

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Melatonine is een endogeen neurohormoon dat een belangrijke rol speelt bij de regulering van het circadiaanse ritme en de slaap-waakcyclus. De aanvrager heeft uit hoofde van artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG een aanvraag ingediend voor Melatomed 2 mg, tabletten met verlengde afgifte (en verwante namen). Het referentiemiddel Circadin 2 mg, tabletten met verlengde afgifte (Neurim Pharmaceuticals) werd in 2007 voor het eerst in de EU goedgekeurd. De voorgestelde indicatie is kortdurende behandeling van primaire slapeloosheid, in de avond in te nemen, ongeveer 1 tot 2 uur vóór bedtijd en ná een maaltijd.

Ter ondersteuning van deze generieke aanvraag en om de bio-equivalentie van Melatomed met het referentiemiddel aan te tonen, heeft de aanvrager drie onderzoeken naar bio-equivalentie ingediend, waaronder twee studies met een enkelvoudige dosis in nuchtere en gevoede toestand. Alle hoofdstudies werden uitgevoerd vóór de inwerkingtreding van het richtsnoer inzake de farmacokinetische en klinische beoordeling van doseringsvormen met gereguleerde afgifte EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (hierna “het MR-richtsnoer” genoemd). In overeenstemming met dit richtsnoer moet bio-equivalentie worden aangetoond voor aanvullende parameters die de vorm van de plasmaconcentratiecurve ten opzichte van de tijdcurve weergeven in de studies met een enkelvoudige dosis in nuchtere en gevoede toestand, zoals partiële AUC's. Voorbeelden van partiële AUC worden gegeven als een vroege partiële AUC (0 – cut-off t) en een terminale partiële AUC (cut-off t – t last), gescheiden door een vooraf bepaald afkappunt.

In september 2025, na de indiening van deze aanvraag, is een ontwerp van productspecifieke bio-equivalentierichtsnoeren (PSBGL) voor melatonine 2 mg, tabletten met verlengde afgifte gepubliceerd, waarin de ondergrens voor de partiële AUC's voor vroege en terminale toediening is gespecificeerd, d.w.z. 3 uur voor de nuchtere toestand, waarbij latere tijdstippen voor de gevoede toestand worden aanvaard. Dit ontwerprichtsnoer weerspiegelt recente regelgevingsperspectieven voor het aantonen van bio-equivalentie voor melatonine 2 mg, tabletten met verlengde afgifte en staat open voor openbare raadpleging tot en met 31 december 2025. Het is derhalve nog niet aangenomen.

In de studies met enkelvoudige doses in nuchtere en gevoede toestand werd bio-equivalentie van de vooraf gedefinieerde primaire parameter (AUC_{0-t} en C_{max}) aangetoond. Aangezien het MR-richtsnoer echter pas werd toegepast nadat de onderzoeken van de aanvrager waren uitgevoerd, werden de partiële AUC's niet als primaire farmacokinetische parameters opgenomen in de studies met enkelvoudige doses. Bijgevolg heeft de aanvrager een post-hocanalyse uitgevoerd van partiële AUC's voor de studies in nuchtere en gevoede toestand, met inbegrip van een afkappunt van 3 uur voor de studie in nuchtere toestand en 3,5 uur voor de studie in gevoede toestand, waarbij ook rekening is gehouden met de standpunten in het ontwerp van de PSBGL.

In de post-hocanalyse werd bio-equivalentie aangetoond voor de AUC_{0-3u} en AUC_{3u-t} voor de studie met enkelvoudige dosis in nuchtere toestand. Aan de criteria voor bio-equivalentie werd echter niet voldaan voor de terminale partiële $AUC_{3,5-24u}$ van de studie met enkelvoudige dosis in gevoede toestand, die een breed betrouwbaarheidsinterval liet zien (90 % BI 74,27-119,54 %) terwijl de aanvaardingscriteria voor bio-equivalentie binnen 80-125 % zouden liggen.

De rapporterende lidstaat was van oordeel dat dit door de aanvrager voldoende was gerechtvaardigd en dat de bio-equivalentie als aangetoond kon worden beschouwd. Zweden, als betrokken lidstaat, concludeerde echter dat de bio-equivalentie niet was aangetoond voor alle vereiste parameters die in het MRR-richtsnoer zijn opgenomen. Zweden beschouwde dit als een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid en was daarom van mening dat de aanvraag niet kon worden goedgekeurd. In het algemeen, kon tijdens

de CMD(h)-procedure geen overeenstemming worden bereikt en deze kwestie werd voorgelegd aan het CHMP.

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Het CHMP werd gevraagd of het generieke geneesmiddel als bio-equivalent aan het referentiegeneesmiddel kon worden beschouwd, aangezien er geen bio-equivalentie was aangetoond voor de partiële terminale AUC (3,5-24 uur) in de studie met enkelvoudige dosis in gevoede toestand.

Het CHMP merkte op dat in het MR-richtsnoer wordt vereist dat het tijdstip voor het afkappen van de partiële AUC wordt gerechtvaardigd op basis van het PK-profiel en zoals vooraf gespecificeerd in het onderzoeksprotocol. In dit specifieke geval werden, aangezien de studies werden uitgevoerd voordat het MR-richtsnoer werd gepubliceerd, post-hoc verschillende grenswaarden voor de partiële AUC's geselecteerd. De afkappunten van 3 uur (voor nuchtere toestand) en 3,5 uur (voor gevoede toestand) werden geselecteerd zodat de totale blootstelling kon worden verdeeld in 2 gelijke partiële AUC's. Daarnaast werden afkappunten van 6, 7, 12 en 14 uur gebruikt om de typische slaapduur en het circadiaanse ritme van endogene melatonine weer te geven, alsook de duur waarvoor relevante melatonineconcentraties worden verwacht. Bovendien werden door deze afkappunten intervallen in de late fase vermeden die concentraties vertonen die dicht bij de ondergrens van de kwantificering liggen, waarvoor de variabiliteit van de test-/referentieratio's aanzienlijk is opgedreven en niet-informatief is.

Het CHMP was van oordeel dat de afkappunten voor partiële AUC's een robuuste karakterisering van de vorm van de plasmaconcentratie ten opzichte van de tijdcurve garandeerden en aanvaardde de berekening van de overeenkomstige partiële AUC's post-hoc.

Het CHMP merkte op dat nuchtere toestand de meest gevoelige voorwaarde was om verschillen in formulering op te sporen, en dat BE overtuigend was aangetoond in nuchtere toestand voor alle vooraf gespecificeerde en post-hocparameters. Verder voldeden de vroege partiële AUC's (0-3,5; 0-6, 0-12 uur) consequent aan de standaard acceptatiecriteria in zowel nuchtere als gevoede toestand. Bovendien wordt de visuele overeenstemming van de plasmaconcentratie-tijdprofielen bij alle aandoeningen niet in twijfel getrokken.

Het CHMP was van oordeel dat het brede betrouwbaarheidsinterval voor de late partiële AUC in gevoede toestand (ondanks een puntschatting die dicht bij de eenheid ligt) na 6 uur voldoende gerechtvaardigd was door hoge variabiliteit als gevolg van zeer lage concentraties dicht bij baseline in de context van een kleine steekproefomvang (N=24) voor de post-hocanalyse in de studie in gevoede toestand.

Over het geheel genomen, rekening houdend met de gebruikelijke farmacokinetische parameters (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ en C_{max}), de vroege partiële AUC's en de visuele overeenstemming van de plasmaconcentratie-tijdprofielen onder alle omstandigheden, achtte het CHMP de rechtvaardiging van de aanvrager aanvaardbaar. Daarom wordt de bio-equivalentie tussen de testmelatoninetabletten met verlengde afgifte van 2 mg en Circadin 2 mg tabletten met verlengde afgifte geacht voldoende te zijn aangetoond.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de overeenkomstig artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG aan hem voorgelegde aangelegenheid bestudeerd.
- Het Comité heeft alle door de aanvrager ingediende gegevens in verband met de aangevoerde bezwaren in verband met een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid afgewogen.
- Het Comité was van mening dat de verstrekte gegevens voor de gebruikelijke farmacokinetische parameters (AUC_{0-t} , AUC_{inf} en C_{max}), de vroege partiële AUC's en de vergelijkbaarheid van

plasmaconcentratie-tijdprofielen in nuchtere en gevoede toestand voldoende bio-equivalentie aantonen.

- Het Comité was daarom van oordeel dat de verstrekte gegevens toereikend zijn om de bio-equivalentie tussen Melatomed en verwante namen en het referentiegeneesmiddel aan te tonen.

Het Comité is derhalve van mening dat de baten-risicoverhouding van Melatomed en verwante namen, 2 mg tabletten met verlengde afgifte gunstig is en beveelt daarom aan een vergunning(en) voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het advies van het CHMP genoemde geneesmiddelen te verlenen. De productinformatie blijft ongewijzigd ten opzichte van de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep, zoals vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.