

LIITE II

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET,
HYVÄKSYMISPERUSTEET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVEDON,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Prevora

Hammaskaries on bakteerien aiheuttama krooninen sairaus. Prevora 100 mg/ml on 10 % w/v klooriheksidiini -dentaaliliuos hammaskarieksen vähentämiseen nuorten ja aikuisten pysyvissä hampaissa. Valmiste on paikallisesti käytettävä kaksivaiheinen klooriheksidiiniliuos. Se koostuu klooriheksidiini-pinnoitusliuksesta (vaihe 1) ja inertistä sulkupinnoitteesta (vaihe 2), jota levitetään klooriheksidiiniliuoksen levittämisen jälkeen. Valmistetta on tarkoitus levittää pysyvien hampaiden pinnalle neljä kertaa viikossa hoidon ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen kerran hoidon kuudentena kuukautena. Myöhemmin valmistetta levitetään hammasalan ammattilaisen tekemän kliinisen kariesriskin arvion perusteella.

Prevoraa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jotka on toteutettu hyvän kliinisen käytännön mukaisesti. Myyntiluvan haltijan ehdotetun käyttöaiheen tueksi alun perin toimittamat kaksi kliinistä tutkimusta olivat:

Kliininen tutkimus nro 001 (aikuisten kserostomiatutkimus)

Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus hammaskarieksen riskistä aikuisilla. Päättötutkimuksessa oli mukana yhteensä 79 koehenkilöä, jotka saivat vaikuttavaa ainetta.

Karieksen lisääntymistä verrattiin vaikuttavan aineen ja lumelääkkeen välillä. Tutkimuksessa havaittiin 24,5 prosentin vähentynyt riski kaikilla hammaspinnoilla (juuri- ja kruunun pinnoilla) p-arvon ollessa 0,0322 (95 prosentin luottamusväli [CI] 0,62–0,98). Juuripinnoilla havaittiin 40,8 prosentin vähennys p-arvolla 0,0206 (95 prosentin CI 0,23–0,78), kun taas kruunun pinnoilla ei havaittu merkittävää eroa lumelääkkeen ja Prevoran välillä (p-arvo 0,0644).

Tuloksia ei pidetty riittävän vakuuttavina, koska nuorilla tehty tutkimus (ks. alla) ei tukenut niitä.

Kliininen tutkimus nro 002 (Dundeen nuorten tutkimus)

Kolmevuotinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus riskiryhmään kuuluvilla nuorilla potilailla Prevora 100mg/ml -dentaaliliuoksen tehokkuuden ja turvallisuuden arvioimiseksi karieksen lisääntymisen vähentämisessä. Tutkimuksessa oli mukana 11–13-vuotiaita nuoria, joilla oli aiemmin ollut tai oli parhaillaan kariesta ja kohonnut syljen streptokokkimutanttien taso. Tämän tutkimuksen tulokset toimitettiin tukitietoina, koska tutkimus epäonnistui siten, että lumelääkkeen ja Prevoran välillä ei havaittu merkittävää eroa ensisijaisten tulosmuuttujien perusteella mitattuna. Tässä tutkimuksessa havaitut myönteiset tulokset liittyivät vain naispuoliseen alaryhmään. Tämä tulos ei perustunut ennalta määritellyyn alaryhmän analyysiin vaan post hoc -analyysiin. Tämän vuoksi nämä tulokset eivät tarjoa varmoja todisteita valmisteeseen tehosta. Hakemusta vastustava jäsenvaltio katsoi, etteivät toimitetut todisteet ole riittävän vakuuttavat edes korkean riskin aikuisväestöllä. Myyntiluvan haltija CHX Technologies Europe Ltd toimitti lääkevalmistekomitealle harkittavaksi tulokset vielä tutkimuksesta, jossa tutkittiin aikuisten karieksen ehkäisyä, havaittujen tulosten vahvistamista varten.

Aikuisten karieksen ehkäisy tutkimus (PACS)

Tämä on vaiheen III, lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu, prospektiivinen monikeskustutkimus. Tutkimuksessa oli mukana 983 riskiryhmään kuuluvaa aikuista, ja tutkimuksen tavoitteet olivat: Prevoran tehokkuuden määrittäminen reikien ehkäisyssä riskiryhmään kuuluvilla aikuisilla, sen turvallisuuden arvioiminen ja mahdollisten klooriheksidiinille vastustuskykyisten streptokokkimutanttien ilmaantumisen arvioiminen hoidon jälkeen tutkimukseen osallistuneilla potilailla sekä mahdollisten Candida albicans -hiivan muodossa ilmenevien opportunisti-infektioiden ilmaantumisen arvioiminen hoidon jälkeen tutkimukseen osallistuneilla potilailla.

Ensisijainen päätetapahtuma oli uusien reikien määrä (kruunun ja juuripinnoilla) osallistujakohtaisesti tutkimuksen lopetuskäynnillä mitattuna. Toissijaisia päätetapahtumia olivat kruunun reiät ja juuren reiät osallistujakohtaisesti.

Tutkimusväestö koostui 983 aikuisesta, jotka olivat iältään 18–80-vuotiaita (keski-ikä oli 43 vuotta). Tämän tutkimusväestön katsotaan olevan edustava otos potilaista EU:n alueella.

Tämä tutkimus osoitti ensisijaisen päätetapahtuman perusteella, ettei vaikuttavan aineen ja lumelääkkeen välillä ole merkittävää eroa. Tämän vuoksi Prevoralla vaikuttaa olevan kielteinen vaikutus, joka aiheuttaa lisää reikiä pienen riskin väestöllä. Lääkevalmistekomitean arvion mukaan tämä näennäinen hoidon “käänteinen” vaikutus pienen riskin väestöllä selittyi sillä, että lumelääkeryhmissä oli suhteellisen vähän korkean riskin ryhmään kuuluvia koehenkilöitä (joilla oli yli kolme reikää seulonnessa), kun taas korkean riskin ryhmään kuuluvalla väestöllä (riskiväestöllä) oli suurempi määrä reikiä lähtötilanteessa.

Kun riski (seulonnessa havaittujen reikien määrällä mitattuna) lisätään ANOVA-malliin sairauden bimodaalisen jakautumisen selittäjänä tässä tutkimusväestössä sekä seulonnessa että tutkimuksen aikana, havaittu kliininen kokonaisteho oli 36,8 prosenttia ja p-arvo oli 0,04. Tämän ehkäisevän vaikutuksen merkitys kasvaa suuren riskin koehenkilöillä sekä kaikilla hammaspinnoilla ja kruunun pinnoilla. Todisteita ei ole erosta kruunun ja kaikkien pintojen pistearvioissa, mikä viittaa siihen, että juuripintoja koskevien tulosten pitäisi olla suuruudeltaan vastaavia. Tulokset eivät ehkä ole tilastollisesti merkitseviä, mutta todisteita yhteisvaikutuksesta ei ollut. Näin ollen on olemassa riittävät tilastolliset todisteet, joiden perusteella voidaan myöntää käyttöaihe kaikkia hampaan pintoja (ei vain juuripintoja) varten suuren riskin potilaille.

Kun resistentit ja opportunisti-infektiot otetaan huomioon, tämä tutkimus ei osoittanut merkittävää resistenssiä *streptokokkimutanteille* eikä *Candida albicans* -hiivan aiheuttamille opportunisti-infektioille vuoden kestäneen Prevora-hoidon jälkeen aikuisilla potilailla.

Tämä tutkimus ei nostanut esiin huolenaiheita turvallisuudesta.

Hyötyjen ja riskien arviointi

PACS-tutkimus epäonnistui ensisijaisen päätetapahtuman osalta, koska vaikuttavan aineen ja lumelääkkeen välillä ei havaittu eroa potilaskohtaisessa kariuksen määrässä. Kun suuren riskin potilaiden tulokset otetaan huomioon, vaikuttavan aineen ja lumelääkkeen välillä on sen sijaan havaittavissa merkittävä ero. Tämän vuoksi, kun tämä otetaan huomioon aiemmin toimitettujen tietojen lisäksi, nyt on olemassa riittävät todisteet, joiden perusteella hyöty-riskisuhteen voidaan todeta olevan myönteinen ehdotetussa käyttöaiheessa. Lisäksi uusi tutkimus viittaa siihen, että valmisteesta on hyötyä kruununpinnoilla, eikä eroja ole havaittavissa juuri- ja kruununpintojen välillä.

Katsottiin, että käyttöaihe suuren riskin potilailla tulee säilyttää ja että kruununpintoja koskevat tulokset tulee esittää. Lääkevalmistekomitea hyväksyi seuraavan käyttöaiheen:

Prevora 100 mg/ml -dentaaliliuos on antiseptinen liuos, jota levitetään paikallisesti potilaan hampaille kruunun ja juuren kariuksen ehkäisyä varten aikuisilla potilailla, joilla on suuri hammaskariuksen riski (esimerkiksi kserostomiatilaat tai potilaat, joilla on vähintään kolme reikää hoitosuunnitelman alussa). Valmistetta saavat käyttää vain hammasalan ammattilaiset hammaslääkärin vastaanotolla.

Lisäksi päätettiin, että valmistetietoja tulee muuttaa niin, että niistä käy ilmi, ettei merkittävää resistenssiä *streptokokkimutanteille* eikä *Candida albicans* -hiivan aiheuttamille opportunisti-infektioille havaittu vuoden kestäneen Prevora-hoidon jälkeen aikuisilla potilailla.

Hyväksymisperusteet ja perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyserkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon

- kaikkien myyntiluvan haltijan toimittamien käytettävissä olevien tietojen ja erityisesti korkean riskin potilailla tehdyn PACS-tutkimuksen tulosten arvioinnin
- ja lääkevalmistekomiteassa käydyn tieteellisen keskustelun

lääkevalmistekomitea suositteli sen myyntiluvan myöntämistä, jonka valmisteyhteenvedo, myyntipäällyserkinnät ja pakkausseloste ovat Prevoraan koskevassa liitteessä III.