

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE POZITÍVNEHO STANOVISKA A ZMIEN
A DOPLNENÍ V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ
NA OBALE A PÍ SOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV PREDLOŽENÉ
EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Prevora

Zubný kaz je chronické ochorenie zapríčinené baktériami. Liek Prevora 100 mg/ml je 10% w/v chlórhexidínový dentálny roztok indikovaný na zníženie zubného kazu trvalých zubov dospievajúcich a dospelých. Produkt je lokálny dvojfázový chlórhexidínový roztok. Skladá sa z chlórhexidínového obalovacieho roztoku (1. fáza) a inertného pečatiaceho povlaku (2. fáza), ktorý sa aplikuje po aplikácii chlórhexidínového roztoku. Liek je určený na aplikáciu na povrch trvalých zubov v štyroch týždňových aplikáciách v prvom mesiaci liečby, a potom nasleduje jedna aplikácia v šiestom mesiaci liečby. Ďalšie aplikácie určí zubný profesionál na základe klinického posúdenia rizika vzniku zubného kazu.

Liek Prevora bol hodnotený v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených klinických štúdiách kontrolovaných placebom (RCT), ktoré sa uskutočnili podľa zásad správnej klinickej praxe. Tieto dve klinické štúdie, ktoré pôvodne predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh na podporu navrhutej indikácie, boli:

Klinická štúdia č. 001 (štúdia skúmajúca xerostómiu v prípade dospelých)

Dvojito zaslepená, randomizovaná, multicentrická, kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnili dospelí s rizikom zubného kazu. Táto kľúčová štúdia zahŕňala celkovo 79 jedincov liečených účinnou látkou. Účinná látka sa porovnávala s placebom, pokiaľ ide o pribúdanie zubných kazov. Zistil sa 24,5 % úbytok kazu na všetkých zubných povrchoch (koreňové a korunkové povrchy) s hodnotou $p=0,0322$ [95 % interval spoľahlivosti (IS) 0,62 – 0,98]. Pokiaľ ide o koreňové povrchy, zistil sa 40,8 % úbytok kazu s hodnotou $p=0,0206$ (95 % IS 0,23 – 0,78), a v prípade korunkových povrchov sa nepozoroval významný rozdiel medzi placebom a liekom Prevora (hodnota $p=0,0644$).

Výsledky sa nepovažovali za dostatočne presvedčivé v dôsledku nepodporujúceho charakteru štúdie, ktorej sa zúčastnili dospievajúci (uvádza sa ďalej).

Klinická štúdia č. 002 (štúdia z Dundee skúmajúca dospievajúcich)

Trojročná randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia skúmajúca dospievajúcich pacientov s rizikom vzniku zubného kazu, v ktorej sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť lieku Prevora 100 mg/ml dentálny roztok pri znižovaní pribúdania zubných kazov. Na tejto štúdii sa zúčastnili pacienti vo veku od 11 do 13 rokov s dokázanými skúsenosťami so zubným kazom v minulosti alebo v súčasnosti, a so zvýšenou hladinou mikroorganizmu *Streptococcus mutans* v slinách. Táto štúdia bola predložená ako štúdia poskytujúca podporné údaje, pretože šlo o neúspešnú štúdiu, keďže sa nezistil významný rozdiel medzi placebom a liekom Prevora meraný premennou primárneho výsledku. Pozitívne výsledky pozorované v tejto štúdii sa týkajú len podskupiny žien, ktorá nebola založená na analýze definovaných podskupín, ale na analýze post-hoc. Tieto výsledky preto nepredstavujú presvedčivý dôkaz účinnosti. Namietajúci členský štát bol toho názoru, že predložený dôkaz sa nepovažuje za dostatočne presvedčivý dokonca ani pre skupinu dospelých pacientov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, spoločnosť CHX Technologies Europe Ltd, predložil výboru CHMP na posúdenie výsledky ďalšej štúdie skúmajúcej prevenciu zubného kazu v prípade dospelých na potvrdenie dosiaľ zistených výsledkov.

Štúdia skúmajúca prevenciu zubného kazu v prípade dospelých

Je to štúdia fázy III, multicentrická, kontrolovaná placebom, dvojito zaslepená perspektívna štúdia. Štúdie sa zúčastnilo 983 dospelých pacientom s rizikom vzniku zubného kazu a ciele štúdie boli: stanoviť účinnosť lieku Prevora pri znižovaní počtu kazov v prípade dospelých pacientov s rizikom vzniku zubného kazu, vyhodnotiť bezpečnosť lieku a vyhodnotiť prípadnú rezistenciu mikroorganizmu *Streptococcus mutans* voči chlórhexidínu po liečbe účastníkov štúdie, a prípadný vznik oportúnnych infekcií vo forme mikroorganizmu *Candida albicans* po liečbe účastníkov štúdie.

Primárnym parametrom bol počet nových kazov (korunkové a koreňové povrchy) na účastníka štúdie zistených pri kontrole na konci štúdie. Sekundárnym parametrom boli nové kazy v korunkách a koreňoch na účastníka štúdie.

Populácia štúdie pozostávala z 983 dospelých vo veku od 18 do 80 rokov s priemerným vekom 43 rokov. Táto populácia štúdie sa považuje za typického predstaviteľa pacientov v EÚ.

V tejto štúdii sa podľa definície primárneho parametra nepreukázal významný rozdiel medzi účinnou látkou a placebo. Preto sa zdá, že liek Prevora má negatívny účinok vedúci k viacerým kazom v prípade populácie s nízkym rizikom vzniku zubného kazu. Výbor CHMP pri hodnotení zjavného „opačného“ účinku liečby v prípade populácie s nízkym rizikom vzniku zubného kazu vysvetlil tento problém relatívnou neprítomnosťou účastníkov s vysokým rizikom (účastníci s 3 a viacerými kazmi pri skríningu) v skupinách liečených placebo, v ktorých mala populácia s vysokým rizikom vzniku zubného kazu (riziková populácia) vyšší počet kazov vo východiskovom bode.

Keď sa k modelu ANOVA pridá riziko (zistené na základe počtu kazov pri skríningu) na vysvetlenie bimodálnej distribúcie ochorenia v tejto skúmanej populácii pri skríningu a počas štúdie, pri hodnote $p=0,04$ sa pozoruje celkový klinický účinok 36,8 %. Význam tohto preventívneho účinku sa zvyšuje v prípade účastníkov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu pre všetky zubné povrchy a pre korunkové povrchy. Nedokázal sa rozdiel v bodových odhadoch pre korunkové povrchy a pre všetky povrchy, z čoho vyplýva, že výsledky pre koreňové povrchy by mali mať podobné hodnoty. Hoci tieto výsledky nemusia byť štatisticky významné, nedokázala sa interakcia, a preto existuje dostatočný štatistický dôkaz pre udelenie indikácie pre všetky povrchy v prípade populácie s vysokým rizikom vzniku zubného kazu a nielen pre koreňové povrchy.

Pokiaľ ide o rezistentné a oportúnne infekcie, v tejto štúdii sa nepreukázala významná rezistencia mikroorganizmu *Streptococcus mutans* ani oportúnne infekcie v dôsledku mikroorganizmu *Candida albicans* po liečbe liekom Prevora počas jedného roka v prípade dospelých pacientov.

Z tejto štúdie nevyplývajú žiadne pochybnosti týkajúce sa bezpečnosti.

Posúdenie prínosu a rizika

Štúdia skúmajúca prevenciu zubného kazu v prípade dospelých bola neúspešná, pokiaľ ide o primárny parameter, pretože sa medzi účinnou látkou a placebo nezistil žiadny rozdiel v počte zubných kazov na pacienta. Keď sa však výsledok posudzuje so zreteľom na pacientov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu, medzi účinnou látkou a placebo sa zistil významný rozdiel. Ak sa teda okrem údajov, ktoré už boli predložené, vezme do úvahy táto skutočnosť, je to dostatočný dôkaz na vyvodenie záveru, že pomer prínosu a rizika v navrhutej indikácii je pozitívny. Z tejto novej štúdie tiež vyplýva prínos pre korunkové povrchy a medzi koreňovými a korunkovými povrchmi sa nezistili žiadne zjavné rozdiely.

Dospelo sa k záveru, že indikácia v prípade pacientov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu sa má zachovať a že sa má tiež uviesť výsledok zistený v prípade korunkových povrchov. Výbor CHMP schválil túto indikáciu:

„Prevora 100 mg/ml dentálny roztok je antiseptický roztok, ktorý sa aplikuje lokálne na chrup pacientov na prevenciu zubného kazu na korunkách a koreňoch zubov v prípade dospelých pacientov s vysokým rizikom vzniku zubného kazu (napr. pacienti trpiaci xerostómiou alebo pacienti s 3 alebo viacerými zubnými kazmi na začiatku liečebného plánu). Liek majú používať len zubní profesionáli v zubných ordináciách.“

Odsúhlasila sa aj zmena a doplnenie informácie o produkte tak, aby sa v nej nachádzala informácia, že po liečbe liekom Prevora sa počas jedného roka v prípade dospelých pacientov nepozorovala významná rezistencia mikroorganizmu *Streptococcus mutans* ani oportúnne infekcie spôsobené mikroorganizmom *Candida albicans*.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska a zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľov

Keďže

- výbor vyhodnotil všetky dostupné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh, najmä výsledok štúdie skúmajúcej prevenciu zubného kazu v prípade dospelých, ktorej sa zúčastnili pacienti s vysokým rizikom vzniku zubného kazu,
- a vedeckú diskusiu v rámci výboru,

výbor CHMP odporučil vydať povolenie na uvedenie lieku na trh, pre ktorý sú súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III pre liek Prevora.