

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΔΟΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΓΝΩΜΗΣ  
ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ  
ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΣ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΠΟΥ  
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

### ***Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Prevora***

Η τερηδόνα είναι μια χρόνια βακτηριακή νόσος. Το φαρμακευτικό προϊόν Prevora 100 mg/ml είναι οδοντικό διάλυμα χλωρεξιδίνης 10% βάρος κατ' όγκο το οποίο ενδείκνυται για τη μείωση της τερηδόνας στη μόνιμη οδοντοφυΐα εφήβων και ενηλίκων. Το προϊόν είναι τοπικό διάλυμα χλωρεξιδίνης που δρα σε δύο φάσεις. Αποτελείται από διάλυμα χλωρεξιδίνης για επικάλυψη (φάση 1) και αδρανή στεγανοποιητική επικάλυψη (φάση 2) που τοποθετείται μετά την εφαρμογή του διαλύματος χλωρεξιδίνης. Προορίζεται για εφαρμογή στην επιφάνεια της μόνιμης οδοντοφυΐας, μία φορά την εβδομάδα επί τέσσερις εβδομάδες και, στη συνέχεια, μία εφαρμογή κατά τον έκτο μήνα. Οι επόμενες εφαρμογές εξαρτώνται από την κλινική αξιολόγηση του κινδύνου τερηδόνας εκ μέρους του οδοντίατρου.

Το Prevora έχει αξιολογηθεί σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με την ορθή κλινική πρακτική. Οι δύο κλινικές μελέτες που υποβλήθηκαν αρχικά από τον ΚΑΚ προς στήριξη της προτεινόμενης ένδειξης είναι:

#### Κλινική μελέτη #001 (μελέτη ξηροστομίας σε ενήλικες)

Η μελέτη αυτή είναι μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη δοκιμή η οποία διενεργήθηκε σε ενήλικες που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης τερηδόνας. Στη βασική μελέτη μετείχαν συνολικά 79 υποκείμενα που έλαβαν το φάρμακο.

Το φάρμακο συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) ως προς την αύξηση της τερηδόνας. Σε όλες τις οδοντικές επιφάνειες (ρίζα και κορώνα) παρατηρήθηκε μείωση κατά 24,5% με τιμή  $p$  0,0322 [για διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95%, από 0,62 έως 0,98]. Στις ρίζες παρατηρήθηκε μείωση κατά 40,8% με τιμή  $p$  0,0206 (για ΔΕ 95%, από 0,23 έως 0,78) ενώ στις κορώνες δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και του Prevora (τιμή  $p$  0,0644).

Τα αποτελέσματα δεν κρίθηκαν επαρκώς πειστικά λόγω της μη υποστηρικτικής φύσης της μελέτης σε εφήβους (παρακάτω).

#### Κλινική μελέτη #002 (μελέτη Dundee σε εφήβους)

Η μελέτη αυτή είναι μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή δοκιμή διάρκειας 3 ετών σε εφήβους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης τερηδόνας, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Prevora 100 mg/ml οδοντικό διάλυμα στη μείωση της τερηδόνας. Οι ασθενείς που μετείχαν στην εν λόγω μελέτη, ηλικίας από 11 έως 13 ετών, εμφάνισαν κατά το παρελθόν ή κατά την περίοδο της μελέτης τερηδόνα και αυξημένα επίπεδα μεταλλαγμένων στελεχών στρεπτόκοκκου στις σιελικές εκκρίσεις. Η συγκεκριμένη μελέτη, παρότι ανεπιτυχής αφού δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και του Prevora βάσει των μετρήσεων των πρωτευνόντων αποτελεσμάτων, υποβλήθηκε ως υποστηρικτικό στοιχείο. Τα θετικά αποτελέσματα που παρατηρούνται στη συγκεκριμένη μελέτη δεν βασίζονται σε ανάλυση μιας εκ των προτέρων καθορισμένης υποομάδας αλλά σε μια ανάλυση εκ των υστέρων καθορισμένης ομάδας, τα οποία αφορούν μόνο την υποομάδα των γυναικών. Συνεπώς, τα αποτελέσματα αυτά δεν παρέχουν πειστικές αποδείξεις αποτελεσματικότητας. Το κράτος μέλος που ήγειρε ενστάσεις διατύπωσε τη γνώμη ότι οι αποδείξεις που υποβλήθηκαν δεν ήταν αρκετά πειστικές ακόμη και για τον ενήλικο πληθυσμό υψηλού κινδύνου. Ο ΚΑΚ, δηλαδή η CHX Technologies Europe Ltd, για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν μέχρι στιγμής υπέβαλε προς εξέταση στη CHMP τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης, της μελέτης πρόληψης τερηδόνας σε ενήλικες (PACS).

### Μελέτη πρόληψης τερηδόνας σε ενήλικες (PACS)

Η μελέτη αυτή είναι μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλή τυφλή, προοπτική μελέτη φάσης III. Στη μελέτη μετείχαν 983 ενήλικες υψηλού κινδύνου. Στόχος της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας του Prevoqa στη μείωση των κοιλοτήτων σε ενήλικες υψηλού κινδύνου, η αξιολόγηση της ασφάλειας του προϊόντος και η αξιολόγηση της εμφάνισης ανθεκτικών στη χλωρεξιδίνη μεταλλαγμένων στελεχών στρεπτόκοκκου, εφόσον υπάρχουν, μετά από τη θεραπεία σε ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη, καθώς και η αξιολόγηση της εμφάνισης ευκαιριακών λοιμώξεων, εφόσον υπάρχουν, με τη μορφή *Candida albicans* μετά από τη θεραπεία σε ασθενείς που μετείχαν στη μελέτη.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν ο αριθμός των νέων κοιλοτήτων (στην επιφάνεια της κορώνας και της ρίζας) ανά συμμετέχοντα, όπως μετρήθηκαν στην επίσκεψη κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν οι νέες κοιλότητες στις κορώνες και οι κοιλότητες στις ρίζες ανά συμμετέχοντα.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 983 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 80 ετών, με μέσο όρο ηλικίας τα 43 έτη. Ο εν λόγω πληθυσμός της μελέτης θεωρείται αντιπροσωπευτικός των ασθενών στην ΕΕ.

Όπως ορίζεται από το πρωτεύον τελικό σημείο, η μελέτη αυτή δεν κατέδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ του δραστικού φαρμάκου και του εικονικού φαρμάκου. Συνεπώς, το Prevoqa φαίνεται να έχει αρνητική επίδραση, δηλαδή περισσότερες κοιλότητες στον πληθυσμό χαμηλού κινδύνου.

Αξιολογώντας τη φαινόμενη «αρνητική επίδραση» της θεραπείας για τον πληθυσμό χαμηλού κινδύνου, η CHMP απέδωσε το συγκεκριμένο ζήτημα στη σχετική απουσία στις ομάδες εικονικού φαρμάκου συμμετεχόντων υψηλού κινδύνου (συμμετέχοντες με περισσότερες από 3 κοιλότητες κατά την εξέταση), αφού στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου η αρχική τιμή κοιλοτήτων είναι υψηλότερη.

Για την αιτιολόγηση της δικόρυφης κατανομής της νόσου στον πληθυσμό της μελέτης, τόσο κατά την εξέταση όσο και κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο κίνδυνος (όπως μετράται από τον αριθμό των κοιλοτήτων κατά την εξέταση) προστίθεται στο μοντέλο ANOVA. Σε αυτήν την περίπτωση η παρατηρούμενη συνολική κλινική επίδραση είναι 36,8% με  $p = 0,04$ . Η σημασία αυτής της προληπτικής επίδρασης αυξάνεται για τους συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου, τόσο για όλες τις οδοντικές επιφάνειες όσο και για τις κορώνες. Οι σημειακές εκτιμήσεις για τις κορώνες και όλες τις οδοντικές επιφάνειες δεν παρουσιάζουν διαφορές που να υποδεικνύουν ότι τα αποτελέσματα για τις επιφάνειες των ριζών είναι παρόμοια. Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα ενδέχεται να μην είναι στατιστικά σημαντικά, δεν υπάρχουν αποδείξεις αλληλεπίδρασης και, συνεπώς, υπάρχουν επαρκείς στατιστικές αποδείξεις για την έγκριση της ένδειξης «για όλες τις επιφάνειες στον πληθυσμό υψηλού κινδύνου» και όχι μόνο για τις επιφάνειες των ριζών.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ανθεκτικές και ευκαιριακές λοιμώξεις, η εν λόγω μελέτη δεν κατέδειξε σημαντική ανθεκτικότητα στα μεταλλαγμένα στελέχη στρεπτόκοκκου ή σε ευκαιριακές λοιμώξεις από *Candida albicans* σε ενήλικες ασθενείς μετά από τη θεραπεία με Prevoqa για χρονικό διάστημα ενός έτους.

Η εν λόγω μελέτη δεν εγείρει καμία ανησυχία σε ό,τι αφορά την ασφάλεια.

### Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Η μελέτη PACS απέτυχε όσον αφορά το πρωτεύον τελικό της σημείο καθώς δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά μεταξύ του δραστικού και του εικονικού φαρμάκου στην έκταση της τερηδόνας σε κάθε ασθενή. Ωστόσο, εάν ληφθεί υπόψη το αποτέλεσμα για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, παρατηρείται σημαντική διαφορά μεταξύ του δραστικού και του εικονικού φαρμάκου. Κατά συνέπεια, συνεξετάζοντας τα δεδομένα που υποβλήθηκαν προηγουμένως, υπάρχουν πλέον επαρκείς αποδείξεις για την εξαγωγή του συμπεράσματος ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου είναι θετική για την προτεινόμενη

ένδειξη. Επιπλέον, η νέα δοκιμή υποδεικνύει επίσης όφελος για τις επιφάνειες των κορωνών και καμία φαινόμενη διαφορά μεταξύ των επιφανειών ριζών και κορωνών.

Συνάγεται το συμπέρασμα ότι η ένδειξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου πρέπει να διατηρηθεί και τα αποτελέσματα που παρατηρούνται στις επιφάνειες των κορωνών πρέπει να αναφέρονται. Η CHMP συμφωνεί με την ακόλουθη ένδειξη:

*«Το Prevora 100mg/ml οδοντικό διάλυμα είναι αντισηπτικό διάλυμα για τοπική χρήση στην οδοντοστοιχία ασθενών για την πρόληψη της τερηδόνας στις κορώνες και στις ρίζες των δοντιών σε ενήλικες ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης τερηδόνας (π.χ. ασθενείς που πάσχουν από ξηροστομία ή ασθενείς με τερηδόνα σε 3 ή περισσότερες οδοντικές επιφάνειες κατά την έναρξη του προγράμματος θεραπείας). Το φάρμακο προορίζεται για χρήση μόνο από οδοντιάτρους στα ιατρεία τους».*

Επιπλέον, συμφωνήθηκε ότι οι πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να αναφέρεται ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική ανθεκτικότητα σε μεταλλαγμένα στελέχη του στρεπτόκοκκου ή σε ευκαιριακές λοιμώξεις με *Candida albicans* σε ενήλικες ασθενείς μετά από τη θεραπεία με Prevora για χρονικό διάστημα ενός έτους.

***Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης και την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των φύλλων οδηγιών χρήσης***

Εκτιμώντας

- την αξιολόγηση όλων των διαθέσιμων δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ, και ειδικότερα των αποτελεσμάτων της μελέτης PACS σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, και
- την επιστημονική συζήτηση που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής,

η CHMP εισηγήθηκε για το Prevoja τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, της οποίας η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III.