

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Melatonina jest neurohormonem endogennym, który odgrywa kluczową rolę w regulacji rytmów okołodobowych i cyklu sen-czuwanie. Wnioskodawca złożył wniosek na mocy art. 10 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE dotyczący produktu Melatomed 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (i nazw produktów związanych). Produkt referencyjny Circadin 2 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (Neurim Pharmaceuticals), został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu w UE w 2007 r. Proponowanym wskazaniem jest krótkotrwałe leczenie pierwotnej bezsenności; do przyjmowania wieczorem, około 1-2 godziny przed snem, po posiłku.

Na poparcie tego wniosku o dopuszczenie do obrotu leku generycznego i wykazania biorównoważności produktu Melatomed z produktem referencyjnym wnioskodawca przedstawił trzy badania biorównoważności, w tym dwa badania z pojedynczą dawką przeprowadzone na czczo i po posiłku. Wszystkie badania kluczowe przeprowadzono przed wejściem w życie wytycznych dotyczących oceny farmakokinetycznej i klinicznej postaci farmaceutycznych o zmodyfikowanym uwalnianiu EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (zwanymi dalej „wytycznymi ZU”). Zgodnie z tymi wytycznymi należy wykazać biorównoważność dla dodatkowych parametrów odzwierciedlających przebieg krzywej stężenia w osoczu w porównaniu z krzywą czasową w badaniach z pojedynczą dawką przeprowadzonych na czczo i po posiłku, takich jak częściowe wartości AUC. Przykłady częściowych wartości AUC podaje się jako wczesne częściowe wartości AUC (0 – punkt odcięcia t) i końcowe częściowe wartości AUC (punkt odcięcia t – t ostatnie), oddzielone z góry określonym punktem czasowym odcięcia.

We wrześniu 2025 r., po złożeniu wspomnianego wniosku, opublikowano projekt wytycznych dotyczących biorównoważności specyficznej dla produktu (ang. *product specific bioequivalence guideline*, PSBGL) w odniesieniu do melatoniny w tabletkach 2 mg o przedłużonym uwalnianiu, w których określono punkt odcięcia dla wczesnych i końcowych częściowych wartości AUC, tj. 3 godziny w przypadku przyjmowania na czczo, z uwzględnieniem późniejszych punktów czasowych w przypadku przyjmowania po posiłku. Projekt ten odzwierciedla najnowsze perspektywy regulacyjne dotyczące wykazania biorównoważności melatoniny 2 mg w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu i jest otwarty do konsultacji publicznych do dnia 31 grudnia 2025 r. Nie został on zatem jeszcze przyjęty.

Biorównoważność wstępnie zdefiniowanego pierwszorzędowego parametru (wartości AUC_{0-t} i C_{max}) wykazano w badaniach z pojedynczą dawką przeprowadzonych na czczo i po posiłku. Ponieważ jednak wytyczne ZU zostały wdrożone dopiero po przeprowadzeniu badań przez wnioskodawcę, częściowe wartości AUC nie zostały uwzględnione jako pierwszorzędowe parametry farmakokinetyczne w badaniach z pojedynczą dawką. Wnioskodawca dokonał zatem analizy post-hoc częściowych wartości AUC dla badań przeprowadzonych na czczo i po posiłku, stosując punkt odcięcia 3 godzin dla badania przeprowadzonego na czczo i 3,5 godzin dla badania przeprowadzonego po posiłku, biorąc również pod uwagę opinie wyrażone w projekcie PSBGL.

W analizie post-hoc wykazano biorównoważność dla wartości AUC_{0-3h} i AUC_{3h-t} w przypadku badania z pojedynczą dawką przeprowadzonego na czczo. Kryteria biorównoważności nie zostały jednak spełnione w przypadku końcowej częściowej wartości $AUC_{3,5-24h}$ w badaniu z pojedynczą dawką przeprowadzonym po posiłku, w którym wykazano szeroki przedział ufności (90% CI 74,27-119,54%), podczas gdy kryteria akceptacji dla biorównoważności mieściłyby się w zakresie 80-125%.

Referencyjne państwo członkowskie uznało, że zostało to odpowiednio uzasadnione przez wnioskodawcę i że biorównoważność można uznać za wykazaną. Szwecja, jako zainteresowane państwo członkowskie, stwierdziła jednak, że nie wykazano biorównoważności w odniesieniu do wszystkich wymaganych parametrów zawartych w wytycznych ZU. Szwecja uznała, że stanowi to potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego, w związku z czym uznała, że wniosek nie kwalifikuje się do zatwierdzenia. Ogółem w trakcie

procedury CMDh nie osiągnięto porozumienia i kwestia ta została przekazana do CHMP.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

CHMP został poproszony o ocenę, czy generyczny produkt leczniczy można uznać za biorównoważny w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę, że nie wykazano biorównoważności w przypadku końcowej częściowej wartości AUC (3,5–24 h) w badaniu z pojedynczą dawką przeprowadzonym po posiłku.

CHMP zauważył, że w wytycznych ZU wymaga się, aby punkt czasowy na skrócenie częściowej wartości AUC, był uzasadniony na podstawie profilu farmakokinetycznego i wstępnie określony w protokole badania. W tym konkretnym przypadku, ponieważ badania przeprowadzono przed publikacją wytycznych ZU, na zasadzie post-hoc wybrano różne punkty odcięcia dla częściowych wartości AUC. Punkty odcięcia 3 godzin (dla stanu na czczo) i 3,5 godzin (dla stanu po posiłku) wybrano, tak aby całkowitą ekspozycję można było podzielić na dwie równe częściowe wartości AUC. Ponadto zastosowano punkty odcięcia wynoszące 6, 7, 12 i 14 godzin, aby odzwierciedlić typowy czas snu i rytm dobowy endogennej melatoniny, a także czas, w którym oczekuje się odpowiednich stężeń melatoniny. Ponadto zastosowanie tych punktów odcięcia pozwoliło uniknąć przedziałów fazy późnej, w których stężenia są bliskie dolnej granicy oznaczalności, w przypadku której zmienność stosunków wartości preparatu badanego do referencyjnego jest znacznie zawyżona i mało miarodajna.

CHMP uznał, że punkty odcięcia dla częściowych wartości AUC zapewniają solidną charakterystykę przebiegu krzywej stężenia w osoczu w stosunku do krzywej czasowej, i zaakceptował obliczenie odpowiednich częściowych wartości AUC post-hoc.

CHMP zauważył, że stan na czczo jest najbardziej wrażliwym warunkiem wykrywania różnic w postaci użytkowej oraz że biorównoważność została ostatecznie wykazana w stanie na czczo w odniesieniu do wszystkich parametrów określonych a priori i parametrów post-hoc. Co więcej, wczesne częściowe wartości AUC (0–3,5; 0–6, 0–12 godzin) konsekwentnie spełniały standardowe kryteria akceptacji zarówno w przypadku przyjmowania leku na czczo, jak i po posiłku. Ponadto nie ma wątpliwości co do wizualnego podobieństwa profili stężenia w osoczu w czasie we wszystkich stanach.

CHMP uznał, że szeroki przedział ufności dla późnej częściowej wartości AUC w stanie po posiłku (pomimo estymacji punktowej bliskiej jedności) powyżej 6 godzin jest wystarczająco uzasadniony wysoką zmiennością spowodowaną bardzo niskimi, bliskimi wartości wyjściowej stężeniami w kontekście małej wielkości próby (N=24) dla analizy post hoc w badaniu przeprowadzanym po posiłku.

Ogółem biorąc pod uwagę standardowe parametry farmakokinetyczne (wartości AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ i C_{max}), wczesne częściowe wartości AUC, a także wizualne podobieństwo profili stężenia w osoczu w czasie we wszystkich stanach, CHMP uznał uzasadnienie wnioskodawcy za akceptowalne. W związku z tym biorównoważność między badanymi tabletkami z melatoniną 2 mg o przedłużonym uwalnianiu a lekiem Circadin 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu uznaje się za wykazaną w wystarczającym stopniu.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył procedurę przekazania sprawy do wyjaśnienia na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę w związku z zastrzeżeniami podniesionymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego;
- Komitet był zdania, że przedstawione dane dotyczące standardowych parametrów farmakokinetycznych (wartości AUC_{0-t} , AUC_{inf} i C_{max}), wczesnych częściowych wartości AUC, a także

podobieństwo profili stężenia w osoczu w czasie w stanie na czczo i po posiłku odpowiednio wykazują biorównoważność.

- Komitet uznał zatem, że dostarczone dane są wystarczające do wykazania biorównoważności między lekiem Melatomed i nazwami powiązanymi a referencyjnym produktem leczniczym.

W związku z tym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Melatomed i nazw produktów związanych w dawce 2 mg w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu jest pozytywny, i w związku z tym zaleca udzielenie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych, o których mowa w załączniku I do opinii CHMP. Druk informacyjny pozostaje zgodny z wersją końcową ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, opisaną w załączniku III do opinii CHMP.