

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Melatonina este un neurohormon endogen cu rol esențial în reglarea ritmului circadian și a ciclului somn-veghe. Solicitantul a depus o cerere în temeiul articolului 10 alineatul (1) din Directiva 2001/83/CE pentru Melatomed 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită (și denumirile asociate). Produsul de referință Circadin 2 mg comprimat cu eliberare prelungită (Neurim Pharmaceuticals) a fost autorizat pentru prima dată în UE în 2007. Indicația propusă este tratamentul pe termen scurt al insomniei primare, care se administrează seara, cu aproximativ 1-2 ore înainte de culcare și după masă.

Pentru a susține această cerere de autorizare a medicamentului generic și pentru a demonstra bioechivalența Melatomed cu produsul de referință, solicitantul a prezentat trei studii de bioechivalență, dintre care două studii cu doză unică în condiții de repaus alimentar și postprandiale. Toate studiile pivot au fost efectuate înainte de intrarea în vigoare a Ghidului privind evaluarea aspectelor clinice și de farmacocinetică pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (denumit în continuare „Ghidul EM”). În conformitate cu ghidul, bioechivalența trebuie demonstrată pentru parametri suplimentari care reprezintă forma curbei concentrației plasmatice în funcție de timp în studiile cu doză unică în condiții de repaus alimentar și postprandiale, cum ar fi ASC-urile parțiale. Exemple de ASC-uri parțiale sunt ASC-ul parțial inițial (0 – valoare prag t) și ASC-ul parțial terminal (valoare prag t- t final), separate printr-o valoare prag temporală predefinită.

În septembrie 2025, după depunerea acestei cereri, a fost publicat un proiect de ghid de bioechivalență specific produsului (PSBGL) pentru comprimatele cu eliberare prelungită de melatonină 2 mg, specificând valoarea prag pentru ASC-uri inițiale și parțiale terminale, și anume 3 ore în condiții de repaus alimentar, acceptând valori temporale ulterioare în condiții postprandiale. Acest proiect de orientări reflectă perspectivele normative recente privind demonstrarea bioechivalenței melatoninei 2 mg comprimate cu eliberare prelungită și este deschis pentru consultare publică până la 31 decembrie 2025. Prin urmare, nu a fost încă adoptat.

Bioechivalența parametrului primar predefinit (ASC_{0-t} și C_{max}) a fost demonstrată în studiile cu doză unică în condiții de repaus alimentar și postprandiale. Cu toate acestea, întrucât ghidul EM a fost pus în aplicare numai după efectuarea studiilor solicitantului, ASC-urile parțiale nu au fost incluse ca parametri farmacocinetici primari în studiile cu doză unică. În consecință, solicitantul a efectuat o analiză post-hoc a ASC-urilor parțiale pentru studiile efectuate în condiții de repaus alimentar și postprandiale, inclusiv cu valoare prag de 3 ore pentru administrarea în condiții de repaus alimentar și de 3,5 ore pentru studiul în condiții postprandiale, luând în considerare și opiniile exprimate în proiectul de PSBGL.

În analiza post-hoc, a fost demonstrată bioechivalența pentru ASC_{0-3h} și ASC_{3h-t} pentru studiul privind administrarea în doză unică în condiții de repaus alimentar. Criteriile de bioechivalență nu au fost însă îndeplinite pentru $ASC_{3,5-24h}$ parțial terminal în studiul cu doză unică efectuat în condiții postprandiale, care a demonstrat un interval mare de încredere (ÎI 90 % 74,27-119,54 %), în timp ce criteriile de acceptare pentru bioechivalență s-ar încadra în intervalul 80-125 %.

Statul membru de referință a considerat că solicitantul a justificat în mod corespunzător acest lucru și bioechivalența poate fi considerată demonstrată. Cu toate acestea, Suedia, în calitate de stat membru interesat, a concluzionat că bioechivalența nu a fost demonstrată pentru toți parametrii necesari incluși în ghidul EM. Suedia a considerat că acesta poate constitui un risc grav pentru sănătatea publică și, prin urmare, a fost de părere că cererea nu poate fi aprobată. În final,

nu s-a putut ajunge la un acord în timpul procedurii CMDh, iar chestiunea a fost înaintată Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

CHMP a fost întrebat dacă medicamentul generic poate fi considerat bioechivalent cu medicamentul de referință, având în vedere că bioechivalența nu a fost demonstrată pentru ASC-ul parțial terminal (3,5-24h) în studiul cu doză unică în condiții postprandiale.

CHMP a remarcat că ghidul EM indică faptul că momentul de referință pentru trunchierea ASC-ului parțial trebuie justificat pe baza profilului farmacocinetic și prespecificat în protocolul studiului. În acest caz specific, întrucât studiile au fost realizate înainte de publicarea ghidului EM, au fost selectate post-hoc diferite valori prag pentru ASC-uri parțiale. Au fost selectate valori prag de 3 ore (pentru starea de repaus alimentar) și de 3,5 ore (pentru starea postprandială), astfel încât expunerea totală să poată fi împărțită în două ASC-uri parțiale egale. În plus, s-au utilizat valori prag de 6, 7, 12 și 14 ore pentru a reflecta durata tipică a somnului și ritmul circadian al melatoninei endogene, precum și durata pentru care se preconizează concentrații relevante de melatonină. În plus, valorile prag au evitat intervalele de fază târzie care prezintă concentrații apropiate de limita inferioară de cuantificare, pentru care variabilitatea rapoartelor de testare/referință este substanțial amplificată și nu are caracter informativ.

CHMP a considerat că valorile prag pentru ASC-urile parțiale au asigurat o caracterizare solidă a formei curbei concentrației plasmatice în funcție de timp și a acceptat calculul ASC-urilor parțiale corespunzătoare post-hoc.

CHMP a remarcat că starea de repaus alimentar este condiția cea mai sensibilă pentru detectarea diferențelor de formulare și că BE-ul a fost demonstrat în mod concludent în starea de repaus alimentar pentru toți parametrii prespecificați și post-hoc. În plus, ASC-urile parțiale inițiale (0-3,5; 0-6, 0-12 ore) au îndeplinit în mod constant criteriile standard de acceptare atât în condiții de repaus alimentar, cât și în condiții postprandiale. În plus, similitudinea vizuală a profilurilor concentrație-timp ale plasmelor în toate condițiile nu este pusă sub semnul întrebării.

CHMP a considerat că intervalul mare de încredere pentru ASC-ul parțial terminal în stare postprandială (în pofida estimării punctuale apropiate de unitate) de peste 6 ore a fost justificat suficient de variabilitatea mare determinată de concentrațiile foarte mici, aproape de valoarea de referință, în contextul mărimii mici a eșantionului (N=24) pentru analiza post-hoc din studiul în condiții postprandiale.

În general, luând în considerare parametrii farmacocinetici obișnuiți (ASC_{0-t} , $ASC_{0-\infty}$ și C_{max}), ASC-urile parțiale inițiale, precum și similaritatea vizuală a profilurilor concentrație-timp ale plasmelor în toate condițiile, CHMP a considerat că justificarea solicitantului este acceptabilă. Prin urmare, bioechivalența dintre comprimatele de test cu eliberare prelungită de melatonină 2 mg și comprimatele cu eliberare prelungită de Circadin 2 mg este considerată demonstrată suficient.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE,
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de solicitant în legătură cu obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a considerat că datele furnizate pentru parametrii farmacocinetici obișnuiți (ASC_{0-t} , ASC_{inf} și C_{max}), ASC-urile parțiale inițiale, precum și similitudinea profilurilor concentrației plasmatice în funcție de timp și în condiții de repaus alimentar și postprandiale, demonstrează în mod adecvat bioechivalența.

- Prin urmare, comitetul a considerat că datele furnizate sunt suficiente pentru a demonstra bioechivalența dintre Melatomed și denumirile asociate și medicamentul de referință.

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Melatomed și denumirile asociate, 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită, este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, așa cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.