

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Melatoniini on endogeeninen neurohormoni, jolla on keskeinen rooli vuorokausirytmien ja uni-valvetrytmien säätelyssä. Hakija on jättänyt direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 1 kohdan mukaisen hakemuksen, joka koskee Melatomed-depottabletteja, 2 mg (ja sen muita kauppanimiä). Viitevalmiste Circadin, 2 mg depottabletti (Neurim Pharmaceuticals), hyväksyttiin EU:ssa ensimmäisen kerran vuonna 2007. Ehdotettu käyttöaihe on primaarisen unettomuuden lyhytaikainen hoito. Valmiste otetaan illalla noin 1–2 tuntia ennen nukkumaanmenoa ravinnon saamisen jälkeen.

Tämän rinnakkaislääkehakemuksen tueksi sekä Melatomedin ja viitevalmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi hakija toimitti kolme biologista samanarvoisuutta koskevaa tutkimusta, jotka käsittivät kaksi kerta-annostutkimusta otettuna tyhjään mahaan ja ravinnon saamisen jälkeen. Kaikki pivotaalitutkimukset tehtiin ennen säädellysti vapauttavien lääkemuotojen farmakokineettistä ja kliinistä arviointia koskevan ohjeen EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1, jäljempänä 'MR-ohje', voimaantuloa. Ohjeen mukaisesti biologinen samanarvoisuus olisi osoitettava myös muille parametreille, jotka kuvaavat plasmapitoisuuden ja aikakäyrän muotoa kerta-annostutkimuksissa paaston ja ravinnon saamisen jälkeen, kuten osittaisilla AUC-arvoilla. Esimerkkejä osittaisesta AUC-arvosta ovat varhainen osittainen AUC-arvo (0 – cut-off t) ja loppuvaiheen osittainen AUC-arvo (cut-off t – t last) erotettuna ennalta määritetyllä raja-arvon aikapisteellä.

Tämän hakemuksen toimittamisen jälkeen syyskuussa 2025 julkaistiin luonnos 2 mg:n melatoniinidepottabletteja koskeviksi valmistekohtaisiksi biologisen samanarvoisuuden ohjeiksi (PSBGL). Niissä täsmennetään raja-arvot varhaisille ja loppuvaiheen osittaisille AUC-arvoille 3 tunnin paastotilassa ja hyväksytään myöhemmät aikapisteet ravinnon saamisen jälkeen. Tässä ohjelunonnoksessa otetaan huomioon viimeaikaiset säätelynäkymät 2 mg melatoniinin depottablettien biologisen samanarvoisuuden osoittamisesta, ja se on avoin julkista kuulemistä varten 31. joulukuuta 2025 saakka. Näin ollen sitä ei ole vielä hyväksytty.

Ennalta määritellyn ensisijaisen parametrin (AUC_{0-t} ja C_{max}) biologinen samanarvoisuus osoitettiin kerta-annostutkimuksissa paaston ja ravinnon saamisen jälkeisen tilan yhteydessä. Koska MR-ohje on kuitenkin pantu täytäntöön vasta hakijan tekemien tutkimusten jälkeen, osittaisia AUC-arvoja ei ole sisällytetty ensisijaisina farmakokineettisinä parametreina kerta-annostutkimuksiin. Näin ollen hakija teki osittaisten AUC-arvojen jälkianalyysin paastotilasta ja ravinnon saamisen jälkeisestä tilasta tehtäviä tutkimuksia varten, mukaan lukien raja-arvot 3 h paastotilassa ja 3,5 h ravinnon saamisen jälkeen, ottaen huomioon myös biologisen samanarvoisuuden ohjeiden luonnoksessa esitetyt näkemykset.

Post hoc -analyysissa biologinen samanarvoisuus osoitettiin paastossa tehtyä kerta-annostutkimusta varten arvoille AUC_{0-3h} ja AUC_{3h-t} . Biologisen samanarvoisuuden kriteerit eivät kuitenkaan täyttyneet kerta-annostutkimuksen loppuvaiheen osittaisen AUC-arvon $_{3,5-24h}$ osalta ravinnon saamisen jälkeisessä tilassa. Luottamusväli oli suuri (90 % CI 74,27–119,54 %), kun biologisen samanarvoisuuden hyväksyminen edellyttäisi 80–125 prosenttia.

Viitejäsenvaltio katsoi, että hakija oli perustellut asiaa riittävästi ja että biologinen samanarvoisuus voidaan katsoa osoitetuksi. Asianomaisena jäsenvaltiona Ruotsi kuitenkin totesi, että biologista samanarvoisuutta ei ollut osoitettu kaikkien MR-ohjeisiin sisältyvien vaadittujen parametrien osalta. Ruotsi piti tätä mahdollisena vakavana kansanterveydellisenä riskinä eikä pitänyt hakemusta hyväksyttävänä. Lopputulos oli, että

CMDh:n menettelyssä ei päästy sopimukseen, ja asia siirrettiin komitealle.

Tiivistelmä ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean tieteellisestä arvioinnista

Lääkevalmistekomitealta kysyttiin, voitaisiinko geneeristä lääkevalmistetta pitää biologisesti samanarvoisena viitevalmisteseen nähden, koska biologista samanarvoisuutta ei ollut osoitettu

loppuvaiheen osittaiselle AUC-arvolle (3,5–24 h) kerta-annostutkimuksessa ravinnon saamisen jälkeisessä tilassa.

Lääkevalmistekomitea totesi, että MR-ohjeissa pyydetään perustelemaan farmakokineettisen profiilin ja ennalta määritellyn tutkimussuunnitelman perusteella aikapiste osittaisen AUC-arvon katkaisulle. Koska tutkimukset tehtiin ennen MR-ohjeiden julkaisemista, tässä nimenomaisessa tapauksessa osittaisten AUC-arvojen eri raja-arvot valittiin jälkikäteen. Raja-arvot 3 h (paastotilassa) ja 3,5 h (ravinnon saamisen jälkeen) valittiin siten, että kokonaisaltistus voitiin jakaa kahteen yhtä suureen osittaiseen AUC-arvoon. Lisäksi 6, 7, 12 ja 14 tunnin raja-arvoja käytettiin kuvaamaan endogeeniseen melatoniiniin liittyvää tyypillistä unen kestoa ja vuorokausirytmisiä sekä aikaa, jonka merkittävän melatoniinipitoisuuden odotetaan kestävän. Lisäksi näillä raja-arvoilla vältettiin myöhäisen vaiheen intervaleja, joissa pitoisuudet ovat lähellä kvantifioinnin alarajaa, ja testi- ja vertailusuhteiden vaihtelu on huomattavasti suurentunut ja epäinformatiivista.

Komitea katsoi, että osittaisten AUC-arvojen raja-arvot varmistivat plasmapitoisuuden ja aikakäyrän muodon tarkan kuvauksen, ja hyväksyi vastaavien osittaisten AUC-arvojen laskemisen jälkikäteen.

Komitea totesi, että koostumuserojen havaitsemiseksi paastotila oli herkin ja että biologinen samanarvoisuus osoitettiin vakuuttavasti paastotilassa kaikille ennakoon ja jälkikäteen määritetyille parametreille. Lisäksi varhaiset osittaiset AUC-arvot (0–3,5; 0–6, 0–12 h) täyttivät yhdenmukaisesti tavanomaiset hyväksymiskriteerit sekä paastotilassa että ravinnon saamisen jälkeen. Lisäksi plasmapitoisuus-aikaprofiilien visuaalinen samankaltaisuus kaikissa olosuhteissa on kiistaton.

Komitea katsoi, että myöhäisen osittaisen AUC-arvon suurta luottamusväliä ravinnon saamisen jälkeisessä tilassa (huolimatta piste-estimaatista, joka on lähellä yhtä) 6 tuntia ylittävältä ajalta perusteli riittävästi suuri vaihtelu, joka johtui hyvin alhaisista, lähes perustason pitoisuuksista kontekstissa, jossa otos on pieni (N=24) post hoc -analyysille ravinnon saamisen jälkeen.

Kun otetaan huomioon tavanomaiset farmakokineettiset parametrit (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max}), varhaiset osittaiset AUC-arvot sekä plasmapitoisuus-aikaprofiilien visuaalinen samankaltaisuus kaikissa olosuhteissa, komitea piti hakijan perusteluja hyväksyttävänä. Siten biologinen samanarvoisuus tarkasteltujen 2 mg:n melatoniinidepottablettien ja 2 mg:n Circadin-tablettien välillä on osoitettu riittävästi.

Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä käsittelevän komitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea harkitsi direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista lausuntopyyntöä.
- Komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia tietoja, jotka liittyivät esitettyihin vastalauseisiin mahdollisesta vakavasta kansanterveydellisestä riskistä.
- Komitea katsoi, että tavanomaisista farmakokineettisistä muuttujista (AUC_{0-t} , AUC_{inf} ja C_{max}) toimitetut tiedot, varhaiset osittaiset AUC-arvot sekä plasmapitoisuus-aikaprofiilien samankaltaisuus paastossa ja ravinnon saamisen jälkeisessä tilassa osoittavat riittävästi biologisen samanarvoisuuden.
- Näin ollen komitea katsoi, että toimitetut tiedot ovat riittävät osoittamaan Melatomedin ja sen muiden kauppanimien ja viitevalmisteen biologisen samanarvoisuuden.

Näin ollen komitea katsoo, että Melatomedin ja sen muiden kauppanimien (2 mg, depottabletit) hyöty-riskisuhde on suotuisa, ja suosittelee siten myyntiluvan (myyntilupien) myöntämistä komitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmistelille. Valmistetiedot säilytetään koordinoitintiryhmän menettelyn aikana muodostetun lopullisen version mukaisina, kuten on mainittu komitean lausunnon liitteessä III.

