

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A melatonina é uma neurohormona endógena que desempenha um papel fundamental na regulação dos ritmos circadianos e do ciclo sono-despertar. O requerente apresentou um pedido nos termos do artigo 10.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE para Melatomed 2 mg, comprimidos de libertação prolongada (e nomes associados). O medicamento de referência Circadin 2 mg comprimido de libertação prolongada (Neurim Pharmaceuticals) foi autorizado pela primeira vez na UE em 2007. A indicação proposta é o tratamento de curta duração da insónia primária, a tomar à noite, cerca de 1 a 2 horas antes de deitar e após uma refeição.

Para apoiar este pedido genérico e demonstrar a bioequivalência de Melatomed com o medicamento de referência, o requerente apresentou três estudos de bioequivalência, incluindo dois estudos de dose única em condições de jejum e de pós-prandial. Todos os estudos principais foram realizados antes da entrada em vigor das orientações sobre a avaliação farmacocinética e clínica das formas de dosagem de libertação modificada EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (a seguir designadas «Orientações LM»). Em conformidade com estas orientações, deve ser demonstrada a bioequivalência para parâmetros adicionais que representem a forma da concentração plasmática em relação à curva de tempo nos estudos de dose única em condições de jejum e de pós-prandial, como as AUC parciais. São fornecidos exemplos de AUC parcial como uma AUC parcial precoce (0 – valor-limite t) e uma AUC parcial terminal (valor-limite t – t último), separadas por um ponto temporal-limite predefinido.

Em setembro de 2025, após a apresentação do presente pedido, foi publicado um projeto de orientações de bioequivalência específica do produto (PSBGL) para a melatonina 2 mg comprimidos de libertação prolongada, que especifica o valor-limite para as AUC iniciais e finais parciais, ou seja, 3 horas para as condições de jejum, aceitando pontos temporais posteriores para condições pós-prandiais. Este projeto de orientações reflete as recentes perspetivas regulamentares sobre a demonstração de bioequivalência para a melatonina 2 mg comprimidos de libertação prolongada e está aberto para consulta pública até 31 de dezembro de 2025. Por conseguinte, ainda não foi adotado.

A bioequivalência do parâmetro primário predefinido (AUC_{0-t} e $C_{máx}$) foi demonstrada nos estudos de dose única em condições de jejum e de pós-prandial. No entanto, uma vez que as orientações LM só foram implementadas após a realização dos estudos do requerente, as AUC parciais não foram incluídas como parâmetros farmacocinéticos primários nos estudos de dose única. Por conseguinte, o requerente realizou uma análise post hoc de AUC parciais para os estudos em jejum e em pós-prandial, incluindo um ponto-limite de 3 horas para o estudo em jejum e de 3,5 horas para o estudo em pós-prandial, tendo igualmente em conta os pontos de vista expressos no projeto de PSBGL.

Na análise post hoc, foi demonstrada bioequivalência para a AUC_{0-3h} e a AUC_{3h-t} para o estudo em jejum de dose única. No entanto, os critérios de bioequivalência não foram cumpridos para a AUC parcial terminal $_{3,5-24h}$ do estudo de dose única em condições de pós-prandial, que revelou um amplo intervalo de confiança (IC 90 % 74,27-119,54 %), ao passo que os critérios de aceitação da bioequivalência se situariam num intervalo de 80-125 %.

O Estado-Membro de referência considerou que tal tinha sido devidamente justificado pelo requerente e que a bioequivalência podia ser considerada demonstrada. No entanto, a Suécia, como Estado-Membro envolvido, concluiu que a bioequivalência não foi demonstrada para todos os parâmetros necessários incluídos nas orientações LM. A Suécia considerou que tal constituía um potencial risco grave para a saúde pública e, por conseguinte, considerou que o pedido não era aceitável. Globalmente, durante

o procedimento do CMDh não foi possível chegar a acordo, tendo esta questão sido remetida para o CHMP.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

O CHMP foi questionado sobre se o medicamento genérico podia ser considerado bioequivalente ao medicamento de referência, dado que a bioequivalência não foi demonstrada para a AUC parcial terminal (3,5-24h) no estudo de dose única em condições de pós-prandial.

O CHMP observou que as orientações LM requerem que o ponto temporal para truncar a AUC parcial seja justificado com base no perfil farmacocinético e previamente especificado no protocolo do estudo. Neste caso específico, uma vez que os estudos foram realizados antes da publicação das orientações LM, foram selecionados post hoc diferentes valores-limite para as AUC parciais. Foram selecionados pontos-limite de 3 h (para o estado de jejum) e de 3,5 h (para o estado pós-prandial), de modo a que a exposição global pudesse ser dividida em duas AUC parciais iguais. Além disso, foram utilizados pontos-limite de 6, 7, 12 e 14 horas para refletir a duração típica do sono e o ritmo circadiano da melatonina endógena, bem como a duração para a qual são esperadas concentrações relevantes de melatonina. Além disso, estes valores-limite evitaram intervalos de fase tardia que apresentam concentrações próximas do limite inferior de quantificação, para os quais a variabilidade dos rácios de teste/referência é substancialmente inflacionada e não informativa.

O CHMP considerou que os pontos-limite para as AUC parciais asseguravam uma caracterização sólida da forma da curva da concentração plasmática em função do tempo e aceitou o cálculo das AUC parciais correspondentes post hoc.

O CHMP observou que o estado em jejum era a condição mais sensível para detetar diferenças de formulação e que a BE foi demonstrada de forma conclusiva no estado em jejum para todos os parâmetros pré-especificados e post hoc. Além disso, as AUC parciais iniciais (0-3,5; 0-6, 0-12 h) cumpriram de forma consistente os critérios de aceitação padrão, tanto em jejum como no estado pós-prandial. Além disso, a semelhança visual dos perfis de concentração plasmática em função do tempo em todas as condições é inquestionável.

O CHMP considerou que o amplo intervalo de confiança para a AUC parcial tardia em estado pós-prandial (apesar da estimativa pontual próxima da unidade) para além do 6h foi suficientemente justificado pela elevada variabilidade impulsionada por concentrações muito baixas, próximas da linha de base, no contexto de um pequeno tamanho da amostra (N=24) para a análise post hoc no estudo pós-hoc.

Globalmente, tendo em conta os parâmetros farmacocinéticos habituais (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ e $C_{máx}$), as AUC parciais iniciais, bem como a semelhança visual dos perfis de concentração plasmática-tempo em todas as condições, o CHMP considerou a justificação do requerente aceitável. Por conseguinte, considera-se suficientemente demonstrada a bioequivalência entre a melatonina comprimidos de libertação prolongada 2 mg de ensaio e Circadin comprimidos de libertação prolongada 2 mg.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados fornecidos pelo requerente relativos às objeções levantadas sobre o risco grave potencial para a saúde pública.
- O Comité considerou que os dados fornecidos para os parâmetros farmacocinéticos habituais (AUC_{0-t} , AUC_{inf} e $C_{máx}$), as AUC parciais iniciais, bem como a semelhança dos perfis de concentração plasmática-tempo em condições de jejum e de pós-prandial, demonstram adequadamente a bioequivalência.

- Por conseguinte, o Comité considerou que os dados fornecidos são suficientes para demonstrar a bioequivalência entre Melatomed e nomes associados e o medicamento de referência.

Consequentemente, o Comité considera que a relação benefício-risco de Melatomed e nomes associados, comprimidos de libertação prolongada 2 mg, é favorável e, por conseguinte, recomenda a concessão da (s) autorização (ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se conforme a versão final obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.