

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La mélatonine est une neurohormone endogène qui joue un rôle clé dans la régulation des rythmes circadiens et du cycle du sommeil. Le demandeur a présenté une demande au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, pour Melatomed 2 mg, comprimés à libération prolongée (et noms associés). Le produit de référence Circadin 2 mg, comprimé à libération prolongée (Neurim Pharmaceuticals), a été autorisé pour la première fois dans l'UE en 2007. L'indication proposée est le traitement à court terme de l'insomnie primaire. Le médicament se prend le soir, après un repas, environ une à deux heures avant le coucher.

À l'appui de cette demande portant sur un médicament générique et pour démontrer la bioéquivalence de Melatomed avec le produit de référence, le demandeur a présenté trois études de bioéquivalence, dont deux études à dose unique menées sur des patients à jeun et alimentés. Toutes les études pivots ont été réalisées avant l'entrée en vigueur de la ligne directrice sur l'évaluation pharmacocinétique et clinique des formes posologiques à libération modifiée EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (ci-après la «ligne directrice relative aux formes posologiques à libération modifiée»). Conformément à cette ligne directrice, la bioéquivalence doit être démontrée pour des paramètres supplémentaires, comme les aires sous la courbe (ASC) partielles des graphiques représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps dans les études à dose unique menées sur des patients à jeun et alimentés. Des exemples d'ASC partielles sont donnés: une ASC partielle initiale (0 – point t limite) et une ASC partielle terminale (point t limite – dernier point t), séparées par un point temporel limite prédéfini.

En septembre 2025, après le dépôt de cette demande, un projet de ligne directrice de bioéquivalence spécifique au produit a été publié pour les comprimés de mélatonine 2 mg à libération prolongée, qui précisait le point temporel limite pour les ASC partielles initiale et terminale, c'est-à-dire trois heures à jeun et acceptant les points temporels ultérieurs pour les patients alimentés. Le présent projet de ligne directrice indique les perspectives réglementaires récentes relatives à la démonstration de la bioéquivalence pour les comprimés de mélatonine 2 mg à libération prolongée et est ouvert à la consultation publique jusqu'au 31 décembre 2025. Il n'a donc pas encore été adopté.

La bioéquivalence du paramètre primaire prédéfini (ASC_{0-t} et C_{max}) a été démontrée dans le cadre d'études à dose unique menées sur des patients à jeun et alimentés. Toutefois, étant donné que la ligne directrice relative aux formes posologiques à libération modifiée n'a été mise en œuvre qu'après la réalisation des études par le demandeur, les ASC partielles n'ont pas été prises en compte à titre de paramètres pharmacocinétiques primaires des études à dose unique. Par conséquent, le demandeur a procédé à une analyse post hoc des ASC partielles des études sur des patients à jeun et alimentés, en utilisant notamment un point temporel limite de 3 heures chez les patients à jeun et de 3,5 heures chez les patients alimentés, ainsi qu'en tenant compte des avis exprimés dans le projet de ligne directrice de bioéquivalence spécifique au produit.

Lors de l'analyse post hoc, la bioéquivalence a été démontrée pour l' $ASC_{0-3\text{ h}}$ et l' $ASC_{3\text{ h}-t}$ dans le cadre de l'étude à dose unique sur des patients à jeun. Les critères de bioéquivalence n'ont cependant pas été atteints pour l' $ASC_{3,5-24\text{ h}}$ partielle terminale de l'étude à dose unique chez des patients alimentés, qui a révélé un large intervalle de confiance (IC à 90 %, 74,27-119,54 %) alors que les critères d'acceptation de la bioéquivalence se situent entre 80 et 125 %.

L'État membre de référence a estimé que ces chiffres avaient été dûment justifiés par le demandeur et que la bioéquivalence pouvait être considérée comme démontrée. En tant qu'État membre concerné, la Suède a toutefois conclu que la bioéquivalence n'avait pas été démontrée pour tous les paramètres requis figurant dans la ligne directrice relative aux formes posologiques à libération modifiée. La Suède a considéré qu'il s'agissait d'un risque potentiellement grave pour la santé publique et était donc d'avis qu'il était impossible d'approuver la demande. Dans l'ensemble,

aucun accord n'a pu être dégagé dans le cadre de la procédure du CMDh, et cette problématique a été soumise au CHMP.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Il a été demandé au CHMP si le médicament générique pouvait être considéré comme bioéquivalent au médicament de référence, étant donné que la bioéquivalence n'avait pas été démontrée pour l'ASC partielle terminale (3,5-24 h) lors de l'étude à dose unique chez des patients alimentés.

Le CHMP a noté que la ligne directrice relative aux formes posologiques à libération modifiée exige que le point temporel limite des ASC partielles soit justifié en fonction du profil pharmacocinétique et spécifié au préalable dans le protocole de l'étude. Dans ce cas spécifique et puisque les études ont été menées avant la publication de ces lignes directrices, différents seuils d'ASC partielles ont été sélectionnés post hoc. Des points temporels limites de 3 heures (à jeun) et de 3,5 heures (chez les patients alimentés) ont été sélectionnés de sorte que l'exposition globale puisse être divisée en deux ASC partielles égales. En outre, des points limites de 6, 7, 12 et 14 heures ont été utilisés pour refléter la durée habituelle du sommeil et le rythme circadien de la mélatonine endogène, ainsi que la durée pendant laquelle des concentrations pertinentes de mélatonine sont attendues. Ces valeurs ont par ailleurs permis d'éviter les intervalles de phase tardive qui présentent des concentrations proches de la limite inférieure de quantification, pour laquelle la variabilité des rapports d'essai/de référence est considérablement gonflée et non informative.

Le CHMP a considéré que les points limites des ASC partielles garantissaient une solide caractérisation de la forme de la concentration plasmatique mesurée par rapport à la courbe temporelle et a accepté le calcul des ASC partielles post hoc correspondantes.

Le CHMP a souligné que l'état à jeun était l'état le plus apte à la détection des différences de formulation, et que la bioéquivalence avait été démontrée de manière concluante à l'état à jeun pour tous les paramètres post hoc préspecifiés. Les ASC partielles initiales (0-3,5; 0-6; 0-12 h) ont par ailleurs systématiquement rempli les critères d'acceptation standard à jeun et chez les patients alimentés. De plus, la similitude visuelle des profils concentration plasmatique-temps à jeun et en étant alimenté n'est pas remise en cause.

Le CHMP a considéré que le large intervalle de confiance pour l'ASC partielle terminale à l'état alimenté (malgré une estimation ponctuelle proche de l'unité) au-delà de 6 heures était suffisamment justifié par une variabilité élevée due à des concentrations très faibles et proches de la valeur de référence dans le contexte d'un échantillon de petite taille ($N = 24$) lors de l'analyse post hoc relative à l'étude sur des patients alimentés.

Dans l'ensemble, compte tenu des paramètres pharmacocinétiques habituels (ASC_{0-t_r} , $ASC_{0-\infty}$ et C_{max}), des ASC partielles initiales, ainsi que de la similitude visuelle des profils concentration plasmatique-temps à tous les états, le CHMP a considéré que la justification du demandeur était acceptable. Par conséquent, la bioéquivalence entre les comprimés d'essai de mélatonine 2 mg à libération prolongée et les comprimés de Circadin 2 mg à libération prolongée est considérée comme ayant été suffisamment démontrée.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Il a examiné la totalité des données soumises par le demandeur relatives aux objections soulevées quant à un risque potentiellement grave pour la santé publique.

- Le comité était d'avis que les données fournies pour les paramètres pharmacocinétiques habituels (ASC_{0-t_r} , ASC_{∞} et C_{max}), les ASC partielles initiales ainsi que la similitude des profils de concentration plasmatique en fonction du temps dans des conditions de jeûne et d'alimentation démontrent la bioéquivalence de manière adéquate.
- Le comité a donc estimé que les données fournies étaient suffisantes pour démontrer la bioéquivalence entre Melatomed, ses noms associés et le médicament de référence.

En conséquence, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Melatomed 2 mg et noms associés, comprimés à libération prolongée, est favorable et recommande donc l'octroi de la ou des autorisation(s) de mise sur le marché pour les médicaments visés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.