

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

La melatonina è un neuroormone endogeno che svolge un ruolo chiave nella regolazione dei ritmi circadiani e del ciclo sonno-veglia. Il richiedente ha presentato una domanda ai sensi dell'articolo 10, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE per Melatomed 2 mg compresse a rilascio prolungato (e denominazioni associate). Il prodotto di riferimento Circadin 2 mg compressa a rilascio prolungato (Neurim Pharmaceuticals) è stato autorizzato per la prima volta nell'UE nel 2007. L'indicazione proposta è il trattamento a breve termine dell'insonnia primaria, da assumere la sera, circa 1-2 ore prima di coricarsi e dopo un pasto.

A sostegno di questa domanda di medicinale generico e a dimostrazione della bioequivalenza di Melatomed rispetto al prodotto di riferimento, il richiedente ha presentato tre studi di bioequivalenza, tra cui due studi a dose singola con somministrazione a digiuno e a stomaco pieno. Tutti gli studi cardine sono stati condotti prima dell'entrata in vigore del documento "Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms" EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (linee guida sulla valutazione farmacocinetica e clinica delle forme di dosaggio a rilascio modificato) (di seguito "linee guida MR"). Conformemente a dette linee guida, la bioequivalenza deve essere dimostrata per parametri aggiuntivi che rappresentano la curva concentrazione plasmatica-tempo negli studi a dose singola con somministrazione a digiuno e a stomaco pieno, come le AUC parziali. Esempi di AUC parziale sono forniti come una AUC parziale iniziale (0 – cut-off t) e una AUC parziale terminale (cut-off t – t ultimo), separate da un punto temporale cut-off predefinito.

Nel settembre 2025, dopo la presentazione di tale domanda, è stato pubblicato un progetto di linee guida sulla bioequivalenza specifica per il prodotto (PSBGL) per le compresse di melatonina 2 mg a rilascio prolungato, in cui si specifica il cut-off per le AUC parziali iniziale e terminale, ossia 3 ore per la somministrazione a digiuno, accettando punti temporali successivi per la somministrazione a stomaco pieno. Tale progetto di linee guida rispecchia le recenti prospettive normative relative alla dimostrazione della bioequivalenza per le compresse di melatonina 2 mg a rilascio prolungato ed è sottoposto a consultazione pubblica fino al 31 dicembre 2025. Pertanto, non è stato ancora adottato.

La bioequivalenza del parametro primario predefinito (AUC_{0-t} e C_{max}) è stata dimostrata negli studi a dose singola con somministrazione a digiuno e a stomaco pieno. Tuttavia, poiché le linee guida MR sono state attuate solo dopo lo svolgimento degli studi del richiedente, le AUC parziali non sono state incluse come parametri di farmacocinetica primaria negli studi a dose singola. Di conseguenza, il richiedente ha condotto un'analisi post-hoc delle AUC parziali per gli studi con somministrazione a digiuno e a stomaco pieno, compreso un punto temporale cut-off di 3 ore per lo studio in condizioni di digiuno e di 3,5 ore per lo studio in condizioni di stomaco pieno, tenendo conto anche delle opinioni espresse nel progetto di PSBGL.

Nell'analisi post-hoc, è stata dimostrata la bioequivalenza per $AUC_{0-3 h}$ e $AUC_{3 h-t}$ per lo studio a dose singola con somministrazione a stomaco pieno. Tuttavia, i criteri di bioequivalenza non sono stati soddisfatti per l'AUC parziale terminale $_{3,5-24 ore}$ dello studio a dose singola a stomaco pieno, che ha mostrato un ampio intervallo di confidenza (IC al 90 %, 74,27-119,54 %), mentre i criteri di accettazione per la bioequivalenza sono compresi nell'intervallo 80-125 %.

Lo Stato membro di riferimento ha ritenuto che ciò fosse stato adeguatamente giustificato dal richiedente e che la bioequivalenza potesse essere considerata dimostrata. Tuttavia, la Svezia, in qualità di Stato membro interessato, ha concluso che la bioequivalenza non era stata dimostrata per tutti i parametri richiesti inclusi nelle linee guida MR. La Svezia ha ritenuto che ciò costituisse un potenziale grave rischio per la salute pubblica e, pertanto, ha ritenuto che la domanda non potesse essere approvata.

Nel complesso, durante la procedura del CMDh non è stato possibile raggiungere un accordo e la questione è stata deferita al CHMP.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Al CHMP è stato chiesto se il medicinale generico potesse essere considerato bioequivalente al medicinale di riferimento, dato che la bioequivalenza non è stata dimostrata per l'AUC parziale terminale (3,5-24 ore) nello studio a dose singola in condizioni di stomaco pieno.

Il CHMP ha osservato che le linee guida MR richiedono che il punto temporale per la troncatura dell'AUC parziale sia giustificato sulla base del profilo farmacocinetico e predefinito nel protocollo dello studio. In questo caso specifico, poiché gli studi sono stati condotti prima della pubblicazione delle linee guida MR, diversi valori cut-off per le AUC parziali sono stati selezionati post-hoc. Sono stati selezionati punti temporali cut-off di 3 ore (per la condizione a digiuno) e di 3,5 ore (per la condizione a stomaco pieno) in modo da poter dividere l'esposizione complessiva in due AUC parziali uguali. Inoltre, sono stati utilizzati punti temporali cut-off di 6, 7, 12 e 14 ore per riflettere la durata tipica del sonno e il ritmo circadiano della melatonina endogena, nonché la durata per la quale si prevedono concentrazioni rilevanti di melatonina. Inoltre, questi valori cut-off hanno evitato gli intervalli di fase avanzata che presentano concentrazioni prossime al limite inferiore di quantificazione, per il quale la variabilità dei rapporti test/riferimento è sostanzialmente gonfiata e non informativa.

Il CHMP ha ritenuto che i punti temporali cut-off per le AUC parziali garantissero una caratterizzazione solida della curva concentrazione plasmatica-tempo e ha accettato il calcolo delle corrispondenti AUC parziali post-hoc.

Il CHMP ha osservato che lo stato a digiuno era la condizione più sensibile per rilevare differenze nella formulazione e che la bioequivalenza era stata dimostrata in modo conclusivo nello stato a digiuno per tutti i parametri predefiniti e post-hoc. Inoltre, le AUC parziali iniziali (0-3,5; 0-6, 0-12 ore) hanno soddisfatto in modo coerente i criteri di accettazione standard sia in condizioni di digiuno che a stomaco pieno. Inoltre, la somiglianza visiva dei profili di concentrazione plasmatica-tempo in tutte le condizioni non è messa in discussione.

Il CHMP ha ritenuto che l'ampio intervallo di confidenza per l'AUC parziale tardiva in condizioni di stomaco pieno (nonostante una stima puntuale prossima all'unità) oltre le 6 ore fosse sufficientemente giustificato da un'elevata variabilità dovuta a concentrazioni molto basse e vicine al basale nel contesto di una dimensione ridotta del campione ($N = 24$) per l'analisi post-hoc nello studio con somministrazione a stomaco pieno.

Nel complesso, tenendo conto dei consueti parametri di farmacocinetica (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ e C_{max}), delle AUC parziali iniziali, nonché della somiglianza visiva dei profili di concentrazione plasmatica-tempo in tutte le condizioni, il CHMP ha ritenuto accettabile la giustificazione del richiedente. La bioequivalenza tra le compresse in esame di melatonina 2 mg a rilascio prolungato e Circadin 2 mg compresse a rilascio prolungato è pertanto considerata sufficientemente dimostrata.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che il comitato

- ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente in relazione alle obiezioni sollevate circa il potenziale grave rischio per la sanità pubblica;
- ha ritenuto che i dati forniti per i consueti parametri di farmacocinetica (AUC_{0-t} , AUC_{inf} e C_{max}), le AUC parziali iniziali nonché la somiglianza dei profili di concentrazione plasmatica-tempo in condizioni di digiuno e di stomaco pieno dimostrino adeguatamente la bioequivalenza;

- il comitato ha pertanto ritenuto che i dati forniti siano sufficienti a dimostrare la bioequivalenza tra Melatomed e denominazioni associate e il medicinale di riferimento.

Di conseguenza, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Melatomed e denominazioni associate, 2 mg, compresse a rilascio prolungato sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione definitiva risultante dalla procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.