

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A melatonin egy endogén neurohormon, amely kulcsszerepet játszik a cirkadián ritmus és az alvás-ébrenlét ciklus szabályozásában. A kérelmező a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése alapján kérelmet nyújtott be a Melatomed 2 mg retard tablettákra (és kapcsolódó nevekre) vonatkozóan. A referencia-készítményt, a Circadin 2 mg retard tablettát (Neurim Pharmaceuticals) először 2007-ben engedélyezték az EU-ban. A javasolt javallat a primer álmatlanság rövid távú kezelése, amely szerint a gyógyszert este, körülbelül 1-2 órával a lefekvés előtt és étkezés után kell bevenni.

Ennek a generikus kérelemnek az alátámasztására, valamint a Melatomed és a referenciakészítmény biológiai egyenértékűségének igazolására a kérelmező három bioekvivalencia-vizsgálatot nyújtott be, köztük két egyszeri dózisú vizsgálatot éhomi és étkezés utáni állapotban. Az összes kulcsfontosságú vizsgálatot a módosított hatóanyag-leadású gyógyszerformák farmakokinetikai és klinikai értékeléséről szóló EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 iránymutatás (a továbbiakban: MR iránymutatás) hatálybalépése előtt végezték. Ennek az iránymutatásnak megfelelően a bioekvivalenciát az egyszeri dózisú vizsgálatokban, éhomi és étkezés utáni állapotban a plazmakoncentráció alakját az időgörbe függvényében ábrázoló további paraméterek, például a részleges AUC-k tekintetében is igazolni kell. A részleges AUC-ra példa a korai részleges AUC (0 – cut-off t) és a közelítő részleges AUC (cut-off t – t last), amelyeket egy előre meghatározott cut-off időpont választ el egymástól.

2025 szeptemberében, e kérelem benyújtását követően közzétették a melatonin 2 mg meghosszabbított hatóanyag-leadású tablettákra vonatkozó termékspecifikus biológiai egyenértékűségi iránymutatás (PSBGL) tervezetét, amely meghatározza a korai és a végső részleges AUC-k küszöbértékét, azaz éhgyomri állapotok esetén 3 órát, és későbbi időpontokat fogad el az étkezés utáni állapotokra vonatkozóan. Ez az iránymutatás-tervezet a melatonin 2 mg retard tablettá biológiai egyenértékűségének bizonyításával kapcsolatos közelmúltbeli szabályozási kilátásokat tükrözi, és 2025. december 31-ig nyilvános konzultáció tárgyát képezi. Ezért egyelőre még nem fogadták el.

Az előre meghatározott elsődleges paraméter (AUC_{0-t} és C_{max}) biológiai egyenértékűségét igazolták az egyszeri dózisú vizsgálatokban éhomi és étkezés utáni állapotban. Mivel azonban az MR iránymutatást csak a kérelmező vizsgálatainak elvégzése után vezették be, a részleges AUC értékeket nem vették figyelembe elsődleges farmakokinetikai paraméterként az egyszeri dózisú vizsgálatokban. Ennek következtében a kérelmező elvégezte az éhomi és étkezés utáni állapotban lévő vizsgálatok részleges AUC-értékeinek post hoc elemzését, beleértve az éhomi állapotban 3 óra, az étkezés után 3,5 óra határértéket is, valamint az étkezést követő vizsgálatnál 3,5 óra határértéket is, figyelembe véve a PSBGL tervezetben kifejtett véleményeket is.

A post hoc elemzésben egyszeri dózisú éhomi vizsgálat esetén igazolták az AUC_{0-3h} és az AUC_{3h-t} bioekvivalenciát. Ugyanakkor a biológiai egyenértékűség kritériumai nem teljesültek az egyszeri dózisú vizsgálat terminális részleges $AUC_{3,5-24h}$ esetében étkezés utáni állapotban, ami széles konfidenciaintervallumot mutatott (90% CI 74,27-119,54%), míg a biológiai egyenértékűség elfogadási kritériumai a 80-125%-on belül lennének.

A referencia-tagállam úgy vélte, hogy ezt a kérelmező megfelelően indokolta, és a biológiai egyenértékűség igazoltnak tekinthető. Svédország mint érintett tagállam azonban arra a következtetésre jutott, hogy a biológiai egyenértékűséget nem igazolták az MR-iránymutatásban szereplő valamennyi előírt paraméter tekintetében. Svédország úgy ítélte meg, hogy ez potenciális súlyos közegészségügyi kockázatot jelent, ezért azon a véleményen volt, hogy a kérelem nem fogadható el. Összességében,

a CMDh-eljárás során nem sikerült megállapodásra jutni, és ezt a kérdést a CHMP elé terjesztették.

A CHMP tudományos értékelésének átfogó összegzése

A CHMP-t arról kérdezték, hogy a generikus gyógyszer biológiailag egyenértékűnek tekinthető-e a referencia-gyógyszerrel, tekintettel arra, hogy a biológiai egyenértékűséget nem igazolták a végső részleges AUC (3,5–24h) esetében az egyadagos vizsgálatban fedett körülmények között.

A CHMP megjegyezte, hogy az MR iránymutatás azt írja elő, hogy a részleges AUC mondásához szükséges időpontot a farmakokinetikai profil alapján indokolni kell, és azt a vizsgálati tervben előre meg kell határozni. Ebben a konkrét esetben, mivel a vizsgálatokat az MR-iránymutatás közzététele előtt végezték el, a részleges AUC-kra vonatkozóan különböző küszöbértékeket választottak ki utólagosan. A 3 órás (éhomi állapot esetében) és a 3,5 órás (étkezést utáni állapot esetében) határpontokat úgy választották ki, hogy a teljes expozíciót két egyenlő részleges AUC értékre lehessen osztani. Emellett 6, 7, 12 és 14 órás határpontokat alkalmaztak, hogy tükrözzék az alvás tipikus időtartamát és az endogén melatonin cirkadián ritmusát, valamint azt az időtartamot, amelyre a releváns melatonin-koncentrációk várhatók. Ezenfelül ezek a határértékek elkerülték a késői fázisú intervallumokat, amelyek a számszerűsítés alsó határértékéhez közeli koncentrációkat mutatnak, és amelyek esetében a vizsgálati/referenciaarányok változékonysága jelentősen megnőtt és nem informatív.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a részleges AUC-k küszöbértékei biztosítják a plazmakoncentráció formájának az időgörbéhez viszonyított megbízható jellemzését, és elfogadta a megfelelő részleges AUC-k utólagos kiszámítását.

A CHMP megjegyezte, hogy az éhomi állapot volt a legérzékenyebb állapot a gyógyszerformák közötti különbségek kimutatásához, és hogy a BE egyértelműen mutatkozott az éhomi állapotban minden előre meghatározott és post-hoc paraméter esetében. Továbbá a korai részleges AUC-k (0–3,5; 0–6; 0–12 óra) következetesen teljesítik a standard elfogadási kritériumokat éhomi és étkezés utáni állapotban egyaránt. Ezenkívül a plazmakoncentráció-idő profilok vizuális hasonlósága valamennyi állapot esetében megkérdőjelezhetetlen.

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a 6 órát meghaladó, az étkezés utáni állapotban a késői részleges AUC-ra vonatkozó széles konfidencia-intervallumot (a pontbecslés szerint az egységhez közel) kellően indokolta a nagyon alacsony, a kiindulási értékhez közeli koncentrációk által vezérelt nagy változékonyság a étkezés után végzett vizsgálat utólagos elemzéséhez szükséges kis mintamérettel (N=24) összefüggésben.

Összességében, figyelembe véve a szokásos farmakokinetikai paramétereket (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ és C_{max}), a korai részleges AUC-kat, valamint a plazmakoncentráció-idő profilok vizuális hasonlóságát minden körülmények között, a CHMP elfogadhatónak ítélte a kérelmező indokolását. Ezért a vizsgálati melatonin 2 mg retard tabletta és a Circadin 2 mg retard tabletta közötti biológiai egyenértékűség kellően bizonyítottnak tekinthető.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 29. cikkének (4) bekezdése szerinti betérjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatra vonatkozó kifogásokkal kapcsolatban a kérelmező által benyújtott adatok összességét.
- A bizottság azon a véleményen volt, hogy a szokásos farmakokinetikai paraméterekre (AUC_{0-t} , AUC_{inf} és C_{max}), a korai részleges AUC-kre, valamint az éhomi és étkezés utáni állapotban lévő plazmakoncentráció-idő profilok hasonlóságára vonatkozóan benyújtott adatok megfelelően igazolják a biológiai egyenértékűséget.

- A bizottság ezért úgy ítélte meg, hogy a benyújtott adatok elegendőek a Melatomed és kapcsolódó nevek, valamint a referencia-gyógyszer közötti biológiai egyenértékűség bizonyítására.

Következésképpen a bizottság úgy véli, hogy a Melatomed és kapcsolódó nevek, 2 mg, retard tabletta előny-kockázat profilja kedvező, és ezért javasolja a CHMP véleményének I. mellékletében említett gyógyszerek forgalombahozatali engedélyének/engedélyeinek megadását. A kísérőiratok nem változnak a CHMP véleményének III. mellékletében említett, a koordinációs csoport eljárása során kialakított végleges verzióhoz képest.