

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN POZITĪVA ATZINUMA UN ZĀĻU APRAKSTU,  
MARĶĒJUMA TEKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS GROZĪJUMU PAMATOJUMS,  
KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA**

## Zinātniskie secinājumi

### *Prevora zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums*

Zobu kariess ir bakteriālas izcelsmes hroniska slimība. Zāles *Prevora* 100 mg/ml ir 10 % hlorheksidīna stomatoloģisks šķīdums, kas indicēts pastāvīgo zobu kariesa mazināšanai pusaudžiem un pieaugušajiem. Šis līdzeklis ir lokāli lietojams divfāzu hlorheksidīna šķīdums. Tas satur pārklājošu hlorheksidīna šķīdumu (1. fāzi) un neaktīvu sīlanta pārklājumu (2. fāzi), ko lieto pēc hlorheksidīna šķīduma. To paredzēts lietot uz pastāvīgo zobu virsmas četras reizes reizi nedēļā pirmajā terapijas mēnesī, pēc tam lietojot vēl vienu reizi pēc sešiem mēnešiem. Turpmāk lietojams pēc stomatologa veiktas kariesa riska klīniskas novērtēšanas.

*Prevora* ir novērtēts divos nejaušinātos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kas veikti saskaņā ar LKP. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosinātās indikācijas atbalstam sākotnēji bija iesniedzis šādus divus klīniskos pētījumus:

#### klīniskais pētījums Nr. 001 (pieaugušo kserostomijas pētījums)

Dubultmaskēts, nejaušināts, daudzcentru, kontrolēts pētījums, kas veikts pieaugušajiem ar zobu kariesa risku. Pivotalā pētījumā kopumā piedalījās 79 cilvēki, kuri lietoja aktīvo vielu.

Kariesa biežuma palielināšanos vērtēja, salīdzinot aktīvo vielu ar placebo. Novēroja samazinājumu par 24,5 % visām zobu virsmām (saknei un kroņa virsmām) ar p vērtību 0,0322 [95 % ticamības intervāls (TI) 0,62–0,98]. Salīdzinot placebo un *Prevora*, sakņu virsmām konstatēja samazinājumu par 40,8 % ar p vērtību 0,0206 (95 % TI 0,23 – 0,78), bet kroņa virsmām nozīmīgas atšķirības nekonstatēja (p vērtība 0,0644).

Uzskatīja, ka rezultāti nav pietiekami pārliecinoši ar pusaudžiem veiktā pētījuma neaplicinošā rakstura dēļ (tālāk).

#### klīniskais pētījums Nr. 002 (Dandī (*Dundee*) pusaudžu pētījums)

Trīs gadus ilgs nejaušināts, dubultmaskēts pētījums ar riskam pakļautiem pusaudžiem, lai novērtētu *Prevora* 100 mg/ml stomatoloģiskā šķīduma efektivitāti un drošību kariesa biežuma mazināšanā ziņā. Tie bija 11–13 gadus veci pacienti, kuriem ir pierādījumi par agrāk bijušu vai pašlaik esošu kariesu un palielinātu *Streptococcus mutans* daudzumu siekalās. Šo pētījumu iesniedza kā apliecinošus datus, jo tas bija neveiksmīgs: vērtējot primārā iznākuma mainīgo rādītāju, nozīmīgu atšķirību starp placebo un *Prevora* nekonstatēja. Šajā pētījumā novērotie pozitīvie rezultāti saistīti tikai ar sieviešu apakšgrupu, kas netika noteikti, balstoties uz iepriekš definētu apakšgrupu analīzi, bet uz analīzi pēc *post-hoc* principa. Tādēļ šie rezultāti nesniedz skaidrus pierādījumus par efektivitāti. Iebilstošā dalībvalsts uzskatīja, ka iesniegtie pierādījumi nav uzskatāmi par pietiekami pārliecinošiem pat augstam riskam pakļautu pieaugušo grupā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks *CHX Technologies Europe Ltd* iesniedza *CHMP* izskatīšanai cita pētījuma – *Prevention of Adult Caries Study (PACS – kariesa profilakses pētījums pieaugušajiem)* – rezultātus, lai apstiprinātu līdz šim iegūtos rezultātus.

#### kariesa profilakses pētījums pieaugušajiem (PACS)

Šis ir 3. fāzes, daudzcentru, placebo kontrolēts, dubultmaskēts, prospektīvs pētījums. Pētījumā piedalījās 983 riskam pakļautu pieaugušo, un pētījuma mērķi bija: noteikt *Prevora* efektivitāti kariesa bojājumu mazināšanā riskam pakļautiem pieaugušajiem, lai novērtētu tā drošību un pret hlorheksidīnu rezistentu *Streptococcus mutans* rašanos (ja tādi ir) pēc ārstēšanas pētījuma dalībniekiem un oportūnistisku *Candida albicans* infekciju (ja tādas ir) rašanos pēc ārstēšanas pētījuma dalībniekiem. Primārais vērtētais rādītājs bija jaunu kariesa bojājumu skaits (uz kroņa un saknes virsmām) vienam dalībniekam, vērtējot pētījuma noslēguma vizītē. Sekundārie vērtētie rādītāji bija jauni kariesa bojājumi kronī un saknē vienam dalībniekam.

Pētījuma populācija bija 983 pieaugušie vecumā no 18 līdz 80 gadiem un ar vidējo vecumu 43 gadi. Uzskata, ka šī pētījuma populācija raksturo pacientus ES.

Kā definēts ar primāro vērtēto rādītāju, šajā pētījumā nav konstatētas nozīmīgas atšķirības starp aktīvo vielu un placebo. Tādēļ *Prevora* ir negatīva ietekme, izraisot vairāk kariesa bojājumu populācijā ar nelielu risku. *CHMP*, vērtējot redzamo „apgriezto” ārstēšanas ietekmi uz zema riska populāciju, skaidroja šo jautājumu ar relatīvu augstam riskam pakļautu dalībnieku trūkumu (kuriem atlases laikā būtu 3+ kariesa bojājumi) placebo grupās, jo augsta riska populācijā (riskam pakļautā populācijā) kariesa bojājumu skaits pētījuma sākumā bija lielāks.

Pievienojot risku (kas noteikts pēc kariesa bojājumu skaita atlases laikā) *ANOVA* modelim, lai ņemtu vērā divveidu slimības izkriedi šajā pētījuma populācijā atlases un pētījuma laikā, novēroja kopējo klīnisko ietekmi 36,8 %,  $p = 0,04$ . Šīs profilaktiskās ietekmes nozīmība palielinās augsta riska grupas pacientiem – gan attiecībā uz visām zoba virsmām, gan attiecībā uz kroņa virsmām. Nav pierādījumu par aprēķinu punktu atšķirībām kroņa un visām virsmām, kas liecina, ka rezultātiem attiecībā uz saknes virsmām vajadzētu būt līdzīga apjoma. Lai gan rezultāti var nebūt statistiski nozīmīgi, nebija pierādījumu par mijiedarbību, un tādēļ nav pietiekami statistisku pierādījumu, lai apstiprinātu indikāciju visām virsmām augsta riska grupai, nevis tikai sakņu virsmām.

Ņemot vērā rezistentās un oportūnistiskās infekcijas, šis pētījums neliecināja par nozīmīgu rezistenci pret *Streptococcus mutans* vai par oportūnistiskām infekcijām ar *Candida albicans* pēc ārstēšanas ar *Prevora* vienu gadu pieaugušiem pacientiem.

Šis pētījums neizraisīja bažas par zāļu drošumu.

### **Ieguvumu un riska novērtējums**

*PACS* pētījums nesasniedza primāro vērtēto rādītāju, jo nebija atšķirības starp aktīvo vielu un placebo kariesa gadījumu skaita ziņā vienam pacientam. Taču, ņemot vērā rezultātu augsta riska grupas pacientiem, starp aktīvo vielu un placebo redzama nozīmīga atšķirība. Tādēļ, apsverot tos papildus iepriekš iesniegtajiem datiem, nav pietiekami pierādījumu, lai secinātu, ka ieguvumu un riska attiecība ierosinātās indikācijas gadījumā ir pozitīva. Turklāt jaunais pētījums arī liecina par labvēlīgu ietekmi uz kroņa virsmām, neliecinot par redzamām atšķirībām starp sakņu un kroņa virsmām.

Secināja, ka indikācija augsta riska grupas pacientiem jā saglabā un ka jāatspoguļo arī kroņa virsmām iegūtais rezultāts. *CHMP* apstiprināja šādu indikāciju:

*“Prevora 100 mg/ml stomatoloģiskais šķīdums ir antiseptisks šķīdums, kas pacientiem tiek lietots lokāli uz dentīna, lai novērstu kroņa un saknes kariesu pieaugušiem pacientiem ar augstu zobu kariesa risku (piemēram, kserostomijas slimniekiem vai tiem, kam ārstēšanas plāna uzsākšanas brīdī ir trīs un vairāk kariesa bojājumi). To drīkst lietot tikai stomatoloģijas speciālisti zobārstniecības kabinetos.”*

Turklāt tika panākta vienošanās, ka jāveic arī grozījumi zāļu aprakstā, lai atspoguļotu faktu, ka pēc ārstēšanas ar *Prevora* vienu gadu pieaugušiem pacientiem nav novērota nozīmīga *Streptococcus mutans* rezistence vai oportūnistiskas infekcijas ar *Candida albicans*.

***Pozitīva atzinuma un zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums***

Tā kā:

- ir veikts visu pieejamo reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegto datu novērtējums, jo īpaši *PACS* rezultātu novērtējums augsta riska grupas pacientiem
- un notikušas zinātniskās apspriedes komitejā, *CHMP* ieteica izsniegt *Prevora* reģistrācijas apliecību, un tā zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir iekļauti III pielikumā.