

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Melatonin je endogeni nevrohormon, ki ima ključno vlogo pri uravnavanju cirkadianega ritma ter cikla spanja in budnosti. Predlagatelj je v skladu s členom 10(1) Direktive 2001/83/ES predložil vlogo za zdravilo Melatomed 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem (in povezana imena). Referenčno zdravilo Circadin 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem (podjetje Neurim Pharmaceuticals), je bilo v EU prvič odobreno leta 2007. Predlagana indikacija je kratkotrajno zdravljenje primarne nespečnosti, zdravilo pa naj bi se jemalo zvečer, približno uro do dve pred spanjem in po hrani.

Predlagatelj je v podporo tej generični vlogi in za dokaz bioekvivalence zdravila Melatomed z referenčnim zdravilom predložil tri študije bioekvivalence, vključno z dvema študijama z enkratnim odmerkom na tešče in na poln želodec. Vse ključne študije so bile izvedene pred začetkom veljavnosti Smernic o farmakokinetiki in klinični oceni oblik odmerjanja s prirejenim sproščanjem EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (v nadaljnjem besedilu: smernice o prirejenem sproščanju). V skladu s temi smernicami je treba bioekvivalenco dokazati za dodatne parametre, ki v študijah z enkratnim odmerkom na tešče in na poln želodec predstavljajo obliko krivulje plazemske koncentracije v odvisnosti od časa, kot so delne ravni AUC. Podana primera delnih ravni AUC sta zgodnja delna AUC (0 – presečna vrednost t) in končna delna AUC (presečna vrednost t – zadnja vrednost t), ločena z vnaprej določeno presečno časovno točko.

Septembra 2025, po predložitvi te vloge, je bil objavljen osnutek smernic o bioekvivalenci za zdravilo (PSBGL) za melatonin v odmerku 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem, v katerem je določena presečna vrednost za delne začetne in končne vrednosti AUC, tj. tri ure pri jemanju na tešče, ob upoštevanju poznejših časovnih točk za jemanje na poln želodec. Ta osnutek smernic odraža nedavne regulativne vidike dokazovanja bioekvivalence za melatonin 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem. Osnutek je bil na voljo za javno posvetovanje do 31. decembra 2025, zato še ni bil sprejet.

Bioekvivalenca vnaprej določenega primarnega parametra (AUC_{0-t} in C_{max}) je bila dokazana v študijah z enkratnim odmerkom na tešče in na poln želodec. Ker pa so se smernice o prirejenem sproščanju začele izvajati šele po tem, ko je predlagatelj izvedel študije, delne vrednosti AUC v študije z enkratnim odmerkom niso bile vključene kot primarni farmakokinetični parametri. Zato je predlagatelj opravil naknadno analizo delnih vrednosti AUC za študije jemanja na tešče in na poln želodec, vključno s presečno vrednostjo treh ur za študijo jemanja na tešče ter treh ur in pol za študijo jemanja na poln želodec, pri čemer je upošteval tudi stališča, izražena v osnutku smernic o bioekvivalenci za zdravilo.

V naknadni analizi je bila dokazana bioekvivalenca za vrednosti $AUC_{0-3 h}$ in AUC_{3h-t} za študijo z enkratnim odmerkom na tešče. Vendar merila za bioekvivalenco v študiji z enkratnim odmerkom na poln želodec niso bila izpolnjena za končno delno vrednost $AUC_{3,5-24 h}$, v kateri se je pokazal širok interval zaupanja (90-odstotni IZ 74,27–119,54 %), medtem ko bi morala biti merila sprejemljivosti za bioekvivalenco v razponu 80–125 %.

Referenčna država članica je menila, da je predlagatelj to ustrezno utemeljil in da se lahko šteje, da je bioekvivalenca dokazana. Vendar je Švedska, kot zadevna država članica, zaključila, da bioekvivalenca ni bila dokazana za vse zahtevane parametre, vključene v smernice o prirejenem sproščanju. Menila je, da to pomeni morebitno resno tveganje za javno zdravje in da zato vloge ni mogoče odobriti. Ker na podlagi tega

med postopkom skupine CMDh ni bilo mogoče doseči dogovora, je bilo to vprašanje predloženo odboru CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja, ki ga je opravil odbor CHMP

Odboru CHMP je bilo zastavljeno vprašanje, ali se lahko generično zdravilo šteje za bioekvivalentno referenčnemu zdravilu, glede na to, da v študiji z enkratnim odmerkom na poln želodec bioekvivalenca za končno delno vrednost AUC (3,5–24 h) ni bila dokazana.

Odbor CHMP je opozoril, da smernice o prirejenem sproščanju zahtevajo, da se časovna točka za krajšanje delne vrednosti AUC utemelji na podlagi profila farmakokinetike in je vnaprej določena v protokolu študije. Ker so bile v tem konkretnem primeru študije izvedene pred objavo smernic o prirejenem odmerjanju, so bile drugačne presečne vrednosti za delne vrednosti AUC izbrane naknadno. Izbrani sta bili presečni vrednosti treh ur (za pogoje na tešče) ter treh ur in pol (za pogoje na poln želodec), tako da je bilo mogoče skupno izpostavljenost razdeliti na dve enaki delni vrednosti AUC. Poleg tega so bile uporabljene presečne vrednosti 6, 7, 12 in 14 ur, ki odražajo običajno trajanje spanja in cirkadiani ritem endogenega melatonina ter trajanje, za katerega se pričakujejo ustrezne koncentracije melatonina. Poleg tega so se s temi presečnimi vrednostmi preprečili intervali v poznih fazah, v katerih so koncentracije blizu spodnje meje določljivosti, pri katerih je spremenljivost testnih/referenčnih razmerij bistveno umetno zvišana in neinformativna.

Odbor CHMP je menil, da presečne vrednosti za delne vrednosti AUC zagotavljajo zanesljivo opredelitev oblike krivulje plazemske koncentracije v odvisnosti od časa, in sprejel naknadni izračun posameznih delnih vrednosti AUC.

Odbor CHMP je ugotovil, da so pogoji na tešče najbolj občutljivi za odkrivanje razlik v formulaciji in da je bila bioekvivalenca v pogojih na tešče za vse vnaprej določene in naknadne parametre prepričljivo prikazana. Poleg tega so zgodnje delne vrednosti AUC (0–3,5; 0–6, 0–12 h) dosledno izpolnjevale standardna merila sprejemljivosti pri jemanju na tešče in na poln želodec. Hkrati je vizualna podobnost profilov plazemske koncentracije in časa pri vseh pogojih nesporna.

Odbor CHMP je menil, da je širok interval zaupanja za pozno delno vrednost AUC pri jemanju na tešče (kljub točkovni oceni blizu enotnosti), ki presega šest ur, dovolj utemeljen z veliko spremenljivostjo, ki jo povzročajo zelo nizke, skoraj izhodiščne koncentracije v okviru majhne velikosti vzorca ($N = 24$) za naknadno analizo v študiji pri jemanju na tešče.

Na splošno je odbor CHMP ob upoštevanju običajnih farmakokinetičnih parametrov (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ in C_{max}), zgodnjih delnih vrednosti AUC ter vizualne podobnosti profilov plazemske koncentracije in časa pri vseh pogojih menil, da je predlagateljeva utemeljitev sprejemljiva. Zato se bioekvivalenca med preskusnim melatoninom v odmerku 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem, in zdravilom Circadin v odmerku 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem, šteje za zadostno dokazana.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj v odziv na zadržke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je menil, da predloženi podatki za običajne farmakokinetične parametre (AUC_{0-t} , AUC_{inf} in C_{max}), zgodnje delne vrednosti AUC in podobnost profilov plazemskih koncentracij in časa v pogojih na tešče in na poln želodec ustrezno dokazujejo bioekvivalenco;
- odbor je zato menil, da predloženi podatki zadostujejo za dokaz bioekvivalence med zdravilom Melatomed in povezanimi imeni ter referenčnim zdravilom.

Odbor posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Melatomed in povezanih imen, 2 mg, tablete s podaljšanim sproščanjem, ugodno, in zato priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljeni v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.

