

Iarscríbhinn II
Conclúidí eolaíocha

Conclúidí eolaíocha

Is néarahormón inghiniúil é meileatoinín a bhfuil ról lárnach aige i rialáil rithimí laethúla agus sa timthriall codlata-dúiseachta. Tá iarratas curtha isteach ag an iarratasóir faoi Airteagal 10(1) de Threoir 2001/83/CE maidir le taibléid Melatomed 2mg, scaoileadh faidréiseach (agus ainmneacha gaolmhara). Údaráíodh an táirge tagartha taibléad Circadin 2 mg, scaoileadh faidréiseach (Cógaisíocht Neurim) den chéad uair san Aontas in 2007. Is é an tásca atá beartaithe ná cóireáil ghearrthéarmach ar easuan príomhúil, le glacadh sa tráthnóna, thart ar 1 go 2 uair an chloig roimh am codlata agus tar éis béile.

Chun tacú leis an iarratas cineálach sin agus chun bithchoibhéis Melatomed leis an táirge tagartha a léiriú, chuir an t-iarratasóir trí staidéar bithchoibhéise isteach, lena n-áirítear dhá staidéar dáileoige aonair faoi dhálaí troscaidh agus cothaithe. Rinneadh na staidéir rithábhachtacha uile sular tháinig an Treoirlíne i bhfeidhm maidir le meastóireacht chógaschinéiteach agus chliniciúil ar fhoirmeacha dáileoige scaoilte modhnaithe EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1 (dá ngairtear 'treoirlíne MR' anseo feasta). I gcomhréir leis an treoirlíne seo, ba cheart bithchoibhéis a léiriú le haghaidh paraiméadar breise lena léirítear cruth thiúchan an phlasma i gcomparáid leis an gcuar ama sna staidéir ar dháileog aonair faoi dhálaí troscaidh agus cothaithe, amhail AUCanna páirteacha. Tugtar samplaí de AUC páirteach mar AUC páirteach luath (0 – scoithphointe t) agus AUC páirteach deiridh (scoithphointe t – t deiridh), scartha le scoithphointe ama réamhshainithe.

I mí Mheán Fómhair 2025, tar éis an t-iarratas seo a chur isteach, foilsíodh dréacht-treoirlíne bhithchoibhéise tháirgeshonrach (PSBGL) le haghaidh taibléad meileatoinín 2 mg, scaoileadh faidréiseach, lena sonraítear an scoithphointe do na AUCanna páirteacha luatha agus deiridh, i.e. 3 uair an chloig le haghaidh dálaí troscaidh, lena nglactar le pointí ama níos déanaí le haghaidh dálaí cothaithe. Léirítear sa dréacht-treoirlíne seo peirspictíochtaí rialála a bhí ann le déanaí maidir le léiriú bithchoibhéise le haghaidh taibléad meileatoinín 2 mg, scaoileadh faidréiseach, agus tá sí ar oscailt le haghaidh comhairliúchán poiblí go dtí an 31 Nollaig 2025. Dá bhrí sin, níor glacadh é go fóill.

Léiríodh bithchoibhéis an pharaiméadair phríomhúil réamhshainithe (AUC_{0-t} agus C_{max}) sna staidéir dáileoige aonair faoi dhálaí troscaidh agus cothaithe. Mar sin féin, ós rud é nár cuireadh an treoirlíne MR chun feidhme go dtí go ndearnadh staidéir an iarratasóra, níor áiríodh na AUCanna páirteacha mar phríomhpharaiméadair chógaschinéiteacha sna staidéir dáileoige aonair. Mar thoradh air sin, rinne an t-iarratasóir anailís post-hoc ar AUCanna páirteacha le haghaidh na staidéar troscaidh agus cothaithe, lena n-áirítear scoithphointe 3 uair an chloig maidir leis an staidéar troscaidh agus 3.5 uair a chloig maidir leis an staidéar cothaithe, agus na tuairimí a cuireadh in iúl i ndréacht-PSBGL á gcur san áireamh freisin.

San anailís post-hoc, léiríodh bithchoibhéis le haghaidh $AUC_{0-3 \text{ uair an chloig}}$ agus $AUC_{3 \text{ uair an chloig}-t}$ maidir leis an staidéar troscaidh dáileoige aonair. Mar sin féin, níor comhlíonadh na critéir maidir le bithchoibhéis don AUC páirteach deiridh $_{3.5 \text{ uair an chloig}-24 \text{ uair an chloig}}$ den staidéar dáileoige aonair faoi dhálaí cothaithe, rud a léirigh eatramh muiníne leathan (90 % CI 74.27-119.54 %) ach bheadh na critéir inghlacthachta maidir le bithchoibhéis laistigh den réimse 80-125 %.

Mheas an Ballstát tagartha go raibh údar leordhóthanach tugtha ag an iarratasóir leis sin, agus go bhféadfaí a mheas gur léiríodh an bhithchoibhéis. Mar sin féin, tháinig an tSualainn, mar Bhallstát lena mbaineann, ar an gconclúid nár léiríodh bithchoibhéis le haghaidh na bparaiméadar uile is gá a áirítear sa treoirlíne MR. Mheas an tSualainn go bhféadfadh sé sin a bheith ina riosca tromchúiseach don tsláinte phoiblí agus, dá bhrí sin, bhí sí den tuairim nach raibh an t-iarratas incheadaithe. Ar an iomlán, le linn

an nós imeachta CMDh, níorbh fhéidir teacht ar chomhaontú, agus cuireadh an tsaincheist sin faoi bhráid CHMP.

Achoimre fhoriomlán ar an meastóireacht eolaíoch ag CHMP

Fiafraíodh de CHMP an bhféadfaí a mheas go raibh an táirge íocshláinte cineálach bithchoibhéiseach leis an táirge íocshláinte tagartha, ós rud é nár léiríodh bithchoibhéis don AUC páirteach deiridh (3.5 uair an chloig-24 uair an chloig) sa staidéar dáileoige aonair faoi dhálaí cothaithe.

Thug CHMP dá aire go n-iarrtar le treoirlíne MR go mbeadh údar cuí leis an bpointe ama chun AUC páirteach a ghiorrú bunaithe ar phróifíl PK agus go mbeadh sé réamhshonraithe sa phrótacal staidéir. Sa chás sonrach sin, ós rud é go ndearnadh na staidéir sular foilsíodh an treoirlíne MR, roghnaíodh scoithphointí éagsúla do na AUCanna páirteacha post-hoc. Roghnaíodh scoithphointí 3 uair an chloig (i gcás staid troscaidh) agus 3.5 uair an chloig (i gcás staid chothaithe) ionas go bhféadfaí an nochtadh foriomlán a roinnt ina dhá AUC páirteacha chomhionanna. Ina theannta sin, baineadh úsáid as scoithphointí 6, 7, 12 agus 14 uair an chloig chun fad tipiciúil codlata agus rithim chiorclach meileatoinine inghiniúla a léiriú, chomh maith leis an bhfad a bhfuiltear ag súil le tiúchain meileatoinine ábhartha ina leith. Ina theannta sin, sheachain na scoithphointí sin eatraimh na céime déanaí a léiríonn tiúchain gar don teorainn chainníochtaithe níos ísle, a bhfuil inathraitheacht na gcóimheas tástála/tagartha teannta go substaintiúil agus neamhfhaisnéiseach ina leith.

Mheas CHMP gur áirithíodh leis na scoithphointí le haghaidh AUCanna páirteacha tréithriú láidir ar chruth thiúchan an phlasma i gcomparáid le cuar ama, agus ghlac sé le ríomh na AUCanna páirteacha comhfhreagracha post-hoc.

Thug CHMP dá aire gurb é an stát troscaidh na dálaí is íogaire chun difríochtaí foirmilthe a bhrath, agus go raibh BE léirithe go cinntitheach sa stát troscaidh maidir le gach paraiméadar réamhshonraithe agus post-hoc. Ina theannta sin, chomhlíon na AUCanna páirteacha luatha (0-3.5; 0-6, 0-12 uair an chloig) na critéir inghlacthachta chaighdeánacha go comhsheasmhach faoi dhálaí troscaidh agus cothaithe araon. Ina theannta sin, níl aon cheist ann faoi chosúlacht amhairc maidir le tiúchan an phlasma-próifíil ama faoi na dálaí uile.

Mheas CHMP go raibh údar leordhóthanach leis an eatraimh muiníne leathan don AUC páirteach déanach i staid chothaithe (in ainneoin meastachán pointe gar d'aontacht) thar 6 uair an chloig mar gheall ar inathraitheacht ard arna spreagadh ag tiúcháin an-íseal, gar don bhonnlíne i gcomhthéacs sampla de mhéid bheag (N=24) don anailís post-hoc sa staidéar cothaithe.

Ar an iomlán, agus na gnáthpharaiméadair chógaschinéiteacha (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ agus C_{max}), na AUCanna páirteacha luatha, chomh maith le cosúlacht amhairc maidir le tiúchan an phlasma-próifíil ama faoi na dálaí uile á gcur san áireamh, mheas CHMP go raibh údar an iarratasóra inghlactha. Dá bhrí sin, meastar go léirítear go leordhóthanach bithchoibhéis idir na táibléid meileatoinine 2 mg tástála, scaoileadh faidreiseach, agus na táibléid Circadin 2 mg, scaoileadh faidreiseach.

Bunús le tuairim CHMP

De bharr an mhéid seo a leanas,

- Mheas an Coiste an tarchur faoi Airteagal 29(4) de Threoir 2001/83/CE.
- Mheas an Coiste iomláine na sonraí a chuir an t-iarratasóir isteach maidir leis na hagóidí a ardaíodh mar riosca féideartha tromchúiseach don tsláinte phoiblí.
- Bhí an Coiste den tuairim maidir leis na sonraí a cuireadh ar fáil do na gnáthpharaiméadair chógaschinéiteacha (AUC_{0-t} , AUC_{inf} agus C_{max}), na AUCanna páirteacha luatha chomh maith leis an gcosúlacht idir tiúchan an phlasma-proifíil ama faoi dhálaí troscaidh agus cothaithe, go léiríonn siad bithchoibhéis go leordhóthanach.
- Dá bhrí sin, mheas an Coiste gur leor na sonraí a cuireadh ar fáil chun bithchoibhéis a léiriú idir Melatomed agus ainmneacha gaolmhara agus an táirge íocshláinte tagartha.

Measann an Coiste, mar thoradh air sin, go bhfuil cothromaíocht idir rioscaí agus tairbhí taibléad Melatomed agus ainmneacha gaolmhara fabhrach, scaoileadh faidréiseach, agus, dá bhrí sin, molann sé go ndeonófaí an t-údarú margaíochta nó na húdaruithe margaíochta le haghaidh na dtáirgí íocshláinte dá dtagraítear in Iarscríbhinn I de thuairim CHMP. Fanann an fhaisnéis faoin táirge de réir an leagain deiridh a cinneadh mar chuid de nós imeachta an ghrúpa Comhordúcháin mar a luaitear in Iarscríbhinn III de thuairim CHMP.