

II. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG (EMA) ÁLTAL BETERJESZTETT
TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, A POZITÍV VÉLEMÉNY, AZ ALKALMAZÁSI
ELŐÍRÁS, A CÍMKESZÖVEG, VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSÁNAK
INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

A Prevora tudományos értékelésének átfogó összegzése

A fogszuvasodás baktériumok közreműködésével kialakuló krónikus betegség. A Prevora 100 mg/ml nevű gyógyszer egy 10 vegyesszázalékos (m/v %), klórhexidint tartalmazó fogászati oldat, amely a maradandó fogak fogszuvasodásának csökkentésére javallt serdülők és felnőttek esetében. Ez a készítmény egy helyi hatású, kétfázisú klórhexidinoldat. Klórhexidin bevonóoldatból (1. fázis) és egy semleges zárórétegből áll (2. fázis), amelyet a klórhexidinoldat felvitele után alkalmaznak.

Rendeltetése szerint a kezelés első hónapjában négyszer, heti egy alkalommal, majd a hatodik hónapban egyszer kell felvinni a maradandó fogak felületére. A további alkalmazás a fogszuvasodás kockázatának fogorvos által történő klinikai megítélésén múlik.

A Prevora-t két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, a helyes klinikai gyakorlatnak (GCP) megfelelően végzett klinikai vizsgálat során értékelték. Az ajánlott javallati kör alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja először az alábbi két vizsgálatot nyújtotta be:

A 001-es számú klinikai vizsgálat (felnőttek xerostomiavizsgálata)

Kettős vak, randomizált, kontrollos, több vizsgálóhelyen, a fogszuvasodás kockázatával bíró felnőttek részvételével végzett vizsgálat. E fő vizsgálatban összesen 79 vizsgálati alany kapott aktív kezelést.

A fogszuvasodás előfordulásának növekedését az aktív kezelést és a placebót kapó csoportok összevetésében vizsgálták. 24,5%-os csökkenést észleltek az összes fogfelszínre (gyökér- és koronafelszín) vonatkozóan, és a p-érték 0,0322-nek [95%-os konfidencia-intervallum (KI): 0,62–0,98] adódott. A gyökérfelületen 40,8%-os volt a csökkenés, miközben a p-érték 0,0206 volt (95% KI: 0,23-0,78), a koronafelületen pedig nem volt szignifikáns különbség a placebo és a Prevora között (p-érték: 0,0644).

Az eredményeket nem ítélték elég meggyőzőnek, mivel ezeket a serdülőkkel végzett vizsgálat nem támasztotta alá (lásd alább).

A 002-es számú klinikai vizsgálat (Serdülőkorú vizsgálat Dundee-ban)

Randomizált, 3 éves, kettős vak vizsgálat, amelyet a Prevora 100 mg/ml fogászati oldat fogszuvasodásos elváltozások szaporodásának csökkentésére kifejtett hatásosságának és biztonságosságának megítélésére végeztek, kockázattal bíró, serdülőkorú betegek esetében. A betegek 11–13 éves kor közöttiek voltak, akiknek a kórelőzményében korábbi vagy aktuális fogszuvasodás szerepelt, illetve a nyálukban magasabb volt a *Streptococcus mutans* baktérium szintje. Ezt a vizsgálatot alátámasztó adatként küldték, mivel maga a vizsgálat sikertelennek bizonyult, hiszen az elsődleges kimeneteli változó tekintetében nem volt szignifikáns különbség a Prevora és a placebo között. E vizsgálatban csak a női alcsoport esetében láttak kedvező eredményeket, ami viszont nem előre meghatározott alcsoportelemzésen, hanem egy utólagos elemzésen alapult. Ezért ezek az eredmények nem szolgálnak a hatásosság szilárd bizonyítékául. A kifogással élő tagállam azon a véleményen volt, hogy a benyújtott bizonyítékok nem elég meggyőzőek még a magas kockázattal bíró felnőtt populáció esetében sem. Az eddigi eredmények megerősítésére a forgalomba hozatali engedély jogosultja, a CHX Technologies Europe Ltd. egy másik, a felnőttkori fogszuvasodás megelőzése vizsgálat (Prevention of Adult Caries Study, PACS) eredményeit is benyújtotta megfontolásra a CHMP-hez.

A felnőttkori fogszuvasodás megelőzése vizsgálat (PACS)

Ez egy III. fázisú, több vizsgálóhelyen végzett, placebokontrollos, kettős vak, prospektív vizsgálat. A vizsgálatban 983, kockázattal bíró felnőttet vontak be, és a vizsgálat célkitűzései az alábbiak voltak: a

Prevora hatásosságának meghatározása a fogszuvasodás csökkentése terén, kockázattal bíró felnőttek esetében, a Prevora biztonságosságának értékelése, illetve kezelés után, a vizsgálat résztvevői esetében a klórhexidinre rezisztens *Streptococcus mutans* baktériumtörzsek megjelenésének vizsgálata, ha egyáltalán vannak ilyenek, valamint kezelés után, a vizsgálat résztvevői esetében előforduló, *Candida albicans* általi fertőzés formájában jelentkező opportunist fertőzések megjelenésének vizsgálata, ha egyáltalán vannak ilyenek.

Az elsődleges végpont a betegenként észlelt új fogszuvasodásos elváltozások száma (a korona- és gyökérfelszínen) volt, amelyet a vizsgálat záróvizitijén mértek fel. A másodlagos végpontok a betegenként észlelt, koronafelszínen és gyökérfelszínen jelentkező új fogszuvasodásos elváltozások számai voltak.

A vizsgálati populációt 983, 18 és 80 év közötti felnőtt alkotta, akiknek az átlagéletkora 43 év volt. A vizsgálati populációt reprezentatívnak tartották az EU-ban élő betegek vonatkozásában.

A vizsgálat nem tárt fel szignifikáns különbséget az aktív kezelés és a placebo között az elsődleges végpont meghatározása szerint. Ezért úgy tűnik, hogy a Prevora kedvezőtlen hatással bír, ami több fogszuvasodásos elváltozást eredményez az alacsony kockázatú populációban. Az alacsony kockázatú populáció vonatkozásában észlelt látszólagos "ellentétes" kezelési hatás értékelésekor a CHMP azzal magyarázta a problémát, hogy a magas kockázatú vizsgálati alanyok (3-nál több fogszuvasodásos elváltozás jelenléte a szűréskor) relatív hiányban voltak a placebóval kezelt csoportokban, ugyanakkor a magas kockázatú populációban a fogszuvasodásos elváltozások száma kiinduláskor magasabb volt.

Amikor a kockázatot (amelyet a szűréskor meglévő fogszuvasodásos elváltozások számával mértek) is megadták az ANOVA modellben azért, hogy a szűréskor és a vizsgálat során is figyelembe vegyék a betegség bimodális eloszlását ebben a vizsgálati populációban, az összesített klinikai hatás 36.8%-nak adódott, 0,04-es p-érték mellett. E megelőző hatás jelentősége növekszik a magas kockázatú alanyok esetében, az összes fogfelszínre, illetve a koronafelszínre vonatkozóan is. A koronafelszínre és az összes fogfelszínre vonatkozó pontbecslés különbségére nincs bizonyíték, ami azt sugallja, hogy a gyökérfelszínre vonatkozó eredmények hasonló mértékűek lehetnek. Bár lehet, hogy az eredmények statisztikailag nem szignifikánsak, nincs bizonyíték az interakcióra, éppen ezért elégséges statisztikai bizonyíték áll rendelkezésre ahhoz, hogy magas kockázatú betegek esetében ne csak a gyökérfelszínre, hanem minden fogfelszínre megadják a javallatot.

A rezisztencia és az opportunist fertőzések vonatkozásában ez a vizsgálat felnőtt betegek esetében a Prevora-val végzett kezelés után egy évvel nem mutatott ki szignifikáns rezisztenciát a *Streptococcus mutans*-szal szemben, illetve szignifikáns mértékben nem fordult elő *Candida albicans* által okozott opportunist fertőzés.

A vizsgálat nem tárt fel semmilyen aggályt a biztonságosság tekintetében.

Előny-kockázat értékelés

A PACS-vizsgálat sikertelennek minősült az elsődleges végpont vonatkozásában, mivel nem volt különbség az aktív kezelést és a placebót kapott betegek között a fogszuvasodásos elváltozások betegenkénti számában. Ugyanakkor, ha figyelembe veszik a magas kockázatú betegek eredményét is, akkor szignifikáns különbség észlelhető az aktív és a placebokezelés között. Következésképpen a korábban benyújtott adatokkal együtt értékelve immár elegendő bizonyíték van arra, hogy az ajánlott javallati kör tekintetében az előny-kockázat mérleget kedvezőnek minősítsék. Ezenfelül az új vizsgálat azt sugallja, hogy előnyös hatás észlelhető a koronafelszínre esetében, és látszólag nincs különbség a gyökér- és koronafelszínre vonatkozásában.

Az a döntés született, hogy a magas kockázatú betegek vonatkozó javallatot fenn kell tartani, és a koronafelszínre esetében észlelt eredményekről be kell számolni. A CHMP az alábbi javallatot fogadta el:

„A Prevora 100 mg/ml fogászati oldat egy olyan antiszeptikus oldat, amelyet a fogszuvasodás szempontjából magas kockázatú, felnőtt betegek (pl. xerostomiában szenvedők, illetve a kezelési terv megkezdésekor 3 vagy több fogszuvasodásos elváltozással rendelkező betegek) esetében helyileg alkalmaznak a beteg fogain a korona- és gyökérfelületen jelentkező fogszuvasodás megelőzésére. Csak fogorvosi rendelőben és fogorvosok által alkalmazható.”

Továbbá arról is megállapodás született, hogy a termékinformációt is módosítani kell azért, hogy tükrözze azt, miszerint felnőtt betegek esetében a Prevora-val végzett kezelés után egy évvel nem észleltek szignifikáns rezisztenciát a *Streptococcus mutans*-szal szemben, illetve szignifikáns mértékben nem fordult elő *Candida albicans* által okozott opportunistá fertőzés.

A pozitív vélemény, valamint az alkalmazási előírások és a betegtájékoztató módosításának indoklása

Mivel:

- a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott összes adat, különösen a PACS magas kockázatú betegekre vonatkozó eredményének értékelése megtörtént,
- és a tudományos vita a bizottságban lezajlott,

a CHMP javasolta a forgalomba hozatali engedély kiadását, amely tekintetében a Prevora-ra vonatkozó alkalmazási előírás és betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.