

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ Kladného stanoviska a potřebných  
úprav souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových  
informací předkládané Evropskou agenturou pro léčivé přípravky**

## Vědecké závěry

### *Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Prevora*

Zubní kaz je chronické onemocnění na bakteriálním podkladě. Léčivý přípravek Prevora 100 mg/ml je 10% dentální roztok chlorhexidinu určený ke snížení tvorby zubního kazu v trvalém chrupu mladistvých a dospělých. Přípravek je lokální dvoufázový roztok chlorhexidinu. Skládá se z nátěrového roztoku chlorhexidinu (fáze 1) a inertního pečetického nátěru (fáze 2), který se nanáší po aplikaci roztoku chlorhexidinu. Měl by se aplikovat na povrch stálých zubů jedenkrát týdně během prvního měsíce léčby (čtyři aplikace) a poté jedenkrát v měsíci šestém. Další aplikace závisí na klinickém posouzení rizika zubního kazu dentálním odborníkem.

Přípravek Prevora byl hodnocen ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (RCTs) provedených v souladu s doporučenými postupy správné klinické praxe. Dvě klinické studie, které držitel rozhodnutí o registraci původně předložil na podporu navržené indikace, byly:

#### Klinická studie č. 001 (studie xerostomie u dospělých)

Dvojitě zaslepená, randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná studie provedená u dospělých s rizikem vzniku zubního kazu. Pivovní studie zahrnovala celkem 79 subjektů léčených léčivou látkou.

Porovnával se přírůstek zubního kazu mezi léčivou látkou a placebem. Bylo zaznamenáno snížení o 24,5 % u všech zubních povrchů (povrchy kořene a korunky) s p-hodnotou 0,0322 [95% interval spolehlivosti (CI) = 0,62 – 0,98]. U povrchu zubních kořenů bylo zaznamenáno snížení o 40,8% s p-hodnotou 0,0206 (95% interval spolehlivosti (CI) = 0,23 – 0,78), u povrchu korunek nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl mezi placebem a přípravkem Prevora (p-hodnota 0,0644).

Tyto výsledky nebyly považovány za dostatečně přesvědčivé vzhledem k tomu, že studie na dospívajících pacientech je nepodpořila (viz níže).

#### Klinická studie č. 002 (Dundee studie dospívajících)

Tříletá randomizovaná, dvojitě zaslepená studie rizikových dospívajících pacientů zaměřená na zhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Prevora 100mg/ml, zubní roztok, na snížení přírůstku zubních kazů. Jednalo se o pacienty ve věku 11 až 13 let s prokázaným výskytem zubního kazu v současné době nebo v minulosti a se zvýšeným obsahem bakterie *Streptococcus mutans* ve slinách. Tato studie byla předložena pouze jako podpůrné údaje, neboť šlo o neúspěšnou studii, ve které nebyl shledán žádný významný rozdíl mezi placebem a přípravkem Prevora na základě měření primární výsledné proměnné. Pozitivní výsledky, které byly v této studii zaznamenány, se vztahují pouze k podskupině dívek, což nebylo založeno na předem stanovené analýze podskupin, nýbrž na analýze post-hoc. Výsledky proto neposkytují přesvědčivé důkazy o účinnosti. Namítající členský stát byl toho názoru, že předložené důkazy nejsou dostatečně přesvědčivé ani u dospělé populace s vysokým rizikem. Držitel rozhodnutí o registraci, společnost CHX Technologies Europe Ltd, předložil výboru CHMP k přezkoumání výsledky další studie, a sice studie prevence zubního kazu u dospělých (PACS, z angl. Prevention of Adult Caries Study), aby potvrdil dosud získané výsledky.

#### Studie prevence zubního kazu u dospělých (PACS)

Jedná se o prospektivní, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou, multicentrickou studii fáze III. Studie zahrnovala 983 rizikových dospělých a cíle studie byly: stanovit účinnost přípravku Prevora při redukci kazivých dutin u rizikových dospělých, zhodnotit jeho bezpečnost a zhodnotit případný vznik chlorhexidin-rezistentního kmene *Streptococcus mutans* u účastníků studie po léčbě přípravkem a případné oportunní infekce kvasinkou *Candida albicans* u účastníků studie po léčbě přípravkem.

Primárním cílovým ukazatelem byl počet nových kazivých dutin (na površích korunek a kořenů) na účastníka zjištěný při poslední návštěvě na konci studie. Sekundárními cílovými ukazateli byly nové kazivé dutiny na korunách a na kořenech na účastníka.

Studovaná populace sestávala z 983 dospělých ve věku od 18 do 80 let, s průměrným věkem 43 let. Tato studovaná populace je považována za reprezentativní vzorek pacientů v EU.

Z hlediska primárního cílového ukazatele tato studie neprokázala významný rozdíl mezi léčivou látkou a placebem. Zdá se proto, že přípravek Prevora má negativní účinek, který vede ke zvýšení počtu kazivých dutin u populace s nízkým rizikem. Když výbor CHMP hodnotil tento zjevný „opačný“ léčebný účinek u populace s nízkým rizikem, vysvětlil tuto otázku relativní absencí vysoce rizikových účastníků (těch, kteří měli při úvodním vyšetření tři a více kazivých dutin) v placebo skupinách, zatímco vysoce riziková populace (populace s rizikem) měla větší výchozí počet kazivých dutin.

Pokud se při úvodním vyšetření i během studie přidá do modelu ANOVA riziko (měřeno počtem kazivých dutin při úvodním vyšetření), aby se vysvětlila bimodální distribuce onemocnění v této studované populaci, lze pozorovat celkový klinický účinek o hodnotě 36,8 % při  $p = 0,04$ . Význam tohoto preventivního účinku se zvyšuje u vysoce rizikových účastníků, u všech zubních povrchů a povrchů korunek. Neexistuje žádný důkaz rozdílu v bodových odhadech pro povrchy korunek a všechny povrchy, což naznačuje, že výsledky u povrchu kořenů by měly mít podobný rozsah. Přestože tyto výsledky nemusí být statisticky významné, nebyla prokázána žádná interakce, a proto existuje dostatečný statistický důkaz k udělení indikace pro všechny povrchy u vysoce rizikové populace, nikoliv jen pro povrchy kořenů.

Co se týče rezistentních a oportunních infekcí, neprokázala tato studie žádnou významnou rezistenci u bakterie *Streptococcus mutans* ani oportunní infekci kvasinkou *Candida albicans* po léčbě přípravkem Prevora během jednoho roku u dospělých pacientů.

Tato studie nevyvolala žádné obavy ohledně bezpečnosti přípravku.

### **Hodnocení poměru přínosů a rizik**

Studie PACS selhala z hlediska primárního cílového ukazatele, neboť neprokázala žádný rozdíl mezi léčivou látkou a placebem v počtu zubních kazů na pacienta. Vezme-li se nicméně v úvahu výsledek u vysoce rizikových pacientů, mezi léčivou látkou a placebem je pozorován významný rozdíl. Proto při dodatečném posouzení vzhledem k dříve poskytnutým údajům nyní existuje významný důkaz k vyslovení závěru, že poměr přínosu a rizika je u navrhované indikace příznivý. Nová klinická studie také naznačuje přínos pro povrchy korunek a žádné zjevné rozdíly mezi účinkem na povrchy kořenů a korunek.

Dospělo se k závěru, že indikace u pacientů s vysokým rizikem by se měla zachovat, přičemž by se měl rovněž zohlednit výsledek pozorovaný u povrchů korunek. Výbor CHMP schválil následující indikaci:

*Prevora 100mg/ml, zubní roztok, je antiseptický roztok, který se aplikuje lokálně na chrup pacientů k prevenci zubního kazu na korunách a kořenech zubů u dospělých pacientů s vysokým rizikem zubního kazu (např. pacientů trpících xerostomií nebo pacientů se třemi či více zubními kazy na začátku léčebného plánu). Přípravek je určen k použití pouze dentálními odborníky v zubních ordinacích.*

Dále bylo schváleno, že by se rovněž měly změnit informace o přípravku tak, aby odrážely fakt, že nebyla pozorována žádná významná rezistence u bakterie *Streptococcus mutans* ani oportunní infekce kvasinkou *Candida albicans* po léčbě přípravkem Prevora během jednoho roku u dospělých pacientů.

***Zdůvodnění kladného stanoviska a potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku a příbalových informacích***

Vzhledem ke

- zhodnocení všech dostupných údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci, zejména výsledků studie PACS u pacientů s vysokým rizikem,
- a vědecké diskusi v rámci Výboru

výbor CHMP doporučil udělit přípravku Prevora rozhodnutí o registraci, přičemž souhrn údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.