

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Melatonín je endogénny neurohormón, ktorý zohráva kľúčovú úlohu pri riadení cirkadiánnych rytmov a cyklu spánku a bdlosti. Žiadateľ predložil žiadosť podľa článku 10 ods. 1 smernice 2001/83/ES pre liek Melatomed 2 mg, tablety s predĺženým uvoľňovaním (a súvisiace názvy). Referenčný liek Circadin, 2 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním (Neurim Pharmaceuticals) bol prvýkrát povolený v EÚ v roku 2007. Navrhovanou indikáciou je krátkodobá liečba primárnej nespavosti, pričom liek sa má užívať večer, približne 1 až 2 hodiny pred spaním a po jedle.

Na podporu žiadosti pre tento generický liek a preukázanie biologickej rovnocennosti medzi liekom Melatomed a referenčného lieku žiadateľ predložil tri štúdie biologickej rovnocennosti vrátane dvoch štúdií s jednorazovou dávkou, v ktorých sa liek podával nalačno alebo po jedle. Všetky pivotné štúdie sa uskutočnili pred nadobudnutím účinnosti Usmernenia k farmakokinetickému a klinickému hodnoteniu liekových foriem s modifikovaným uvoľňovaním (Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms), EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (ďalej len „usmernenie k liekovým formám s modifikovaným uvoľňovaním“). V súlade s týmto usmernením sa má preukázať biologická rovnocennosť pre ďalšie parametre, ako sú napr. parciálne plochy pod krivkou (AUC), ktoré reprezentujú graf plazmatickej koncentrácie v závislosti od času v štúdiách s jednorazovou dávkou pri užívaní lieku nalačno a po jedle. Príklady parciálnych AUC sa uvádzajú ako: počiatková parciálna AUC (0 – hraničná hodnota t) a konečná parciálna AUC (hraničná hodnota t – posledná hodnota t), ktoré sú oddelené vopred stanoveným hraničným časovým bodom.

V septembri 2025 bol po predložení tejto žiadosti uverejnený návrh usmernenia k biologickej rovnocennosti pre konkrétny liek (PSBGL), a to pre melatonín 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním, v ktorom sa špecifikuje hraničná hodnota pre počiatkovú a konečnú parciálnu AUC, t. j. 3 hodiny pri podaní lieku nalačno, pričom sa akceptovali neskoršie časové body pre podanie lieku po jedle. V tomto návrhu usmernenia sú zohľadnené najnovšie regulačné hľadiská týkajúce sa preukázania biologickej rovnocennosti melatonínu 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním, a je k dispozícii na verejnú konzultáciu do 31. decembra 2025. Z tohto dôvodu nebol ešte prijatý.

Biologická rovnocennosť vopred stanoveného primárneho parametra (AUC_{0-t} a C_{max}) sa preukázala v štúdiách s jednorazovou dávkou, v ktorých sa liek podával nalačno a po jedle. Vzhľadom na to, že usmernenie k liekovým formám s modifikovaným uvoľňovaním bolo zavedené až po tom, ako žiadateľ vykonal svoje štúdie, však neboli parciálne AUC zahrnuté ako primárne farmakokinetické parametre do štúdií s jednorazovou dávkou. Žiadateľ preto vykonal *post-hoc* analýzu parciálnych AUC v štúdiách, v ktorých sa liek podával nalačno a po jedle vrátane použitia hraničného bodu 3 hodiny v štúdii, v ktorej sa liek podával nalačno a 3,5 hodiny v štúdii, v ktorej sa liek podával po jedle, pričom sa zohľadnili stanoviská vyjadrené v návrhu usmernenia k biologickej rovnocennosti pre konkrétny liek.

V *post-hoc* analýze štúdie s jednorazovou dávkou, v ktorej sa liek podával nalačno, sa preukázala biologická rovnocennosť pre AUC_{0-3h} a AUC_{3h-t} . Kritériá biologickej rovnocennosti však neboli splnené pre konečnú parciálnu $AUC_{3,5-24h}$ v štúdii s jednorazovou dávkou, v ktorej sa liek podával po jedle. V tejto štúdii sa zaznamenal široký interval spoľahlivosti (90 % IS: 74,27 – 119,54 %), zatiaľ čo kritériá prijateľnosti biologickej rovnocennosti boli v rozsahu 80 – 125 %.

Referenčný členský štát usúdil, že žiadateľ tento výsledok primerane odôvodnil a že biologickú rovnocennosť možno považovať za preukázanú. Švédsko (dotknutý členský štát) však dospelo k záveru, že biologická rovnocennosť nebola preukázaná v prípade všetkých požadovaných parametrov, ktoré sú uvedené v usmernení k liekovým formám s modifikovaným uvoľňovaním. Švédsko túto skutočnosť považovalo za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie, a preto zastávalo názor, že žiadosť nie je prijateľná. Celkovo sa počas postupu koordinačnej skupiny CMDh nepodarilo dosiahnuť zhodu

a táto záležitosť bola postúpená výboru CHMP.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Výboru CHMP bola položená otázka, či sa generický liek môže považovať za biologicky rovnocenný s referenčným liekom vzhľadom na skutočnosť, že biologická rovnocennosť pre konečnú parciálnu AUC (3,5 – 24 h) nebola v štúdiu s jednorazovou dávkou, v ktorej sa liek podával po jedle, preukázaná.

Výbor CHMP konštatoval, že v usmernení k liekovým formám s modifikovaným uvoľňovaním sa vyžaduje, aby bol časový bod na zníženie parciálnej AUC odôvodnený na základe farmakokinetického profilu a aby bol vopred špecifikovaný v protokole štúdie. Vzhľadom na to, že sa štúdie vykonali pred uverejnením usmernenia k liekovým formám s modifikovaným uvoľňovaním, v tomto konkrétnom prípade sa *post-hoc* vybrali rôzne hraničné hodnoty pre parciálne AUC. Ako hraničné body sa vybrali 3 h (pri podávaní lieku nalačno) a 3,5 h (pri podávaní lieku po jedle), aby bolo možné celkovú expozíciu rozdeliť na dve rovnaké parciálne AUC. Okrem toho sa použili hraničné body 6, 7, 12 a 14 hodín, aby sa zohľadnila obvyklá dĺžka trvania spánku a cirkadiánnny rytmus endogénneho melatonínu, ako aj trvanie, počas ktorého sa očakávajú príslušné koncentrácie melatonínu. Okrem toho tieto hraničné hodnoty nezahŕňali intervaly v neskorej fáze, keď dochádza ku koncentráciám blížiacim sa k dolnej hranici kvantifikácie, v prípade ktorých je variabilita testovacích/referenčných pomerov podstatne nadhodnotená a neinformatívna.

Výbor CHMP usúdil, že hraničné body pre parciálne AUC zabezpečujú spoľahlivú charakterizáciu grafu plazmatickej koncentrácie v závislosti od času, a súhlasil s výpočtom zodpovedajúcich parciálnych AUC *post-hoc*.

Výbor CHMP konštatoval, že vhodnejším stavom na zistenie rozdielov vo formulácii je stav nalačno a že v prípade všetkých vopred stanovených i *post-hoc* parametrov sa presvedčivo preukázala biologická rovnocennosť. Okrem toho počiatkové parciálne AUC (0 – 3,5; 0 – 6, 0 – 12 h) konzistentne spĺňali štandardné kritériá prijateľnosti tak pri podaní nalačno, tak po jedle. Navyše vizuálna podobnosť profilov koncentrácií v plazme v priebehu času nie je spochybnená ani pri podaní nalačno, ani po jedle.

Výbor CHMP usúdil, že široký interval spoľahlivosti pre parciálny AUC v neskorej fáze pri podaní po jedle (napriek bodovému odhadu blížiacemu sa jednote) po viac ako 6 hodinách bol dostatočne odôvodnený vysokou variabilitou v dôsledku veľmi nízkych koncentrácií blížiacich sa k východiskovej hodnote pri malej veľkosti vzorky ($N = 24$) pre *post hoc* analýzu v štúdiu, v ktorej sa liek podával po jedle.

Celkovo po zohľadnení obvyklých farmakokinetických parametrov (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ a C_{max}), počiatkových parciálnych AUC, ako aj vizuálnej podobnosti profilov koncentrácií v plazme v priebehu času pri podaní lieku nalačno i po jedle výbor CHMP celkovo považoval odôvodnenie žiadateľa za prijateľné. Biologická rovnocennosť medzi testovaným melatóninom 2 mg, tablety s predĺženým uvoľňovaním a liekom Circadin 2 mg, tablety s predĺženým uvoľňovaním, sa preto považuje za dostatočne preukázanú.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže:

- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES,
- výbor považoval celkové údaje, ktoré predložil žiadateľ v súvislosti so vznesenými námietkami, za potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor dospel k názoru, že údaje poskytnuté pre obvyklé farmakokinetické parametre (AUC_{0-t} , AUC_{inf} a C_{max}), počiatkové parciálne AUC, ako aj podobnosť profilov koncentrácií v plazme v priebehu času pri podávaní lieku nalačno i po jedle primerane preukazujú biologickú rovnocennosť,
- výbor preto usúdil, že predložené údaje sú dostatočné na preukázanie biologickej rovnocennosti medzi liekom Melatomed a súvisiace názvy a referenčným liekom.

Výbor sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika lieku Melatomed a súvisiace názvy, 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním, je priaznivý, a preto odporúča udeliť povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.