvist i enkeltdosisstudierne under fastende og ikke-fastende betingelser. Da retningslinjerne om ændret frigivelse imidlertid først blev implementeret, efter ansøgerens studier var gennemført, blev de partielle AUC'er ikke medtaget som primære farmakokinetiske parametre i enkeltdosisstudierne. Ansøgeren gennemførte derfor en post hoc-analyse af partielle AUC'er for studierne under fastende og ikke-fastende betingelser, herunder et cut-off-tidspunkt på 3 timer for studiet under fastende betingelser og 3,5 timer for studiet under ikke-fastende betingelser, idet der også blev taget hensyn til de synspunkter, der blev fremsat i udkastet til PSBGL.

I post hoc-analysen blev der påvist bioækvivalens for $AUC_{0-3 \text{ timer}}$ og $AUC_{3 \text{ timer}-t}$ for enkeltdosisstudiet under fastende betingelser. Kriterierne for bioækvivalens var imidlertid ikke opfyldt for den terminale partielle $AUC_{3,5-24 \text{ timer}}$ i enkeltdosisstudiet under ikke-fastende betingelser, som viste et bredt konfidensinterval (90 % KI 74,27-119,54 %), mens acceptkriterierne for bioækvivalens ville ligge inden for 80-125 %.

Referencemedlemsstaten fandt, at dette var tilstrækkeligt begrundet af ansøgeren, og at bioækvivalensen kunne anses for påvist. Sverige, som berørt medlemsstat, konkluderede imidlertid, at bioækvivalensen ikke var påvist for alle de krævede parametre omfattet af retningslinjerne om ændret frigivelse. Sverige fandt, at dette udgjorde en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden og var derfor af den opfattelse, at ansøgningen ikke kunne godkendes. Samlet set kunne der ikke opnås enighed under

CMDh-proceduren, og spørgsmålet blev henvist til CHMP.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

CHMP blev spurgt, om det generiske lægemiddel kunne betragtes som bioækvivalent med referencelægemidlet, da bioækvivalensen ikke var påvist for den terminale partielle AUC (3,5-24 timer) i enkelt dosisstudiet under ikke-fastende betingelser.

CHMP bemærkede, at retningslinjerne om ændret frigivelse kræver, at tidspunktet for afkortning af den partielle AUC begrundes på baggrund af PK-profilen og forudspecificeres i studieprotokollen. I dette specifikke tilfælde, da studierne blev gennemført før retningslinjerne om ændret frigivelse blev offentliggjort, blev der valgt forskellige cut-off-tidspunkter for de partielle AUC'er post hoc. Cut-off-tidspunkter på 3 timer (under fastende betingelser) og 3,5 timer (under ikke-fastende betingelser) blev valgt, så den samlede eksponering kunne opdeles i to lige store partielle AUC'er. Derudover blev cut-off-tidspunkter på 6, 7, 12 og 14 timer anvendt for at afspejle den typiske varighed af søvn og døgnrytme for endogent melatonin samt den varighed, hvor der forventes relevante koncentrationer af melatonin. Derudover undgik disse cut-off-værdier intervaller i den sene fase, hvor koncentrationerne ligger tæt på den nedre kvantificeringsgrænse, for hvilke variabiliteten i test/reference-forholdet er væsentligt forhøjet og ikke-informativ.

CHMP vurderede, at grænseværdierne for partielle AUC'er sikrede en robust karakterisering af formen af plasmakonzentrationskurven over tid og accepterede beregningen af de tilsvarende partielle AUC'er post hoc.

CHMP bemærkede, at fastende betingelser var de mest følsomme betingelser til at påvise forskelle i formuleringen, og at bioækvivalens blev endeligt påvist under fastende betingelser for alle forudspecificerede parametre og post hoc-parametre. Desuden opfyldte de tidlige partielle AUC'er (0-3,5; 0-6, 0-12 timer) konsekvent standardacceptkriterierne under både fastende og ikke-fastende betingelser. Derudover er den visuelle lighed mellem plasmakonzentrations-tid-profilerne under alle betingelser ubestridelig.

CHMP vurderede, at det brede konfidensinterval for den sene partielle AUC under ikke-fastende betingelser (på trods af et punkttestimat tæt på enhed) ud over 6 timer var tilstrækkeligt begrundet af høj variabilitet som følge af meget lave koncentrationer tæt på baseline i sammenhæng med en lille stikprøvestørrelse (N=24) for post hoc-analysen i studiet under ikke-fastende betingelser.

Samlet set fandt CHMP, under hensyntagen til de sædvanlige farmakokinetiske parametre (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ og C_{max}), de tidlige partielle AUC'er samt den visuelle lighed mellem plasmakonzentrations-tid-profilerne under alle betingelser, ansøgerens begrundelse acceptabel. Derfor anses bioækvivalensen mellem test-melatonin 2 mg depottabletter og Circadin 2 mg depottabletter for tilstrækkeligt påvist.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger –

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede samtlige data indsendt af ansøgeren i forbindelse med de indsigelser, der var rejst som potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget var af den opfattelse, at de fremlagte data for de sædvanlige farmakokinetiske parametre (AUC_{0-t} , AUC_{inf} og C_{max}), de tidlige partielle AUC'er samt ligheden mellem plasmakonzentrations-tid-profilerne under fastende og ikke-fastende betingelser i tilstrækkelig grad påviser bioækvivalens.
- Udvalget fandt derfor, at de fremlagte data er tilstrækkelige til at påvise bioækvivalens mellem Melatomed og relaterede navne og referencelægemidlet –

finder udvalget derfor, at benefit/risk-forholdet ved Melatomed og relaterede navne, 2 mg, depottabletter, er gunstigt, og anbefaler derfor, at der udstedes markedsføringstilladelse(r) for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse. Produktinformationen forbliver som i den endelige version som fastlagt under behandlingen i koordinationsgruppen, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.