

## **PRILOGA II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA POZITIVNO MNENJE IN DOPOLNITEV  
POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA  
UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## Znanstveni zaključki

### *Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Prevora*

Zobna gniloba je kronična bolezen, ki jo povzročajo bakterije. Zdravilo Prevora 100 mg/ml je 10-odstotna (w/v) dentalna raztopina klorheksidina, ki se uporablja za zmanjšanje zobne gnilobe na stalnih zobeh mladostnikov in odraslih. Zdravilo je topična dvostopenjska raztopina klorheksidina. Sestavlja ga raztopina klorheksidina za oblogo (1. stopnja) in inertna tesnilna obloga (2. stopnja), ki se nanese po nanosu raztopine klorheksidina. Zdravilo se nanaša na površino trajnih zob vsake štiri tedne v prvem mesecu zdravljenja in nato še enkrat v šestem mesecu. O nadaljnjih nanosih presodi zobozdravnik glede na klinični pregled tveganja zobne gnilobe.

Zdravilo Prevora so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, izvedenih skladno z dobro klinično prakso. Klinični študiji, ki ju je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom prvotno predložil za podporo predlagani indikaciji, sta bili:

#### Klinična študija št. 1 (študija kserostomije pri odraslih)

Dvojno slepo, randomizirano, multicentrično, kontrolirano preskušanje pri odraslih s tveganjem zobne gnilobe. V ključno študijo je bilo vključenih skupno 79 preiskovancev.

Opravili so primerjavo napredovanja zobne gnilobe pri uporabnikih zdravilne učinkovine in uporabnikih placeba. Ugotovili so 24,5-odstotno zmanjšanje na vseh zobnih površinah (površine korenine in krone) z vrednostjo  $p$  0,0322 [95-odstotni interval zaupanja (IZ): 0,62–0,98]. Na površinah korenine so ugotovili 40,8-odstotno zmanjšanje z vrednostjo  $p$  0,0206 [95-odstotni interval zaupanja (IZ): 0,23–0,78], na površinah krone pa ni bilo pomembne razlike med placebom in zdravilom Prevora (vrednost  $p$  0,0644).

Rezultati se niso šteli za dovolj pomembne, ker študija na mladostnikih ne podpira zdravila (v nadaljevanju).

#### Klinična študija št. 2 (študija pri mladostnikih, Dundee)

Triletno randomizirano, dvojno slepo preskušanje pri mladostnikih s tveganjem za razvoj bolezni, s katerim so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Prevora 100 mg/ml dentalna raztopina pri zmanjševanju napredovanja zobne gnilobe. To so bili bolniki, stari od 11 do 13 let, z dokazano zobno gnilobo v preteklosti ali v času preskušanja ter zvišanimi ravnmi *Streptococcus mutans* v slini. Ta študija je bila predložena kot podporni podatek, ker ni bila uspešna, saj z merjenjem s spremenljivko primarnega izida niso ugotovili pomembne razlike med placebom in zdravilom Prevora. Pozitivni rezultati v tej študiji se nanašajo samo na žensko podskupino, ki ni temeljila na vnaprej opredeljeni analizi podskupin, ampak na post-hoc analizi. Zato ti rezultati ne zagotavljajo robustnih dokazov učinkovitosti. Ugovarjajoča država članica je menila, da se predloženi dokazi tudi pri odraslih z velikim tveganjem ne štejejo za dovolj pomembne. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, družba CHX Technologies Europe Ltd, je CHMP v presojo predložila rezultate druge študije, študije preprečevanja kariesa pri odraslih (Prevention of Adult Caries Study, PACS), da bi potrdili do zdaj zbrane rezultate.

#### Študija preprečevanja kariesa pri odraslih (PACS)

Ta študija je multicentrična, s placebom nadzorovana, dvojno slepa, prospektivna študija III. faze. V študijo so vključili 983 odraslih oseb s tveganjem za razvoj bolezni, cilji študije pa so bili: ugotoviti učinkovitost zdravila Prevora pri zmanjševanju kavitet pri odraslih osebah s tveganjem za razvoj bolezni, oceniti njegovo varnost ter oceniti morebiten pojav *Streptococcus mutans*, odpornega proti klorheksidinu, pri preiskovancih po zdravljenju in oportunističnih okužb s *Candida albicans* pri preiskovancih po zdravljenju.

Primarni cilj študije je bilo število novih kavitet (na površinah krone in korenine) na preiskovanca, izmerjeno ob zadnjem kontrolnem obisku v študiji. Sekundarna cilja študije sta bila nove kavitete na kroni in korenini na preiskovanca.

Populacija študije je obsegala 983 odraslih oseb, starih od 18 do 80 let, s povprečno starostjo 43 let. Populacija študije se šteje za reprezentativno za bolnike v EU.

Glede na primarni cilj študija ni pokazala pomembne razlike med zdravilno učinkovino in placebom. Zato je videti, da ima zdravilo Prevora negativen učinek, kar povzroči več kavitet v populaciji z majhnim tveganjem. CHMP je po vrednotenju navideznega „nasprotnega“ učinka zdravljenja v populaciji z majhnim tveganjem to vprašanje razložil z relativno odsotnostjo preiskovancev z visokim tveganjem (osebe s tremi kavitetami ali več v fazi presejanja) v skupini, ki je prejela placebo, medtem ko je imela populacija z velikim tveganjem (populacija s tveganjem) višjo izhodiščno stopnjo kavitet.

Če se tveganje (izmerjeno s številom kavitet v fazi presejanja) doda v model ANOVA, da se upošteva bimodalna porazdelitev bolezni v populaciji te študije v fazi presejanja in med študijo, ugotovimo skupni klinični učinek 36,8 odstotka z vrednostjo  $p = 0,04$ . Pomen tega preventivnega učinka se povečuje pri preiskovancih z velikim tveganjem, tako za vse zobne površine kot za površine krone. Ni dokazov o razliki med točkovnimi ocenami za površine krone in vse površine, kar nakazuje, da bi morali biti rezultati za površine korenine enakega reda velikosti. Čeprav rezultati morda niso statistično pomembni, ni bilo dokazov o interakciji, zato je dovolj statističnih dokazov, da se odobri indikacija za vse površine v populaciji z visokim tveganjem, ne le za površine korenin.

V študiji so v zvezi z odpornimi in oportunističnimi okužbami dokazali, da v enem letu po zdravljenju z zdravilom Prevora pri odraslih bolnikih ni bilo pomembne odpornosti proti *Streptococcus mutans* ali oportunističnih okužb s *Candida albicans*.

Študija ni vzbudila zadržkov v zvezi z varnostjo.

### **Ocena koristi in tveganj**

Študija PACS je bila neuspešna glede primarnega cilja, saj ni bilo razlike med zdravilno učinkovino in placebom pri obsegu zobne gnilobe na bolnika. Če pa se upošteva rezultat pri bolnikih z visokim tveganjem, je vidna pomembna razlika med zdravilno učinkovino in placebom. Zato je zdaj ob upoštevanju predhodno predloženih podatkov dovolj dokazov za zaključek, da je razmerje med koristmi in tveganji za predlagano indikacijo pozitivno. Poleg tega novo preskušanje nakazuje tudi koristi za površine krone ter nobene jasne razlike med površinami korenine in krone.

Zaključili so, da je treba indikacijo pri bolnikih z visokim tveganjem ohraniti in da je treba upoštevati rezultat za površine krone. CHMP je potrdil naslednjo indikacijo:

*„Zdravilo Prevora 100 mg/ml dentalna raztopina je antiseptična raztopina, ki se nanese topično na zobovje bolnikov za preprečevanje zobne gnilobe na kroni in koreninah pri odraslih bolnikih z visokim tveganjem zobne gnilobe (npr. bolniki s kserostomijo ali 3 ali več karioznimi lezijami na začetku načrta zdravljenja). Uporabljajo ga lahko le zobozdravniki v zobozdravniških ordinacijah.“*

Poleg tega je bilo dogovorjeno, da se informacije o zdravilu spremenijo tako, da vsebujejo podatek, da v enem letu po zdravljenju z zdravilom Prevora pri odraslih bolnikih niso opazili pomembne odpornosti proti *Streptococcus mutans* ali oportunističnih okužb s *Candida albicans*.

***Podlaga za pozitivno mnenje in dopnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo***

Ob upoštevanju naslednjega:

- vrednotenja razpoložljivih podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zlasti rezultata študije PACS pri bolnikih z visokim tveganjem,
- in znanstvene razprave znotraj Odbora

je CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Prevora, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo sta navedena v Dodatku III.