

ZAŁĄCZNIK II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WYDANIA POZYTYWNEJ OPINII ORAZ
ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA
OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ
AGENCJĘ LEKÓW**

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej preparatu Pretora

Próchnica zębów to choroba przewlekła wywołana przez bakterie. Produkt leczniczy Prevora 100 mg/ml to 10% wag./obj. roztwór dentystyczny chlorheksydyny wskazany w zmniejszaniu próchnicy zębów stałych u młodzieży i osób dorosłych. Produkt jest dwustopniowym roztworem chlorheksydyny do stosowania miejscowego. Składa się z pokrywającego roztworu chlorheksydyny (etap 1) i obojętnego chemicznie środka uszczelniającego (etap 2), który jest stosowany po nałożeniu roztworu chlorheksydyny. Produkt jest przeznaczony do nakładania na powierzchnię zębów stałych w czterech cotygodniowych podaniach w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie w jednorazowym podaniu w miesiącu szóstym. O kolejnych użyciach decyduje kliniczna ocena ryzyka próchnicy przez dentystę.

Preparat Prevora oceniono w dwóch badaniach klinicznych z randomizacją, z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo przeprowadzonych zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej (GCP). Wstępnie na poparcie proponowanego wskazania podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki dwóch badań:

Badanie kliniczne #001 (badanie u osób dorosłych z kserostomią)

Wieloośrodkowe, randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną, przeprowadzone u osób dorosłych obciążonych ryzykiem rozwoju próchnicy zębów. W podstawowym badaniu aktywne leczenie stosowano łącznie u 79 pacjentów.

Porównano postęp próchnicy w grupie aktywnego leczenia i grupie placebo. Odnotowano zmniejszenie próchnicy o 24,5% na wszystkich powierzchniach zębowych (powierzchnie korzeni i koron) przy wartości $p=0,0322$ [95% przedział ufności (CI) 0,62-0,98]. Na powierzchniach korzeni obserwowano zmniejszenie o 40,8% przy wartości $p=0,0206$ (95% CI 0,23-0,78), a na powierzchniach koron nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupą placebo a grupą leczoną preparatem Prevora (wartość $p=0,0644$).

Ze względu na brak potwierdzenia w badaniu przeprowadzonym wśród młodzieży (opisanym poniżej) wyniki zostały uznane za niedostatecznie przekonujące.

Badanie kliniczne #002 (badanie młodzieży przeprowadzone w Dundee)

Trzyletnie, randomizowane badanie z podwójnie ślełą próbą dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Prevora 100 mg/ml roztwór dentystyczny w zmniejszaniu postępu próchnicy u młodzieży z grupy ryzyka. Do badania włączono pacjentów w wieku od 11 do 13 lat z potwierdzoną w przeszłości lub obecną próchnicą i podwyższonym poziomem *Streptococcus mutans* w ślinie. Wyniki badania przedstawiono jako dane pomocnicze, ponieważ zakończyło się ono niepowodzeniem, jako że na podstawie wyników pierwszoplanowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą placebo i grupą leczoną preparatem Prevora. Pozytywne wyniki obserwowane w tym badaniu odnoszą się jedynie do podgrupy dziewcząt, co było wynikiem analizy *post hoc*, a nie wcześniej zaplanowanej analizy podgrupy, i dlatego wyniki te nie stanowią dostatecznych dowodów skuteczności. Sprzeciwiające się państwo członkowskie było zdania, że przedstawionych dowodów nie można uznać za dostatecznie przekonujące nawet w populacji osób dorosłych z grupy wysokiego ryzyka. W celu potwierdzenia dotychczasowych wyników podmiot odpowiedzialny, firma CHX Technologies Europe Ltd, przedstawił CHMP do rozpatrzenia wyniki innego badania – badania dotyczącego zapobiegania próchnicy u osób dorosłych (ang. Prevention of Adult Caries Study, PACS).

Badanie dotyczące zapobiegania próchnicy u dorosłych (PACS)

Jest to wieloośrodkowe, prospektywne badanie fazy III, z grupą kontrolną placebo i podwójnie ślełą próbą. Do badania włączono 983 dorosłych pacjentów z grupy ryzyka, a jego cele były następujące: ocena skuteczności preparatu Prevora w zmniejszaniu próchnicy u osób dorosłych z grupy ryzyka, ocena bezpieczeństwa, ocena ewentualnego rozwoju opornych na chlorheksydynę bakterii *Streptococcus mutans* po leczeniu u uczestników badania oraz ocena ewentualnego rozwoju zakażeń oportunistycznych pod postacią *Candida albicans* po leczeniu u uczestników badania.

Pierwszoplanowym punktem końcowym była liczba nowych ubytków (na powierzchniach koron i korzeni zębów) na uczestnika stwierdzona na ostatniej wizycie w trakcie badania. Drugoplanowymi punktami końcowymi były: liczba nowych ubytków w koronach i w korzeniach na uczestnika.

Populację badania stanowiło 983 dorosłych pacjentów w wieku od 18 do 80 lat, średnio w wieku 43 lat. Populację badaną uznano za reprezentatywną dla populacji pacjentów w UE.

W pierwszoplanowym punkcie końcowym badania nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy lekiem aktywnym a placebo. Wydaje się zatem, że preparat Prevora ma niekorzystny wpływ, przyczyniając się do większej liczby ubytków w populacji należącej do grupy niskiego ryzyka. Podczas oceny CHMP wytłumaczył ten wyraźnie „odwrotny” skutek leczenia w populacji niskiego ryzyka względnym brakiem uczestników z grupy wysokiego ryzyka (osoby z co najmniej trzema ubytkami w fazie przesiewowej) w grupach placebo, podczas gdy w populacji wysokiego ryzyka (populacji obciążonej ryzykiem) wskaźnik ubytków był wyższy na początku badania.

Po dodaniu ryzyka (mierzonego liczbą ubytków w fazie przesiewowej) do modelu ANOVA w celu uwzględnienia rozkładu dwumodalnego choroby w badanej populacji zarówno w fazie przesiewowej, jak i podczas trwania badania, obserwowano ogólny wpływ kliniczny wielkości 36,8% przy $p=0,04$. Znaczenie tego zapobiegawczego wpływu zwiększa się u uczestników z grupy wysokiego ryzyka zarówno w odniesieniu do wszystkich powierzchni zębowych, jak i do powierzchni koron. Brak dowodów wskazujących na różnice w estymacji punktowej dla powierzchni koron i wszystkich powierzchni sugeruje, że wyniki dla powierzchni korzeni będą podobnej wielkości. Chociaż wyniki mogą być statystycznie nieistotne, nie stwierdzono interakcji, a zatem istnieją wystarczające dowody statystyczne, aby zatwierdzić wskazanie do stosowania w populacji wysokiego ryzyka na wszystkich powierzchniach zębowych, a nie tylko na powierzchni korzeni.

W odniesieniu do oporności i zakażeń oportunistycznych – w badaniu nie wykazano istotnej oporności *Streptococcus mutans* ani zakażeń oportunistycznych *Candida albicans* po leczeniu preparatem Prevora przez okres jednego roku u dorosłych pacjentów.

W badaniu nie stwierdzono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W badaniu PACS nie udało się uzyskać pierwszoplanowego punktu końcowego, ponieważ nie stwierdzono różnicy pod względem ilości zmian próchnicznych na pacjenta pomiędzy grupą leczoną aktywnie a grupą placebo. Jeśli jednak rozważy się wyniki u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, obserwuje się istotną różnicę pomiędzy grupą leczoną aktywnie a grupą placebo. Dlatego też po rozpatrzeniu tych wyników łącznie z uprzednio przedstawionymi danymi, istnieją obecnie dostateczne dowody, aby stwierdzić, że stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny w proponowanym wskazaniu. Ponadto nowe badanie również wskazuje na korzystny wpływ na powierzchnie koron zębów i brak wyraźnych różnic pomiędzy powierzchniami korzeni i koron.

Uznano, że należy utrzymać wskazanie do stosowania u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz że należy także odzwierciedlić wyniki obserwowane dla powierzchni koron. CHMP uzgodnił następujące wskazanie:

„Preparat Prevora 100 mg/ml roztwór dentystyczny to płyn antyseptyczny do nakładania miejscowego na zęby u pacjentów w celu zapobiegania próchnicy koron i korzeni u dorosłych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka rozwoju próchnicy zębów (np. cierpiących na kserostomię lub osób z co najmniej

trzema ubytkami próchnicznymi na początku leczenia). Lek może być stosowany w gabinetach dentystycznych wyłącznie przez dentystów.”

Ponadto uzgodniono, że do informacji o produkcie również należy wprowadzić zmiany w celu odzwierciedlenia faktu, iż po leczeniu dorosłych pacjentów za pomocą preparatu Prevora przez okres ponad jednego roku nie obserwowano istotnej oporności *Streptococcus mutans* ani zakażeń oportunistycznych wywołanych przez *Candida albicans*.

Podstawy do wydania pozytywnej opinii i zmiany charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta

Zważywszy na:

- ocenę wszystkich dostępnych danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, zwłaszcza wyników badania PACS z udziałem pacjentów z grupy wysokiego ryzyka;
- dyskusję naukową wewnątrz Komitetu;

CHMP zalecił udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, dla którego charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta przedstawiono w Aneksie III dla preparatu Prevora.