

II LISA

**EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING POSITIIVSE
ARVAMUSE JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE, MÄRGISTUSE JA PAKENDI
INFOLEHE MUUTMISE ALUSED**

Teaduslikud järeldused

Prevora teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Hambakaaries on krooniline bakteriaalne haigus. Ravim Prevora 100 mg/ml on hammastele mõeldud 10% (mass/maht) kloorheksidiini lahus, mida kasutatakse teismeliste ja täiskasvanute jäävhammaste hambakaariese vähendamiseks. Tegemist on kahes etapis paikselt manustatava kloorheksidiini lahusega. Ravim sisaldab kloorheksidiini pindamislahust (1. etapp) ja inertset kattedhermeetikut (2. etapp), mis kantakse peale pärast kloorheksidiini lahusega töötlemist. Ravim on mõeldud jäävhammaste pinnale kandmiseks esimesel ravikuul kord nädalas (kokku neli korda) ning seejärel kuuendal ravikuul üks kord. Järgnevad manustamiskorrad määrab hambaarst kaariese riski kliinilise hindamise alusel.

Ravimit Prevora hinnati kahes hea kliinilise tava kohaselt läbi viidud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus. Kõnealused kaks kliinilist uuringut, mille müügiloa hoidja taotletava näidustuse toetuseks algselt esitas, olid järgmised.

Kliiniline uuring 001 (täiskasvanute suukuivuse uuring)

Hambakaariese riskiga täiskasvanutel läbi viidud topeltpime randomiseeritud mitmekeskuseline kontrolliga uuring. Põhiuuringusse kaasati kokku 79 ravimit manustavat uuringualust.

Võrreldi kaariese levikut ravimirühmas ja platseeborühmas. Kõikide hambapindade lõikes (juurepinnad ja kroonipinnad) täheldati kaariese vähenemist 24,5% võrra tõenäosusväärtusega 0,0322 (95% usaldusvahemik 0,62–0,98). Juurepindade puhul täheldati kaariese 40,8%-list vähenemist tõenäosusväärtusega 0,0206 (95% usaldusvahemik 0,23–0,78) ning kroonipindade puhul ei täheldatud platseebo ja Prevora vahel olulist erinevust (tõenäosusväärtus 0,0644).

Uuringu tulemusi ei peetud piisavalt veenvateks, kuna allpool kirjeldatud teismeliste uuring ei toetanud neid.

Kliiniline uuring 002 (Dundee teismeliste uuring)

Kolmeaastane randomiseeritud topeltpime uuring Prevora 100 mg/ml hambalahuse efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks kaariese leviku vähendamisel riskialuste teismeliste patsientide seas. Tegemist oli 11–13 aasta vanuste patsientidega, kellel täheldati tõendeid varem esinenud või olemasoleva kaariese kohta ning *Streptococcus mutans*'i kõrget sisaldust süljes. Selle uuringu tulemused esitati toetavate andmetena, sest uuring ebaõnnestus: platseebo ja Prevora vahel ei täheldatud esmase tulemusnäitaja osas olulist erinevust. Selles uuringus saadi positiivsed tulemused üksnes naiste allrühmas, kuid need ei põhinenud eelnevalt määratletud allrühma analüüsil, vaid *post hoc*-analüüsil. Seetõttu ei tõenda need andmed selgelt ravimi efektiivsust. Vastuväite esitanud liikmesriik oli seisukohal, et esitatud tõendeid ei saa isegi suure riski rühma kuuluvate täiskasvanute populatsiooni osas piisavalt veenvateks pidada. Müügiloa hoidja CHX Technologies Europe Ltd esitas seni saadud tulemuste kinnitamise eesmärgil inimravimite komiteele hindamiseks ühe teise uuringu – täiskasvanute kaariese ennetamise uuringu – tulemused.

Täiskasvanute kaariese ennetamise uuring

Tegemist oli mitmekeskuselise topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi perspektiivuurinuga. Uuringusse kaasati 983 riskirühma kuuluvat täiskasvanut ning uuringu eesmärgid olid järgmised: hinnata Prevora efektiivsust hambaaukude vähendamisel riskirühma kuuluvate täiskasvanute seas, hinnata ravimi ohutust ning hinnata kloorheksidiiniresistentse *Streptococcus mutans*'i ja oportunistlike *Candida albicans*'i infektsioonide võimalikku ravijärgset esinemist uuringualustel.

Uuringu esmane näitaja oli uuringu lõppvisiidil leitud uute aukude (nii krooni kui ka juure pinnal) arv iga uuringus osaleja kohta. Teised näitajad olid uute krooniaukude ja uute juureaukude arv uuringus osaleja kohta.

Uuringupopulatsioon koosnes 983 täiskasvanust vanuses 18–80 eluaastat, keskmise vanusega 43 eluaastat. Seda võib pidada Euroopa Liidu patsientide suhtes representatiivseks uuringupopulatsiooniks.

Esmase näitaja alusel ei leitud uuringus olulist erinevust ravimi ja platseebo vahel. Seega näib Prevora avaldavalt negatiivset mõju, tekitades väikese riskiga populatsioonis rohkem auke. Inimravimite komitee seletas ravi näilist vastupidist mõju väikese riskiga populatsioonis asjaoluga, et suure riskiga (läbivaatusel leitud kolme või enama auguga) uuringualuseid oli platseeborühmades suhteliselt vähe, samas kui riskirühmas oli aukude algne esinemissagedus suurem.

Kui dispersioonanalüüsi (ANOVA) mudelile lisada läbivaatusel leitud aukude arvu kajastav riskitegur, et võtta arvesse haiguse bimodaalset jaotust uuringupopulatsioonis nii läbivaatuse ajal kui ka uuringu vältel, täheldatakse kliinilist mõju 36,8% ulatuses tõenäosusväärtusega $p = 0,04$. Selle ennetava mõju olulisus suureneb suure riskiga uuringualuste puhul nii kõikide hambapindade kui ka kroonipindade osas. Erinevuse puudumine kroonipindasid ja kõiki pindasid iseloomustavate punkthinnangute vahel viitab sellele, et juurepindasid käsitlevad tulemused peaksid jääma samasse suurusjärku. Ehkki need tulemused ei pruugi olla statistiliselt olulised, ei leitud tõendeid koostoime esinemise kohta ning seega on olemas piisav statistiline tõendusmaterjal ravimi näidustamiseks suure riskiga populatsioonis kõikide hambapindade, mitte üksnes juurepindade osas.

Resistentsete ja oportunistlike infektsioonide osas ei täheldatud kõnealuses uuringus pärast ühe aasta pikkust Prevoral põhinevat ravi täiskasvanud patsientidel olulist resistentsust *Streptococcus mutans*'i ega oportunistlike *Candida albicans*'i infektsioonide suhtes.

Kõnealune uuring ei tekitanud ohutuse osas mingeid probleeme.

Kasulikkuse ja riski hindamine

Täiskasvanute kaariese ennetamise uuring ebaõnnestus esmase näitaja osas, sest puudusid erinevused kaariesejuhtude arvus patsiendi kohta ravimi ja platseebo vahel. Ent kui vaadelda tulemusi suure riskiga patsientide seas, täheldatakse ravimi ja platseebo vahel olulist erinevust. Seega on praegu koos varem esitatud andmetega olemas piisavalt tõendeid, mis lubavad järeldada, et riski ja kasulikkuse suhe on taotletava näidustuse puhul positiivne. Peale selle viitab uus uuring ravimi kasulikkusele ka kroonipindade puhul ning ilmsete erinevuste puudumisele juurepindade ja kroonipindade vahel.

Jõuti järeldusele, et ravimi näidustus suure riskiga patsientidel tuleks muutmata jätta ning samuti tuleks kajastada kroonipindasid käsitlevaid tulemusi. Inimravimite komitee leppis kokku järgmises näidustuses:

„Prevora 100 mg/ml hambalahus on antiseptiline lahus, mida manustatakse paiksetl patsientide hammastikule krooni- ja juurekaariese ennetamiseks hambakaariese suure riskiga täiskasvanutel (nt suukuivuse korral ja kolme või enama raviplaani eelneva kaariesejuhu korral). Mõeldud kasutamiseks hambaravikabinettides üksnes hambaarstide poolt.”

Peale selle lepitati kokku, et tuleks muuta ka ravimi infolehte, kajastamaks asjaolu, et pärast ühe aasta pikkust Prevoral põhinevat ravi ei täheldatud täiskasvanud patsientidel olulist resistentsust *Streptococcus mutans*'i ega oportunistlike *Candida albicans*'i infektsioonide suhtes.

Positiivse arvamuse ning ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muutmise alused

Võttes arvesse

- kõikide kättesaadavate müügiloa hoidja esitatud andmete, eelkõige suure riskiga patsientidel läbi viidud täiskasvanute kaariese ennetamise uuringu tulemuste hindamist ning
- komitees toimunud teaduslikku arutelu,

soovitas inimravimite komitee anda Prevora müügiloa, millele vastavad ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.