

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS
PRIIMTI TEIGIAMĄ NUOMONĘ IR KEISTI PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ
SANTRAUKĄ, ŽENKLINIMĄ IR PAKUOTĖS LAPELĮ**

Mokslinės išvados

Bendra preparato Prevora mokslinio įvertinimo santrauka

Dantų ėduonis yra bakterijų sukeliama lėtinė liga. Vaistinis preparatas Prevora 100 mg/ml yra 10 % m/V chlorheksidino tirpalas dantims, skirtas mažinti dantų ėduonies atsiradimą nuolatinius dantis turintiems paaugliams ir suaugusiesiems. Preparatas yra vietinio poveikio dviejų dalių chlorheksidino tirpalas. Jį sudaro dengiamasis chlorheksidino tirpalas (1 dalis) ir inertinio sandariklio danga (2 dalis), kuri tepama prieš tai užtepus chlorheksidino tirpalo. Preparatas skirtas tepti ant nuolatinių dantų paviršiaus pirmąjį gydymo mėnesį – keturis kartus per savaitę, o paskui – vieną kartą po šešių mėnesių. Sprendimą, ar tepti toliau, priima dantų priežiūros specialistas, remdamasis klinikinio ėduonies rizikos įvertinimu.

Preparatas Prevora įvertintas atlikus du atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus klinikinius tyrimus pagal geros klinikinės praktikos reikalavimus. Iš pradžių rinkodaros teisės turėtojas siūlomai indikacijai pagrįsti pateikė šiuos du klinikinius tyrimus:

Klinikinis tyrimas Nr. 001 (Suaugusiųjų kserostomijos tyrimas)

Tai dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, daugiacentris kontroliuojamas klinikinis tyrimas, atliktas su suaugusiais, kuriems kyla dantų ėduonies rizika. Pagrindiniame tyrime dalyvavo 79 tiriamieji, kuriems skirtas gydymas preparatu su veikliąja medžiaga.

Lygintas ėduonies vystymasis gydant preparatu su veikliąja medžiaga ir vartojant placebo. Bendrame dantų paviršiuje (šaknų ir vainikų paviršiuje) nustatytas 24,5 % ėduonies sumažėjimas, kai p vertė – 0,0322 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,62–0,98). Dantų šaknų paviršiuje nustatytas 40,8 % ėduonies sumažėjimas, kai p vertė – 0,0206 (95 % pasikliautinis intervalas – 0,23–0,98), o dėl dantų vainikų paviršiaus nepastebėta jokio reikšmingo placebo ir Prevora skirtumo (p vertė – 0,0644).

Rezultatai laikyti nepakankamai įtikinamais, nes iš tyrimo su paaugliais tvirtų įrodymų negauta.

Klinikinis tyrimas Nr. 002 (Dandyje atliktas tyrimas su paaugliais)

Tai trejų metų trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, atliktas su rizikos grupės paaugliais siekiant įvertinti Prevora 100 mg/ml tirpalo dantims veiksmingumą ir saugumą vartojant jį ėduonies atsiradimui mažinti. Tai buvo 11–13 metų pacientai, kuriems anksčiau arba dabar nustatytas dantų ėduonis, su padidėjusiu *Streptococcus mutans* kiekiu seilėse. Šio tyrimo rezultatai pateikti kaip papildomi duomenys, nes tai buvo nesėkmingas tyrimas: jo metu, vertinant pagal pagrindinį baigties kintamąjį, nenustatyta jokio reikšmingo placebo ir Prevora skirtumo. Teigiami rezultatai šio tyrimo metu gauti tik mergaičių pogrupyje, kurio atveju atlikta ne iš anksto numatyta analizė, o *post hoc* analizė. Todėl šie rezultatai nesuteikia patikimų veiksmingumo įrodymų. Prieštaraujančioji valstybė narė laikėsi nuomonės, kad pateikti įrodymai nelaikyti pakankamai įtikinamais netgi didelės rizikos grupės suaugusiųjų populiacijos atveju. Rinkodaros teisės turėtoja, bendrovė „CHX Technologies Europe Ltd“, siekdama patvirtinti iki šiol nustatytus rezultatus, pateikė CHMP svarstyti kito – suaugusiųjų ėduonies profilaktikos tyrimo – rezultatus.

Suaugusiųjų ėduonies profilaktikos tyrimas

Tai yra III fazės, daugiacentris, placebo kontroliuojamas, dvigubai koduotas perspektyvų tyrimas. Tyrime dalyvavo 983 rizikos grupei priklausantys suaugusieji, jo tikslai buvo: nustatyti Prevora veiksmingumą mažinant kariozinių ertmių atsiradimą rizikos grupei priklausančių suaugusiųjų dantyse, įvertinti jo saugumą ir chlorheksidiniui atsparių *Streptococcus mutans*, jei tokių būtų, atsiradimą bei *Candida albicans* sukiamą oportunistinių infekcijų, jei tokių būtų, atsiradimą po gydymo.

Pirminis sukeliama pakitimo rodiklis buvo naujų kariozinių ertmių skaičius (dantų vainikinėje dalyje ir šaknų paviršiuje) vienam tyrimo dalyviui, nustatomas per paskutinį tyrimo vizitą. Antriniai sukeliama

pakitimo rodikliai buvo naujos kariozinės ertmės kiekvieno tyrimo dalyvio dantų vainikinėje dalyje ir šaknyse.

Tyrimo populiaciją sudarė 983 18–80 metų amžiaus suaugusieji, kurių amžiaus vidurkis buvo 43 metai. Ši tyrimo populiacija laikoma tipine ES pacientų atžvilgiu.

Vertinant pagal pirminį sukeliama pakitimo rodiklį, tyrimo metu nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp gydymo preparatu su veiklią medžiaga ir gydymo placebo. Taigi panašu, kad Prevora turi neigiamą poveikį: mažos rizikos grupės pacientams atsiranda daugiau kariozinių ertmių. CHMP, vertindamas „atvirkštinį“ gydymo poveikį mažos rizikos grupės pacientams, aiškino šį faktą tuo, kad placebo vartojusiose grupėse buvo santykinai mažai didelės rizikos grupės pacientų (per atranką turėjusių tris ar daugiau kariozinių ertmių), o didelės rizikos grupės pacientai (rizikos populiacija) turėjo didesnę pradinę kariozinių ertmių skaičių.

Kai į ANOVA modelį įtraukiama rizika (nustatoma pagal kariozinių ertmių skaičių per atranką) siekiant atsižvelgti į bimodalinį ligos pasiskirstymą šio tyrimo populiacijoje ir per atranką, ir tyrimo metu, stebimas bendras klinikinis poveikis – 36,8 %, kai $p = 0,04$. Šis profilaktinis poveikis yra didesnis didelės rizikos grupės pacientams – tiek bendro dantų paviršiaus, tiek dantų vainikų paviršiaus atžvilgiu. Nėra įrodymų, kad skiriasi dantų vainikų paviršiaus ir bendro dantų paviršiaus taškiniai įverčiai, o iš to galima spręsti, kad rezultatai šaknų paviršiaus atžvilgiu turėtų būti panašūs. Nors rezultatai ir nėra statistiškai reikšmingi, sąveikos įrodymų nebuvo, taigi yra pakankamai statistiniais duomenimis pagrįstų įrodymų, kad būtų nustatyta viso dantų paviršiaus, o ne tik šaknų paviršiaus, gydymo indikacija didelės rizikos grupės pacientams.

Kalbant apie atsparias ir oportunistines infekcijas, šio tyrimo metu nenustatyta, kad po metus trukusio gydymo preparatu Prevora suaugusiems pacientams būtų atsiradęs reikšmingas atsparumas *Streptococcus mutans* bakterijoms ar *Candida albicans* sukeliams oportunistinėms infekcijoms. Šio tyrimo metu preparato saugumas netirtas.

Naudos ir rizikos vertinimas

Suaugusiųjų ėduonies profilaktikos tyrimas, vertinant pagal pirminį sukeliama pakitimo rodiklį, buvo nesėkmingas, nes gydant preparatu su veiklią medžiaga ir placebo nenustatyta reikšmingo vienam pacientui dėl ėduonies atsiradusių kariozinių ertmių skirtumo. Tačiau vertinant didelės rizikos grupės pacientų gydymo rezultatus matomas reikšmingas skirtumas tarp gydymo preparatu su veiklią medžiaga ir gydymo placebo. Todėl, įvertinus šiuos rezultatus kartu su anksčiau pateiktais duomenimis, gauta pakankamai įrodymų padaryti išvadai, kad rizikos ir naudos santykis pagal siūlomą indikaciją yra teigiamas. Be to, naujasis tyrimas taip pat rodo preparato naudą dantų vainikų paviršiui ir jokių aiškių skirtumų šaknų ir vainikų paviršiaus atžvilgiu.

Padaryta išvada, kad reikia palikti esamą indikaciją didelės rizikos grupės pacientams ir kad joje turėtų atsispindėti ir gautas rezultatas, susijęs su poveikiu dantų vainikų paviršiui. CHMP sutarė nustatyti tokią indikaciją:

„Prevora 100 mg/ml tirpalas dantims yra antiseptinis vietinio poveikio tirpalas, tepamas ant dantų ir skirtas dantų vainikų ir šaknų ėduonies profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems kyla didelė dantų ėduonies rizika (pvz., sergantiesiems kserostomija arba turintiems tris ar daugiau kariozinių ertmių gydymo pradžioje).“

Taip pat sutarta, jog reikia pakeisti ir preparato informacinius dokumentus nurodant, kad po metus trukusio gydymo preparatu Prevora nepastebėta, kad suaugusiems pacientams būtų atsiradęs reikšmingas atsparumas *Streptococcus mutans* bakterijoms ar *Candida albicans* sukeliams oportunistinėms infekcijoms

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę ir keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį

Atsižvelgdamas į

- rinkodaros teisės turėtojo pateiktą visų turimų duomenų vertinimą, ypač suaugusiųjų eduoines profilaktikos tyrimo rezultatus, susijusius su preparato poveikiu didelės rizikos grupės pacientams;
- ir Komitete vykusią mokslinę diskusiją

CHMP rekomendavo suteikti preparato Prevora rinkodaros teisę, kurios preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis pateikiami III priede.