

Παράρτημα II
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η μελατονίνη είναι μια ενδογενής νευροορμόνη που διαδραματίζει βασικό ρόλο στη ρύθμιση του κirkάδιου ρυθμού και του κύκλου ύπνου-εγρήγορσης. Ο αιτών υπέβαλε αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/83/EK για το Melatomed 2mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης (και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του). Το προϊόν αναφοράς Circadin 2 mg δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης (Neurim Pharmaceuticals) εγκρίθηκε για πρώτη φορά στην ΕΕ το 2007. Η προτεινόμενη ένδειξη είναι βραχυπρόθεσμη θεραπεία της πρωτοπαθούς αϋπνίας, η οποία πρέπει να λαμβάνεται το βράδυ, περίπου 1 έως 2 ώρες πριν από τον χρόνο κατάκλισης και μετά από γεύμα.

Για την υποστήριξη της εν λόγω αίτησης για τη χορήγηση γενόσημου φαρμάκου και για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας του Melatomed με το προϊόν αναφοράς, ο αιτών υπέβαλε τρεις μελέτες βιοϊσοδυναμίας, μεταξύ των οποίων δύο μελέτες μίας δόσης υπό συνθήκες νηστείας και υπό συνθήκες σίτισης. Όλες οι βασικές μελέτες διενεργήθηκαν πριν από την έναρξη ισχύος της κατευθυντήριας γραμμής σχετικά με τη φαρμακοκινητική και την κλινική αξιολόγηση των μορφών τροποποιημένης δόσης αποδέσμευσης EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (στο εξής: κατευθυντήρια γραμμή MR). Σύμφωνα με την εν λόγω κατευθυντήρια γραμμή, στις μελέτες εφάπαξ δόσης υπό συνθήκες νηστείας και υπό συνθήκες σίτισης η βιοϊσοδυναμία θα πρέπει να αποδεικνύεται για πρόσθετες παραμέτρους που αντιπροσωπεύουν το σχήμα της καμπύλης συγκέντρωσης στο πλάσμα σε συνάρτηση με τον χρόνο, όπως οι τιμές μερικής AUC. Παραδείγματα μερικής AUC είναι η αρχική τιμή μερικής AUC (από $t=0$ έως t διαχωρισμού) και η τελική τιμή μερικής AUC (t διαχωρισμού - t τελευταίας τιμής της AUC), μεταξύ των οποίων μεσολαβεί ένα προκαθορισμένο χρονικό σημείο διαχωρισμού.

Τον Σεπτέμβριο του 2025, μετά την υποβολή της παρούσας αίτησης, δημοσιεύτηκε σχέδιο ειδικής ανά προϊόν κατευθυντήριας γραμμής βιοϊσοδυναμίας (PSBGL) για τη μελατονίνη 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης, στο οποίο προσδιορίζεται η καταληκτική τιμή για τις αρχικές και τις τελικές τιμές μερικής AUC, δηλαδή 3 ώρες για τις συνθήκες νηστείας, με αποδοχή μεταγενέστερων χρονικών σημείων για τις συνθήκες σίτισης. Το εν λόγω σχέδιο κατευθυντήριας γραμμής αντικατοπτρίζει τις πρόσφατες κανονιστικές απαιτήσεις σχετικά με την απόδειξη της βιοϊσοδυναμίας της μελατονίνης 2 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης και είναι ανοικτό προς δημόσια διαβούλευση έως τις 31 Δεκεμβρίου 2025. Ως εκ τούτου, δεν έχει ακόμη εγκριθεί.

Η βιοϊσοδυναμία της προκαθορισμένης πρωτεύουσας παραμέτρου (AUC_{0-t} και C_{max}) καταδείχθηκε στις μελέτες εφάπαξ δόσης υπό συνθήκες νηστείας και σίτισης. Ωστόσο, δεδομένου ότι η κατευθυντήρια γραμμή MR τέθηκε σε εφαρμογή μόνο μετά τη διεξαγωγή των μελετών του αιτούντος, οι μερικές AUC δεν συμπεριλήφθηκαν ως πρωτεύουσες φαρμακοκινητικές παράμετροι στις μελέτες εφάπαξ δόσης. Κατά συνέπεια, ο αιτών διενήργησε εκ των υστέρων ανάλυση των τιμών μερικής AUC για τις μελέτες νηστείας και σίτισης, συμπεριλαμβανομένου ενός σημείου διαχωρισμού 3 ωρών για τη μελέτη νηστείας και 3,5 ωρών για τη μελέτη σίτισης, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τις απόψεις που εκφράστηκαν στο σχέδιο της PSBGL.

Στην εκ των υστέρων ανάλυση, καταδείχθηκε βιοϊσοδυναμία για τις AUC_{0-3h} και AUC_{3h-t} στη μελέτη νηστείας εφάπαξ δόσης. Ωστόσο, τα κριτήρια βιοϊσοδυναμίας δεν πληρούνταν για την τελική μερική $AUC_{3,5-24h}$ της μελέτης εφάπαξ δόσης υπό συνθήκες σίτισης, η οποία κατέδειξε ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ 90% 74,27-119,54%), ενώ τα κριτήρια αποδοχής για τη βιοϊσοδυναμία κυμαίνονταν μεταξύ 80-125%.

Το κράτος μέλος αναφοράς έκρινε ότι το γεγονός αυτό είχε αιτιολογηθεί επαρκώς από τον αιτούντα και ότι η βιοϊσοδυναμία μπορούσε να θεωρηθεί αποδεδειγμένη. Ωστόσο, η Σουηδία, ως ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν είχε αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία για όλες τις απαιτούμενες παραμέτρους που περιλαμβάνονται στην κατευθυντήρια γραμμή MR. Η Σουηδία έκρινε ότι το γεγονός αυτό συνιστά σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και, ως εκ τούτου, διατύπωσε τη γνώμη ότι η αίτηση δεν μπορούσε να εγκριθεί. Συνολικά, κατά τη διάρκεια

της διαδικασίας, η CMDh δεν μπόρεσε να καταλήξει σε συμφωνία και το ζήτημα παραπέμφθηκε στην CHMP.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Η CHMP ερωτήθηκε αν το γενόσημο φάρμακο θα μπορούσε να θεωρηθεί βιοϊσοδύναμο με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, δεδομένου ότι η βιοϊσοδυναμία δεν καταδείχθηκε για την τελική μερική AUC (3,5-24 ώρες) στη μελέτη εφάπαξ δόσης υπό συνθήκες σίτισης.

Η CHMP επισήμανε ότι η κατευθυντήρια γραμμή MR απαιτεί την αιτιολόγηση του χρονικού σημείου της μερικής AUC κατά το οποίο λαμβάνει χώρα διαχωρισμός (αποδέσμευση της ουσίας) με βάση τη φαρμακοκινητική εικόνα και τον καθορισμό εκ των προτέρων της τιμής αυτής στο πρωτόκολλο της μελέτης. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, δεδομένου ότι οι μελέτες διενεργήθηκαν πριν από τη δημοσίευση της κατευθυντήριας γραμμής MR, επιλέχθηκαν εκ των υστέρων διαφορετικές τιμές διαχωρισμού για τις μερικές AUC. Επιλέχθηκαν σημεία διαχωρισμού 3 ωρών (για την κατάσταση νηστείας) και 3,5 ωρών (για την κατάσταση σίτισης), έτσι ώστε η συνολική έκθεση να μπορεί να διαιρεθεί σε δύο ίσες μερικές AUC. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν σημεία διαχωρισμού 6, 7, 12 και 14 ωρών, ώστε να αντικατοπτρίζεται η τυπική διάρκεια ύπνου και ο κιρκάδιος ρυθμός της ενδογενούς μελατονίνης, καθώς και η διάρκεια των αναμενόμενων σχετικών συγκεντρώσεων μελατονίνης. Επιπλέον, με τις εν λόγω τιμές διαχωρισμού αποφεύχθηκαν χρονικά διαστήματα όψιμης φάσης τα οποία παρουσιάζουν συγκεντρώσεις κοντά στο χαμηλότερο όριο ποσοτικού προσδιορισμού, για τα οποία η μεταβλητότητα των αναλογιών μεταξύ προϊόντος δοκιμής και προϊόντος αναφοράς είναι σημαντικά διογκωμένη και μη κατατοπιστική.

Η CHMP έκρινε ότι τα σημεία διαχωρισμού των μερικών AUC διασφαλίζουν τον αξιόπιστο χαρακτηρισμό του σχήματος της καμπύλης συγκέντρωσης στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου και αποδέχθηκε τον εκ των υστέρων υπολογισμό των αντίστοιχων μερικών AUC.

Η CHMP επισήμανε ότι η κατάσταση νηστείας ήταν η πιο ευαίσθητη συνθήκη για τον εντοπισμό διαφορών στα σκευάσματα και ότι η βιοϊσοδυναμία στην κατάσταση νηστείας εμφανιζόταν αδιαμφισβήτητα για όλες τις προκαθορισμένες και τις εκ των υστέρων παραμέτρους. Επιπλέον, οι αρχικές μερικές AUC (0-3,5, 0-6, 0-12 h) πληρούσαν σταθερά τα τυποποιημένα κριτήρια αποδοχής τόσο υπό συνθήκες νηστείας όσο και υπό συνθήκες σίτισης. Επιπλέον, η οπτική ομοιότητα των προφίλ συγκέντρωσης στο πλάσμα συναρτήσει του χρόνου υπό όλες τις συνθήκες είναι αδιαμφισβήτητη.

Η CHMP έκρινε ότι το ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης που προκύπτει για την τελική μερική AUC σε κατάσταση σίτισης (παρά τη σημειακή εκτίμηση κοντά στη μονάδα) μετά από τις 6 ώρες δικαιολογήθηκε επαρκώς βάσει της μεγάλης μεταβλητότητας που οφείλεται σε πολύ χαμηλές, σχεδόν αρχικές συγκεντρώσεις στο πλαίσιο ενός μικρού μεγέθους δείγματος (N=24) στην εκ των υστέρων ανάλυση της μελέτης σίτισης.

Συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη τις συνήεις φαρμακοκινητικές παραμέτρους (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ και C_{max}), τις αρχικές μερικές AUC, καθώς και την οπτική ομοιότητα των προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα υπό όλες τις συνθήκες, η CHMP έκρινε αποδεκτή την αιτιολόγηση του αιτούντος. Ως εκ τούτου, η βιοϊσοδυναμία μεταξύ των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης 2 mg της υπό δοκιμή μελατονίνης και των δισκίων παρατεταμένης αποδέσμευσης Circadin 2 mg θεωρείται επαρκώς τεκμηριωμένη.

Λόγοι για τη διατύπωση της γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των στοιχείων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον σοβαρό δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή ήταν της άποψης ότι τα υποβληθέντα δεδομένα για τις συνήθεις φαρμακοκινητικές παραμέτρους (AUC_{0-t} , AUC_{inf} και C_{max}), τις αρχικές μερικές AUC, καθώς και την ομοιότητα των προφίλ συγκέντρωσης-χρόνου στο πλάσμα υπό συνθήκες νηστείας και σίτισης, αποδεικνύουν επαρκώς τη βιοϊσοδυναμία.
- Ως εκ τούτου, η επιτροπή έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα επαρκούν για την τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας μεταξύ του Melatomed και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και του φαρμάκου αναφοράς.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Melatomed και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του, 2 mg, δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι ευνοϊκή και, ως εκ τούτου, συνιστά τη χορήγηση της/των άδειας/-ών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο παράρτημα I της γνώμης της CHMP. Οι πληροφορίες προϊόντος παραμένουν σύμφωνα με την τελική έκδοση που καταρτίστηκε κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.