

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Melatonin ist ein endogenes Neurohormon, das eine Schlüsselrolle bei der Regulierung des zirkadianen Rhythmus und des Schlaf-Wach-Zyklus spielt. Der Antragsteller hat einen Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG für Melatomed 2 mg, Retardtabletten (und zugehörige Bezeichnungen) eingereicht. Das Referenzarzneimittel Circadin 2 mg Retardtabletten (Neurim Pharmaceuticals) wurde erstmals 2007 in der EU zugelassen. Die vorgeschlagene Indikation ist die kurzzeitige Behandlung der primären Insomnie (Schlaflosigkeit), die abends, wobei die Dosis etwa 1 bis 2 Stunden vor dem Zubettgehen und nach einer Mahlzeit einzunehmen ist.

Zur Untermauerung dieses Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Generikums und zum Nachweis der Bioäquivalenz von Melatomed mit dem Referenzarzneimittel legte der Antragsteller drei Bioäquivalenzstudien vor, darunter zwei Einzeldosis-Studien bei Einnahme des Arzneimittels im Nüchternzustand und Nichtnüchternzustand. Alle zulassungsrelevanten Studien wurden vor dem Inkrafttreten der Leitlinie zur pharmakokinetischen und klinischen Bewertung von Darreichungsformen mit veränderter Wirkstofffreisetzung EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev. 1 (im Folgenden „MR-Leitlinie“) durchgeführt. Im Einklang mit dieser Leitlinie sollte die Bioäquivalenz für zusätzliche Parameter nachgewiesen werden, die die Form der Plasmakonzentration im Vergleich zur Zeitkurve in den Einzeldosis-Studien bei Einnahme des Arzneimittels im Nüchternzustand und Nichtnüchternzustand darstellen, wie z. B. partielle AUC. Beispiele für partielle AUC werden als frühe partielle AUC (0 – Cut-off t) und terminale Partial-AUC (Cut-off t – T-Last), getrennt durch einen vordefinierten Cut-Off-Zeitpunkt, angegeben.

Im September 2025 wurde nach Einreichung dieses Antrags ein Entwurf einer produktspezifischen Bioäquivalenzleitlinie (PSBGL) für Melatonin 2 mg Retardtabletten veröffentlicht, in der der Cut-off-Wert für die frühen und terminalen partiellen AUC festgelegt ist, d. h. 3 Stunden für den Nüchternzustand, wobei spätere Zeitpunkte für den Nichtnüchternzustand akzeptiert werden. Dieser Entwurf einer Leitlinie spiegelt die jüngsten regulatorischen Perspektiven für den Nachweis der Bioäquivalenz von Melatonin 2 mg Retardtabletten wider und ist bis zum 31. Dezember 2025 Gegenstand einer öffentlichen Konsultation. Er wurde daher noch nicht angenommen.

Die Bioäquivalenz des vordefinierten Primärparameters (AUC_{0-t} und C_{max}) wurde in den Studien mit einer Einzeldosis im Nüchternzustand und Nichtnüchternzustand nachgewiesen. Da die MR-Leitlinie jedoch erst nach Durchführung der Studien des Antragstellers umgesetzt wurde, wurden die partiellen AUC nicht als primäre pharmakokinetische Parameter in die Einzeldosisstudien aufgenommen. Folglich führte der Antragsteller eine Post-hoc-Analyse der partiellen AUC für die Studien zum Nüchternzustand und Nichtnüchternzustand durch, einschließlich eines Cut-off-Punkts von 3 Stunden für die Studie zum Nüchternzustand und 3,5 Stunden für die Studie zum Nichtnüchternzustand, wobei er auch die im Entwurf des PSBGL geäußerten Ansichten berücksichtigte.

In der Post-hoc-Analyse wurde die Bioäquivalenz für die AUC_{0-3h} und die AUC_{3h-t} für die Studie zur Fixierung der Einzeldosis nachgewiesen. Die Kriterien für die Bioäquivalenz wurden jedoch für die terminale partielle $AUC_{3,5-24h}$ der Einzeldosisstudie zum Nichtnüchternzustand nicht erfüllt, die ein breites Konfidenzintervall (90 % CI 74,27-119,54 %) aufwies, während die Akzeptanzkriterien für die Bioäquivalenz innerhalb von 80-125 % liegen würden.

Der Referenzmitgliedstaat war der Ansicht, dass dies vom Antragsteller ausreichend begründet worden war und dass die Bioäquivalenz als nachgewiesen betrachtet werden konnte. Schweden kam jedoch in seiner Eigenschaft als betroffener Mitgliedstaat zu dem Schluss, dass die Bioäquivalenz nicht für alle erforderlichen Parameter, die in der MR-Leitlinie enthalten sind, nachgewiesen wurde. Schweden war der Auffassung, dass dies ein potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellt, und war daher der Ansicht, dass der Antrag nicht zugelassen werden kann. Insgesamt konnte

im Rahmen des CMDh-Verfahrens keine Einigung erzielt werden, und diese Angelegenheit wurde an den CHMP verwiesen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Der CHMP wurde gefragt, ob das Generikum als mit dem Referenzarzneimittel bioäquivalent angesehen werden könnte, da die Bioäquivalenz für die terminale partielle AUC (3,5-24 h) in der Einzeldosisstudie zum Nichtnüchternzustand nicht nachgewiesen wurde.

Der CHMP stellte fest, dass in der MR-Leitlinie gefordert wird, den Zeitpunkt für die Kürzung der partiellen AUC auf der Grundlage des PK-Profiles zu begründen und im Studienprotokoll vorab festzulegen. Da die Studien vor der Veröffentlichung der MR-Leitlinie durchgeführt wurden, wurden in diesem speziellen Fall Ad-hoc unterschiedliche Cut-off-Werte für die partiellen AUC ausgewählt. Die Cut-off-Punkte von 3 h (für den Nüchternzustand) und 3,5 h (für den Nichtnüchternzustand) wurden so gewählt, dass die Gesamtexposition in zwei gleiche partielle AUC unterteilt werden konnte. Darüber hinaus wurden Cut-off-Punkte von 6, 7, 12 und 14 Stunden verwendet, um die typische Schlafdauer und den zirkadianen Rhythmus des endogenen Melatonins sowie die Dauer, für die relevante Melatoninkonzentrationen zu erwarten sind, widerzuspiegeln. Darüber hinaus vermieden diese Cut-off-Werte Zeitintervalle in der späten Phase, die Konzentrationen nahe der unteren Quantifizierungsgrenze aufweisen und für die die Variabilität der Test-/Referenzverhältnisse erheblich überhöht und nicht informativ ist.

Der CHMP war der Auffassung, dass die Cut-off-Punkte für partielle AUC eine robuste Charakterisierung der Form der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve gewährleisteten, und akzeptierte die Berechnung der entsprechenden partiellen AUC post-hoc.

Der CHMP stellte fest, dass der Nüchternzustand die empfindlichste Bedingung für den Nachweis von Formulierungsunterschieden war und dass BE im Nüchternzustand für alle vorab festgelegten und Post-hoc-Parameter schlüssig nachgewiesen wurde. Darüber hinaus erfüllten die frühen partiellen AUC (0-3,5; 0-6, 0-12 h) sowohl im Nüchternzustand als auch im Nichtnüchternzustand durchgängig die Standardakzeptanzkriterien. Zudem wird die visuelle Ähnlichkeit der Plasmakonzentration-Zeit-Profile in allen Zuständen nicht in Frage gestellt.

Der CHMP war der Auffassung, dass das große Konfidenzintervall für die späte partielle AUC im Nüchternzustand (trotz Punktschätzung nahe der Einheit) über 6 Stunden hinaus durch eine hohe Variabilität aufgrund sehr niedriger Konzentrationen nahe dem Basisszenario im Kontext einer kleinen Probengröße (N=24) für die Post-hoc-Analyse in der Studie zum Nichtnüchternzustand ausreichend gerechtfertigt war.

Unter Berücksichtigung der üblichen pharmakokinetischen Parameter (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ und C_{max}), der frühen partiellen AUC sowie der visuellen Ähnlichkeit der Plasmakonzentration-Zeit-Profile in allen Zuständen erachtete der CHMP die Begründung des Antragstellers insgesamt als akzeptabel. Daher wird die Bioäquivalenz zwischen dem im Test verwendeten Melatonin 2 mg Retardtabletten und Circadin 2 mg Retardtabletten als hinreichend nachgewiesen erachtet.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Antragsteller vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles Risiko für die öffentliche Gesundheit.

- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die vorgelegten Daten für die üblichen pharmakokinetischen Parameter (AUC_{0-t} , AUC_{inf} und C_{max}), die frühen partiellen AUC sowie die Ähnlichkeit der Plasmakonzentration-Zeit-Profile im Nüchternzustand und Nichtnüchternzustand die Bioäquivalenz hinreichend belegen.
- Der Ausschuss war daher der Auffassung, dass die vorgelegten Daten ausreichen, um die Bioäquivalenz zwischen Melatomed und zugehörigen Bezeichnungen und dem Referenzarzneimittel nachzuweisen.

Der Ausschuss ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Melatomed und zugehörigen Bezeichnungen, 2 mg, Retardtabletten, positiv ist, und empfiehlt daher die Erteilung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I des CHMP-Gutachtens aufgeführten Arzneimittel. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III der Stellungnahme des CHMP aufgeführt ist.