

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПОЛОЖИТЕЛНО СТАНОВИЩЕ И ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА, ОЗНАЧЕНИЯТА ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА**

## Научни заключения

### *Цялостно обобщение на научната оценка за Prevora*

Зъбният кариес е бактериално хронично заболяване. Лекарственият продукт Prevora 100 mg/ml е 10% w/v (тегло/обем) дентален разтвор на хлорхексидин, показан за намаляване на зъбния кариес на постоянните зъби при подрастващи и възрастни. Продуктът е локален двуетапен хлорхексидинов разтвор. Той се състои от хлорхексидинов разтвор (Етап 1) и инертно тъканно лепило (Етап 2), което се прилага след използването на хлорхексидиновия разтвор. Той трябва да бъде прилаган върху повърхността на постоянните зъби един път седмично в продължение на първия месец от лечението, последван от еднократно приложение на шестия месец. Следващите приложения се основават на клиничната преценка от стоматолога за риск от кариес.

Prevora е оценена в две рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, проведени в съответствие с добрата клинична практика. Двете клинични проучвания, първоначално подадени от ПРУ в подкрепа на предложеното показание, са:

#### Клинично проучване №001 (Проучване на ксеростомия при възрастни)

Двойно сляпо, рандомизирано, многоцентрово, контролирано изпитване при възрастни с риск от развитие на зъбен кариес. Основното проучване включва общо 79 пациенти с активно лечение.

Сравнението за увеличение на кариесите е между активното лечение и лечението с плацебо. Отчетено е 24,5% намаление за общите повърхности на зъбите (повърхности на корена плюс коронката) със стойност на  $p$  0,0322% [95% доверителен интервал от 0,62 – 0,98]. Между плацебо и Prevora (стойност за  $p$  0,0644) е открито понижение с 40,8% със стойност за  $p$  0,0206 (95% доверителен интервал от 0,23 – 0,78) за повърхностите на корените и липса на значителна разлика за повърхностите на коронките.

Резултатите са приети за недостатъчно впечатляващи поради липсата на подкрепа от проучването при подрастващи (представено по-долу).

#### Клинично проучване №002 (Проучване при подрастващи Dundee)

Тригодишно, рандомизирано, двойно сляпо изпитване при подрастващи с риск от развитие на кариеси за оценка на ефикасността и безопасността на Prevora 100 mg/ml дентален разтвор за намаляване развитието на кариеси. Това са пациенти на възраст между 11 и 13 години с данни за минали или настоящи кариеси и увеличени нива на *Streptococcus mutans* в слюнката. Това проучване е подадено като подкрепящо, тъй като е неуспешно поради това, че не е открито значително различие между плацебо и Prevora, измерено чрез основната крайна променлива стойност. Положителните резултати в това проучване се отнасят само за малка подгрупа от жени, което не се основава на предварително определения подгрупов анализ, а на *post-hoc* анализ. Поради това тези резултати не предоставят стабилни доказателства за ефикасност. Протестиращата държава-членка счита, че предоставените доказателства не могат да се приемат за достатъчно впечатляващи дори във високорискова популация от възрастни пациенти. ПРУ, CNX Technologies Europe Ltd подава до СНМР резултатите от друго проучване, проучване за превенция на кариес при възрастни пациенти, за да потвърди наблюдаваните досега резултати.

#### Проучване за превенция на кариес при възрастни пациенти (PACS)

Това е фаза III, многоцентрово, плацебо-контролирано, двойно сляпо, проспективно проучване. Проучването включва 983 възрастни пациенти с риск за развитие на кариес, като целите на проучването са: определяне на ефикасността на Prevora за намаляване на кариесите при възрастни пациенти с риск за развитие на кариес, оценка на неговата безопасност и оценка на развитието, ако има такова, на *Streptococcus mutans* резистентен на хлорхексидин след лечение, в участниците в проучването, и развитието, ако има такова, на опортюнистични инфекции от *Candida albicans* след лечение, в участниците в проучването.

Основната крайна точка е броят на новите кариеси (по повърхностите на коронките плюс корените) на участник, определен по време на визитата за край на проучването. Вторичните крайни точки са нови кариеси по коронките и корените на участник в проучването.

Популацията в проучването се състои от 983 възрастни пациенти на възраст от 18 до 80 години със средна възраст от 43 години. Популацията в проучването се приема за представителна на пациентите в ЕС.

Както е определено от основната крайна точка, това проучване показва липса на значителна разлика между активните участници и плацебо. Поради това изглежда, че Prevora има отрицателен ефект, който води до развитие на повече кариеси в популация с нисък риск за развитие на кариеси. СНМР, оценявайки очевидния „обратен“ лечебен ефект при популация с нисък риск за развитие на кариеси, обяснява този проблем с относителната липса на участници с висок риск (такива с 3+ кариеси по време на скрининга) в групите, лекувани с плацебо, докато високорисковата популация има по-висок първоначален брой кариеси.

Когато рискът (измерен чрез броя кариеси по време на скрининга) се добави към модела ANOVA, за да отрази бимодалното разпределение на заболяването в тази изследвана популация, както по време на скрининга, така и по време на проучването, се наблюдава общ лечебен ефект от 36,8% с  $p=0,04$ . Значимостта на този превантивен ефект се увеличава за участници с висок риск, както за всички зъбни повърхности, така и за повърхностите на коронките. Няма доказателства за разлика в изчисленията за повърхностите на коронките и всички повърхности, което подсказва, че резултатите за повърхностите на корените трябва да са със сходна величина. Въпреки че резултатите може да не са статистически значими, няма доказателства за взаимодействие и поради това има достатъчно статистически доказателства за издаване на показание за всички повърхности във високорискова популация, а не само за повърхностите на корените.

По отношение на резистентните и опортюнистични инфекции проучването не показва значителна резистентност към *Streptococcus mutans* или опортюнистични инфекции с *Candida albicans* след лечение с Prevora в продължение на повече от една година при възрастни пациенти.

Проучването не поставя въпроси по отношение на безопасността.

### **Оценка на съотношението полза/риск**

Проучването за превенция на кариес при възрастни пациенти не дава резултат на основната крайна точка, тъй като няма разлика между активните участници и тези, лекувани с плацебо, в броя на кариеси на пациент. Въпреки това, като се вземат предвид резултатите при високорискови пациенти, се забелязва значителна разлика между активно лекуваните пациенти и пациентите, лекувани с плацебо. Поради това, като се вземат предвид в допълнение с предварително подадените данни, има достатъчно доказателства да се заключи, че съотношението полза/риск е положително за предложената популация. В допълнение, новото проучване предполага също полза за повърхностите на коронките и липса на ясни разлики между повърхностите на корените и коронките.

Заклучено е, че показанието при пациенти с висок риск трябва да се запази, а резултатът, наблюдаван при повърхностите на коронките, трябва да се отрази. Следното показание е одобрено от СНМР:

*„Prevora 100 mg/ml дентален разтвор е антисептичен разтвор, който се прилага локално на зъбите на пациентите за превенция на кариеси по коронките и корените при възрастни пациенти с висок риск за развитие на зъбни кариеси (напр. пациенти с ксеростомия или такива с 3 или повече кариеси в началото на лечението). Да се прилага в дентални кабинети само от стоматолози.“*

Освен това е прието, че продуктовата информация също трябва да бъде изменена, за да отразява, че не се наблюдава значителна резистентност към *Streptococcus mutans* или опортюнистични инфекции с *Candida albicans* след лечение с Prevora в продължение на повече от една година при възрастни пациенти.

***Основания за положителното становище и изменение на Кратката характеристика на продукта и листовката***

Като се има предвид, че:

- оценката на цялата налична информация, подадена от ПРУ, и по-конкретно резултатите от проучването за превенция на кариес при възрастни пациенти при високорискови пациенти;
- и научното обсъждане в рамките на комитета

СНМР препоръчва издаване на разрешение за употреба, за което Кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложение III за Prevora.