

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La melatonina es una neurohormona endógena que desempeña un papel clave en la regulación de los ritmos circadianos y del ciclo de sueño-vigilia. El solicitante ha presentado una solicitud con arreglo al artículo 10, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE para Melatomed 2 mg, comprimidos de liberación prolongada (y denominaciones asociadas). El producto de referencia, Circadin 2 mg comprimido de liberación prolongada (Neurim Pharmaceuticals), se autorizó por primera vez en la UE en 2007. La indicación propuesta es el tratamiento a corto plazo del insomnio primario y debe tomarse por la tarde, entre 1 y 2 horas antes de acostarse y después de una comida.

Para apoyar esta solicitud genérica y demostrar la bioequivalencia de Melatomed con el producto de referencia, el solicitante presentó tres estudios de bioequivalencia, incluidos dos estudios de dosis única en condiciones de ayuno y prandiales. Todos los estudios fundamentales se realizaron antes de la entrada en vigor de la guía sobre evaluación farmacocinética y clínica de las formas de administración de liberación modificada (en lo sucesivo, la «guía RM»). De conformidad con esta guía, debe demostrarse la bioequivalencia para parámetros adicionales que representen la forma de la curva de concentración plasmática en relación con la curva de tiempo en los estudios de dosis única en condiciones de ayuno y prandiales, como las AUC parciales. Se presentan ejemplos de AUC parcial como una AUC parcial inicial (0 – valor-límite t) y una AUC parcial final (valor-límite t – t último), separados por un punto temporal-límite predefinido.

En septiembre de 2025, tras la presentación de esta solicitud, se publicó un proyecto de guía de bioequivalencia específica del producto (PSGL) para la melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada, en la que se especifica el valor límite para las AUC parciales iniciales y finales, es decir, 3 horas para las condiciones en ayunas, aceptando puntos temporales posteriores para las condiciones prandiales. Este proyecto de guía refleja las recientes perspectivas reglamentarias sobre la demostración de la bioequivalencia de la melatonina 2 mg comprimidos de liberación prolongada y está abierto a consulta pública hasta el 31 de diciembre de 2025. Por consiguiente, no se ha adoptado aún.

La bioequivalencia del parámetro primario predefinido (AUC_{0-t} y $C_{máx}$) se demostró en los estudios de dosis única en ayunas y en condiciones prandiales. Sin embargo, dado que la guía RM solo se aplicó después de que se realizaran los estudios del solicitante, las AUC parciales no se incluyeron como parámetros farmacocinéticos primarios en los estudios de dosis única. Por consiguiente, el solicitante llevó a cabo un análisis a posteriori de las AUC parciales para los estudios en condiciones de ayuno y en condiciones prandiales, incluyendo un punto límite de 3 horas para el estudio en ayunas y de 3,5 horas para el estudio prandial, teniendo también en cuenta las opiniones expresadas en el proyecto de PSBGL.

En el análisis a posteriori, se demostró la bioequivalencia para AUC_{0-3h} y AUC_{3h-t} para el estudio en ayunas de dosis única. Sin embargo, los criterios de bioequivalencia no se cumplieron para la AUC parcial final_{3,5-24h} del estudio de dosis única en condiciones prandiales, que mostró un amplio intervalo de confianza (IC del 90 % 74,27-119,54 %), mientras que los criterios de aceptación de bioequivalencia estarían dentro del 80-125 %.

El Estado miembro de referencia consideró que el solicitante había justificado adecuadamente esta circunstancia y que la bioequivalencia podía considerarse demostrada. Sin embargo, Suecia, como Estado miembro afectado, concluyó que no se había demostrado la bioequivalencia para todos los parámetros requeridos incluidos en la guía RM. Suecia consideró que esto constituía un riesgo potencial grave para la salud pública y, por tanto, consideró que la solicitud no podía aprobarse. En general, durante

el procedimiento del CMDh no pudo alcanzarse un acuerdo y esta cuestión se remitió al CHMP.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Se preguntó al CHMP si el medicamento genérico podía considerarse bioequivalente al medicamento de referencia, dado que no se demostró la bioequivalencia para la AUC parcial final (3,5-24 horas) en el estudio de dosis única en condiciones prandiales.

El CHMP observó que la guía RM requiere que el punto temporal para interrumpir la AUC parcial se justifique sobre la base del perfil farmacocinético y se especifique previamente en el protocolo del estudio. En este caso específico, dado que los estudios se realizaron antes de la publicación de la guía RM, se seleccionaron a posteriori diferentes valores límite para las AUC parciales. Se seleccionaron los valores límite de 3 h (para el estado en ayunas) y 3,5 h (para el estado prandial) de forma que la exposición global pudiera dividirse en dos AUC parciales iguales. Además, se utilizaron valores límite de 6, 7, 12 y 14 horas para reflejar la duración típica del sueño y el ritmo circadiano de la melatonina endógena, así como la duración para la que se esperan concentraciones de melatonina relevantes. Además, estos cortes evitaron intervalos de fase tardía que presentan concentraciones cercanas al límite inferior de cuantificación, para los cuales la variabilidad de las relaciones ensayo/referencia está sustancialmente inflada y no es informativa.

El CHMP consideró que los valores límite para las AUC parciales garantizaban una caracterización sólida de la forma de la curva de concentración plasmática frente a la curva de tiempo y aceptó el cálculo de las AUC parciales correspondientes a posteriori.

El CHMP señaló que el estado de ayuno era la condición más sensible para detectar diferencias en la formulación, y que la bioequivalencia se mostraba de manera concluyente en el estado de ayuno para todos los parámetros preespecificados y posteriores. Además, las AUC parciales iniciales (0-3.5; 0-6, 0-12 h) cumplían sistemáticamente los criterios de aceptación estándar tanto en ayunas como en condiciones prandiales. Además, no se cuestiona la similitud visual de los perfiles de concentración plasmática-tiempo en todas las condiciones.

El CHMP consideró que el amplio intervalo de confianza para la AUC parcial tardía en estado prandial (a pesar de la estimación puntual cercana a la unidad) más allá de 6 horas estaba suficientemente justificado por la elevada variabilidad impulsada por concentraciones muy bajas, cercanas al valor basal, en el contexto de un tamaño de muestra pequeño ($N = 24$) para el análisis a posteriori en el estudio prandial.

En general, teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos habituales (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ y $C_{m\acute{a}x}$), las AUC parciales iniciales, así como la similitud visual de los perfiles de concentración plasmática-tiempo en todas las condiciones, el CHMP consideró aceptable la justificación del solicitante. Por tanto, la bioequivalencia entre los comprimidos de prueba de melatonina de 2 mg de liberación prolongada y los comprimidos de liberación prolongada de Circadin de 2 mg se considera suficientemente demostrada.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante en relación con la objeción planteada como un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité consideró que los datos facilitados para los parámetros farmacocinéticos habituales (AUC_{0-t} , AUC_{inf} y C_{max}), las AUC parciales iniciales, así como la similitud de los perfiles de concentración plasmática-tiempo en ayunas y en condiciones prandiales, demuestran adecuadamente la bioequivalencia.

- Por consiguiente, el Comité consideró que los datos presentados son suficientes para demostrar la bioequivalencia entre Melatomed y denominaciones asociadas y el medicamento de referencia.

En consecuencia, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de Melatomed y denominaciones asociadas, 2 mg, comprimidos de liberación prolongada, es favorable y, por tanto, recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que figuran en el Anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.