

II priedas
Mokslinės išvados

Mokslinės išvados

Melatoninas yra endogeninis neurohormonas. Jis atlieka svarbų vaidmenį reguliuojant cirkadinį ritmą, miego ir budrumo ciklą. Pareiškėjas pateikė paraišką pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 1 dalį dėl Melatomed 2mg pailginto atpalaidavimo tablečių (ir susijusių pavadinimų). Referencinis vaistas Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tabletės („Neurim Pharmaceuticals“) pirmą kartą ES buvo įregistruotas 2007 m. Siūloma indikacija: trumpalaikis pirminės insomnijos gydymas, vaisto vartojant vakare, 1–2 valandas prieš miegą, po valgio.

Siekdamas pagrįsti šią paraišką dėl generinio vaisto ir įrodyti Melatomed biologinį ekvivalentiškumą referenciniam vaistui, pareiškėjas pateikė trijų biologinio ekvivalentiškumo tyrimų, įskaitant dviejų vienkartinės dozės tyrimų, kai vaistas vartojamas nevalgius ir pavalgius, rezultatus. Visi pagrindiniai tyrimai buvo atlikti iki įsigaliojant Gairėms dėl modifikuoto atpalaidavimo dozavimo formų farmakokinetinio ir klinikinio vertinimo EMA/CHMP/EWP/280/96 1-oji perž. red. (toliau – MR gairės). Pagal šias gaires, turėtų būti įrodytas papildomų parametru, rodančių koncentracijos plazmoje priklausomai nuo laiko kreivės formą atliekant vienkartinės dozės tyrimus, kai vaisto vartojama nevalgius ir pavalgius, pvz., dalinių AUC biologinis ekvivalentiškumas. Dalinių AUC pavyzdžiai pateikiami kaip ankstyvasis dalinis AUC (nuo $t=0$ iki kirpinio laiko) ir galutinis dalinis AUC (nuo kirpinio laiko iki pabaigos laiko), kuriuos skiria iš anksto nustatytas kirpinio laiko momentas.

2025 m. rugsėjo mėn., po to, kai jau buvo pateikta ši paraiška, dėl melatonino 2 mg pailginto atpalaidavimo tablečių buvo paskelbtas konkrečių vaistinių preparatų biologinio ekvivalentiškumo gairių (PSBGL) projektas, kuriame nurodytas ankstyvųjų ir galutinių dalinių AUC kirpinis laikas, t. y. 3 valandos, jei vaistas vartojamas nevalgius, ir leidžiami ilgesni laikotarpiai, jei vaistas vartojamas pavalgius. Šis gairių projektas atspindi naujausias reguliavimo perspektyvas dėl melatonino 2 mg pailginto atpalaidavimo tablečių biologinio ekvivalentiškumo įrodymo; dėl jo vyksta viešosios konsultacijos iki 2025 m. gruodžio 31 d. Todėl jis dar nepatvirtintas.

Iš anksto nustatyto pirminio parametro (AUC_{0-t} ir C_{max}) biologinis ekvivalentiškumas buvo įrodytas atliekant vienkartinės dozės tyrimus, kai vaisto buvo vartojama nevalgius ir pavalgius. Tačiau kadangi MR gairės buvo įgyvendintos po pareiškėjo atliktų tyrimų, daliniai AUC nebuvo įtraukti į vienkartinės dozės tyrimus kaip pirminiai farmakokinetiniai parametrai. Dėl šios priežasties pareiškėjas atliko tyrimų, kai vaisto buvo vartojama nevalgius ir pavalgius, dalinių AUC *post-hoc* analizę nurodydamas 3 val. kirpinį laiką (vaisto vartojant nevalgius) ir 3,5 val. kirpinį laiką (kai vaisto buvo vartojama pavalgius), taip pat atsižvelgdamas į PSBGL projekte išsakytas nuomones.

Atliekant *post hoc* analizę, buvo įrodytas vienkartinės dozės nevalgius tyrimo $AUC_{0-3 \text{ val.}}$ ir $AUC_{3 \text{ val.-}t}$ biologinis ekvivalentiškumas. Tačiau vienkartinės dozės tyrimo, kai vaisto buvo vartojama pavalgius, galutinio dalinio $AUC_{3,5-24 \text{ val.}}$ biologinio ekvivalentiškumo kriterijus nebuvo įvykdytas, ir tai parodė didelis pasikliautinis intervalas (90 % PI: 74,27–119,54 %), kai biologinio ekvivalentiškumo priimtumo intervalas būtų 80–125 %.

Referencinė valstybė narė laikėsi nuomonės, kad pareiškėjas tai tinkamai pagrindė ir kad biologinis ekvivalentiškumas gali būti laikomas įrodytu. Tačiau Švedija – susijusi valstybė narė – priėjo prie išvados, kad visų į MR gaires įtrauktų reikalaujamų parametru biologinis ekvivalentiškumas nebuvo įrodytas. Švedija manė, kad tai gali kelti didelę riziką visuomenės sveikatai, todėl laikėsi nuomonės, kad paraiškos negalima patvirtinti. Per

CMD(h) procedūrą nepavyko pasiekti susitarimo ir šis klausimas buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

CHMP buvo paklausta, ar generinį vaistinį preparatą galima laikyti biologiškai ekvivalentišku referenciniam vaistiniam preparatui, jei atliekant vienkartinės dozės, kai vaisto vartojama pavalgis, tyrimą nebuvo įrodytas galutinio dalinio AUC (3,5–24 val.) biologinis ekvivalentiškumas.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad MR gairėse reikalaujama dalinio AUC kirpinio laiko tašką pagrįsti remiantis farmakokinetinėmis charakteristikomis ir iš anksto nurodyti tyrimo protokole. Šiuo konkrečiu atveju, kadangi tyrimai buvo atlikti prieš paskelbiant MR gaires, *post hoc* buvo pasirinktos skirtingi dalinių AUC kirpiniai laikai. Buvo pasirinktos 3 val. (nevalgus) ir 3,5 val. (pavalgius) kirpiniai laikai, kad bendrą ekspoziciją būtų galima padalyti į du vienodus dalinius AUC. Be to, buvo pasirinkti 6, 7, 12 ir 14 valandų kirpiniai laikai, siekiant atsižvelgti į tipinę miego trukmę ir vartojant endogeninį melatoniną nustatomą cirkadinį ritmą, taip pat į numatomą atitinkamų melatonino koncentracijų trukmę. Be to, taikant šiuos kirpinius laikus buvo išvengta vėlyvojo etapo intervalų, kurių koncentracijos artimos apatinei kiekybinio įvertinimo ribai ir kurių bandymo ir (arba) etaloninių rodiklių kintamumas yra gerokai per didelis ir neinformatyvus.

CHMP laikėsi nuomonės, kad dalinių AUC kirpiniai laikai leido patikimai apibūdinti koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu kreivės formą, ir sutiko su atitinkamų dalinių AUC *post hoc* apskaičiavimu.

CHMP pažymėjo, kad būsena nevalgus jautriausiai leido nustatyti preparato sudėties skirtumus ir kad biologinis ekvivalentiškumas buvo įtikinamai įrodytas, kai vaisto buvo vartojama nevalgus, pagal visus iš anksto nustatytus ir *post hoc* parametrus. Be to, ankstyvieji daliniai AUC (0–3,5; 0–6, 0–12 val.) nuosekliai atitiko standartinius priimtino kriterijus tiek vaistą vartojant nevalgus, tiek pavalgis. Be to, nekyla abejonių dėl plazmos koncentracijos laiko atžvilgiu profilių vizualinio panašumo visomis sąlygomis.

CHMP laikėsi nuomonės, kad didelį pasikliautinąjį intervalą, susijusį su 6 val. viršijančiu vėlyvu daliniu AUC, kai vaisto vartojama pavalgis (nepaisant to, kad įvertis taškais buvo artimas vienetui), pakankamai pagrindžia didelis kintamumas, kurį lėmė labai mažos, beveik pradžios koncentracijos esant mažam imties dydžiui (N=24), atliekant tyrimo, kai vaistas buvo vartojamas pavalgis, *ad hoc* analizę.

Apskritai, atsižvelgdamas į įprastus farmakokinetinius parametrus (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ ir C_{max}), ankstyvuosius dalinius AUC, taip pat į vizualinį koncentracijos plazmoje laiko atžvilgiu profilių panašumą visomis sąlygomis, CHMP nusprendė, kad pareiškėjo pagrindimas yra priimtinas. Todėl tiriamų melatonino 2 mg pailginto atpalaidavimo tablečių ir Circadin 2 mg pailginto atpalaidavimo tablečių biologinis ekvivalentiškumas yra pakankamai įrodytas.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- komitetas apsvairstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvairstė visus duomenis, kuriuos pareiškėjas pateikė dėl prieštaravimų, kurie buvo pareikšti dėl galimos didelės rizikos visuomenės sveikatai;
- komitetas laikėsi nuomonės, kad pateikti įprastų farmakokinetinių parametru (AUC_{0-t} , AUC_{inf} ir C_{max}), ankstyvųjų dalinių AUC, taip pat plazmos koncentracijos laiko atžvilgiu profilių panašumo duomenys, kai vaisto vartojama nevalgus ir pavalgis, tinkamai įrodo biologinį ekvivalentiškumą;
- todėl komitetas laikėsi nuomonės, kad pateiktų duomenų pakanka Melatomed ir susijusių pavadinimų bei referencinio vaistinio preparato biologiniam ekvivalentiškumui įrodyti;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Melatomed ir susijusių pavadinimų 2 mg pailginto atpalaidavimo tablečių naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja suteikti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokie, kokie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu kaip galutinė versija, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.