

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Melatonin är ett endogent neurohormon som spelar en viktig roll för regleringen av dygnsrytmen samt sömn och vakenhet. Sökanden har lämnat in en ansökan i enlighet med artikel 10.1 i direktiv 2001/83/EG för Melatomed 2 mg, depottabletter (och associerade namn). Referensprodukten Circadin 2 mg depottabletter (Neurim Pharmaceuticals) godkändes först i EU år 2007. Den föreslagna indikationen är kortvarig behandling av primär insomni. Läkemedlet ska tas på kvällen, cirka 1 till 2 timmar före sänggåendet och efter en måltid.

Till stöd för denna generiska ansökan och för att påvisa bioekvivalensen mellan Melatomed och referensläkemedlet lämnade sökanden in tre bioekvivalensstudier, däribland två endosstudier under fastande och icke-fastande tillstånd. Alla pivotala studier genomfördes innan riktlinjerna för farmakokinetisk och klinisk utvärdering av doseringsformer med modifierad frisättning EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (nedan kallade *riktlinjerna för modifierad frisättning*) trädde i kraft. I linje med dessa riktlinjer bör bioekvivalens påvisas för ytterligare parametrar som representerar formen på plasmakoncentrationen jämfört med tidskurvan i endosstudierna under fastande och icke-fastande tillstånd, såsom partiella ytor under kurvan (AUC). Exempel på partiell AUC ges som tidig partiell AUC (0 – brytpunkt t) och terminal partiell AUC (brytpunkt t – sista t), vilket åtskiljs genom en fördefinierad bryttidpunkt.

I september 2025, efter att denna ansökan lämnats in, offentliggjordes ett utkast till produktspecifika riktlinjer för bioekvivalens för melatonin 2 mg depottabletter, i vilka brytpunkten för tidig och terminal partiell AUC specificerades, det vill säga tre timmar för fastande tillstånd, där senare tidpunkter för icke-fastande tillstånd godtogs. I detta utkast till riktlinjer återspeglas de senaste regleringsperspektiven för påvisande av bioekvivalens för melatonin 2 mg depottabletter och det är öppet för offentligt samråd till och med den 31 december 2025. Riktlinjerna har därför ännu inte antagits.

Bioekvivalens för den fördefinierade primära parametern (AUC_{0-t} och C_{max}) påvisades i endosstudierna under fastande och icke-fastande tillstånd. Eftersom riktlinjerna för modifierad frisättning endast genomfördes efter att sökandens studier hade utförts, inkluderades dock inte partiella AUC som primära farmakokinetiska parametrar i endosstudierna. Följaktligen genomförde sökanden en efterhandsanalys av partiella AUC för studier som genomfördes under fastande och icke-fastande tillstånd, vilket inbegrep en brytpunkt på tre timmar för fastande tillstånd och 3,5 timmar för icke-fastande tillstånd, även med beaktande av de synpunkter som uttrycktes i utkastet till produktspecifika riktlinjer för bioekvivalens.

I efterhandsanalysen påvisades bioekvivalens för $AUC_{0-3 \text{ timmar}}$ och $AUC_{3 \text{ timmar}-t}$ för endosstudien under fastande tillstånd. Kriterierna för bioekvivalens uppfylldes dock inte för terminal partiell $AUC_{3,5-24 \text{ timmar}}$ i endosstudien under icke-fastande tillstånd, vilket visade ett brett konfidensintervall (90 % KI 74,27–119,54 %), medan acceptanskriterierna för bioekvivalens skulle ligga inom 80–125 %.

Referensmedlemsstaten ansåg att detta hade motiverats på ett tillfredsställande sätt av sökanden, och att bioekvivalensen kunde anses ha påvisats. Sverige, i egenskap av berörd medlemsstat, drog dock slutsatsen att bioekvivalens inte hade påvisats för alla nödvändiga parametrar i riktlinjerna för modifierad frisättning. Sverige ansåg att detta utgjorde en potentiell allvarlig risk för folkhälsan och ansåg därför att ansökan inte kunde godkännas. Ingen överenskommelse kunde nås under CMD(h)-förfarandet och frågan hänsköts till kommittén för humanläkemedel (CHMP).

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

CHMP tillfrågades om det generiska läkemedlet kunde anses vara bioekvivalent med referensläkemedlet, med tanke på att bioekvivalens inte påvisats för terminal partiell AUC (3,5–24 timmar) i endosstudien under icke-fastande tillstånd.

CHMP noterade att det enligt riktlinjerna för modifierad frisättning krävs att tidpunkten för trunkering av partiell AUC ska motiveras baserat på den farmakokinetiska profilen och på förhand specificeras i studieprotokollet. I detta specifika fall, eftersom studierna utfördes innan riktlinjerna för modifierad frisättning offentliggjordes, valdes olika brytpunkter för partiella AUC ut i efterhand. Brytpunkter på tre timmar (för fastande tillstånd) och 3,5 timmar (för icke-fastande tillstånd) valdes ut så att den totala exponeringen kunde delas upp i två lika stora partiella AUC. Dessutom användes brytpunkter på 6, 7, 12 och 14 timmar för att återspegla den typiska sömntiden och dygnsrytmen för endogent melatonin samt den tid under vilken relevanta melatoninkoncentrationer förväntas. Dessutom omfattade inte dessa brytpunkter sena fasintervall som uppvisar koncentrationer nära den nedre kvantifieringsgränsen, för vilka variabiliteten i test-/referensförhållanden är avsevärt överdriven och inte informativ.

CHMP ansåg att brytpunkterna för partiella AUC säkerställde en robust karakterisering av formen på plasmakoncentrationen jämfört med tidskurvan och godtog beräkningen av motsvarande partiella AUC i efterhand.

CHMP noterade att fastande tillstånd var det känsligaste tillståndet för att upptäcka formuleringsskillnader, samt att bioekvivalens entydigt påvisades i fastande tillstånd för alla på förhand och i efterhand specificerade parametrar. Dessutom uppfyllde tidiga partiella AUC (0-3,5; 0-6, 0-12 timmar) konsekvent standardacceptanskriterierna under både fastande och icke-fastande tillstånd. Dessutom är den visuella likheten mellan plasmakoncentration-tidsprofilerna under alla tillstånd obestridd.

CHMP ansåg att det breda konfidensintervallet för sen partiell AUC under icke-fastande tillstånd (trots punktskattning nära enhet) på över 6 timmar var tillräckligt motiverat av hög variabilitet, som drevs av mycket låga koncentrationer nära baslinjen i samband med en liten urvalsstorlek ($N = 24$) för efterhandsanalysen under icke-fastande tillstånd.

Totalt sett, med beaktande av de vanliga farmakokinetiska parametrarna (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ och C_{max}), tidiga partiella AUC samt den visuella likheten mellan plasmakoncentration-tidsprofilerna under alla tillstånd, ansåg CHMP att sökandens motivering var godtagbar. Bioekvivalensen mellan melatonin 2 mg depottabletter och Circadin 2 mg depottabletter anses därför vara tillräckligt påvisad.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de sammantagna data som den sökande lämnat in med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén ansåg att de data som tillhandahållits för de vanliga farmakokinetiska parametrarna (AUC_{0-t} , AUC_{inf} och C_{max}), tidiga partiella AUC samt likheten mellan plasmakoncentration-tidsprofiler under fastande och icke-fastande tillstånd, på ett tillfredsställande sätt visade på bioekvivalens.
- Kommittén fann därför att de inlämnade uppgifterna är tillräckliga för att påvisa bioekvivalens mellan Melatomed och associerade namn och referensläkemedlet.

Kommittén anser därför att nytta-risk-förhållandet för Melatomed och associerade namn, 2 mg, depottabletter, är gynnsamt och rekommenderar att godkännande för försäljning beviljas för de läkemedel som avses i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i den slutliga version som fastställdes under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.

