

BILAG II

**VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE
OG ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL
FREMLAGT AF EMA**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Prevora

Caries i tænderne er en bakteriefremkaldt kronisk sygdom. Lægemidlet Prevora 100 mg/ml er en 10 % w/v dental klorhexidinopløsning, der er indiceret til at nedbringe caries i blivende tænder hos unge og voksne. Produktet er en klorhexidinopløsning i to faser, der anvendes lokalt. Det består af en klorhexidin belægningsopløsning (fase 1) og en inaktiv forseglende belægning (fase 2), der påføres efter klorhexidinopløsningen. Det er beregnet til at blive påført overfladen af blivende tænder i fire ugentlige påførelser i den første behandlingsmåned efterfulgt af en enkelt påførelse ved måned seks. Efterfølgende påførelser baseres på tandlægens kliniske bedømmelse af cariesrisikoen.

Prevora er blevet undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske undersøgelser udført i henhold til "god klinisk praksis" (GCP). De to kliniske undersøgelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen oprindeligt indsendte til støtte for den foreslåede indikation, var:

Klinisk undersøgelse #001 (Xerostomi-undersøgelse af voksne)

En randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret multicenterundersøgelse blev udført på voksne med risiko for caries i tænderne. Den pivotale undersøgelse omfattede i alt 79 personer, der blev behandlet med det aktive stof.

Der blev foretaget en sammenligning af cariestilvæksten ved behandling med det aktive stof i forhold til placebo. En reduktion på 24,5 % for alle tandoverflader (rodens plus kronens overflader) sås med en p-værdi på 0,0322 [95 % konfidensinterval på 0,62 – 0,98]. For rodoverfladerne sås en reduktion på 40,8 % med en p-værdi på 0,0206 (95 % konfidensinterval på 0,23 - 0,78), og for kroneoverfladerne sås ingen væsentlig forskel mellem placebo og Prevora (p-værdi 0,0644).

Resultaterne blev ikke anset for at være tilstrækkeligt overbevisende, da undersøgelsen af unge (nedenfor) ikke støttede resultaterne.

Klinisk undersøgelse #002 (Dundee-undersøgelse af unge)

En 3-årig, randomiseret, dobbeltblindet undersøgelse med unge patienter i risikogruppen for at vurdere effektiviteten og sikkerheden af Prevora 100 mg/ml dental opløsning med hensyn til at nedbringe cariestilvæksten. Der var tale om patienter mellem 11 og 13 år med tegn på tidligere eller nuværende cariesangreb og høje forekomster af *Streptococcus mutans* i spyttet. Denne undersøgelse blev indsendt som støttedata, da der var tale om en fejlslagen undersøgelse, idet der ikke blev fundet nogen væsentlig forskel mellem placebo og Prevora målt ved hjælp af den primære resultatvariabel. De positive resultater, der ses i undersøgelsen, vedrører kun undergruppen kvinder, som ikke var baseret på en på forhånd defineret undergruppeanalyse, men en post hoc-analyse. Derfor giver disse resultater ikke nogen pålidelig dokumentation for virkningen. Den medlemsstat, der havde gjort indsigelse, mente, at den fremlagte dokumentation ikke var overbevisende nok, selv i gruppen af voksne med høj risiko. Indehaveren af markedsføringstilladelsen, CHX Technologies Europe Ltd, fremlagde resultaterne af en anden undersøgelse af forebyggelse af caries hos voksne ("Prevention of Adult Caries Study") for CHMP for at bekræfte de hidtidige resultater.

Undersøgelse af forebyggelse af caries hos voksne ("Prevention of Adult Caries Study")

Dette er en fase III-, placebokontrolleret, dobbeltblindet, prospektiv multicenterundersøgelse. 983 voksne i risikogruppen deltog i undersøgelsen, og formålene med undersøgelsen var at klarlægge effektiviteten af Prevora med hensyn til reduktion af huller i tænderne hos voksne i risikogruppen, at vurdere dets sikkerhed og at vurdere den eventuelle fremkomst af klorhexidinresistente *Streptococcus*

mutans efter behandlingen hos deltagerne i undersøgelsen og den eventuelle fremkomst af opportunistiske infektioner i form af *Candida albicans* efter behandling hos deltagerne i undersøgelsen.

Det primære effektmål var antallet af nye huller (kroneoverflader plus rodoverflader) hos hver deltager målt ved besøget ved undersøgelsens afslutning. De sekundære effektmål var nye huller i kronen og i roden hos hver enkelt deltager.

Undersøgelsespopulationen bestod af 983 voksne i alderen fra 18 til 80 år og med en gennemsnitsalder på 43 år. Undersøgelsespopulationen anses for at være repræsentativ for patienterne i EU.

Som defineret af det primære effektmål viste undersøgelsen ikke nogen væsentlig forskel mellem det aktive stof og placebo. Prevora ser derfor ud til at have en negativ virkning, der resulterer i flere huller i tænderne hos en population med lav risiko. CHMP, der har vurderet den tilsyneladende "omvendte" behandlingsevne for populationen med lav risiko, forklarede dette spørgsmål med det relative fravær af deltagere med høj risiko (dem med 3 huller eller derover ved screeningen) i placebo-grupperne, hvorimod populationen med en høj risiko (risikopopulationen) havde en højere basislinjefremkomst af huller.

Når risikoen (målt i antallet af huller ved screening) tilføjes ANOVA-modellen for at tage hensyn til den bimodale fordeling af sygdommen i undersøgelsespopulationen ved både screening og under undersøgelsen, ses en samlet klinisk effekt på 36,8 % ved $p = 0,04$. Betydningen af denne præventive effekt vokser for højrisikodeltagere både for alle tandoverflader og for kronens overflader. Der er ingen tegn på en forskel i punkttestimatet for kronens overflader og alle overflader, der tyder på, at resultaterne for rodoverfladerne skulle være af en tilsvarende størrelsesorden. Selv om resultaterne måske ikke er statistisk signifikante, var der ingen tegn på en interaktion, og der er således tilstrækkelig statistisk evidens for at tillade en indikation for alle overflader i højrisikopopulationen og ikke blot rodoverfladerne.

Med hensyn til resistente og opportunistiske infektioner viste denne undersøgelse ingen væsentlig resistens over for *Streptococcus mutans* eller opportunistiske infektioner med *Candida albicans* efter behandling med Prevora i løbet af et år hos voksne patienter.

Undersøgelsen gav ikke anledning til bekymring med hensyn til sikkerheden.

Benefit/risk-vurdering

Undersøgelsen af forebyggelse af caries hos voksne gav ikke noget resultat med hensyn til det primære effektmål, da der ikke var nogen forskel mellem det aktive stof og placebo i antallet af cariestilfælde pr. patient. Resultatet hos patienter i højrisikogruppen viste imidlertid væsentlige forskelle mellem det aktive stof og placebo. Sammen med de tidligere fremsendte data foreligger der derfor nu tilstrækkelig dokumentation til at kunne konkludere, at benefit/risk-forholdet er positivt for den foreslåede indikation. Derudover tyder den nye undersøgelse også på en fordel for kronens overflader, og der er ikke nogen mærkbare forskelle mellem rod- og kroneoverflader.

Det blev konkluderet, at indikationen hos patienter i højrisikogruppen skulle opretholdes, og at det resultat, der ses med kroneoverfladerne, også skulle afspejles. CHMP blev enige om følgende indikation:

"Prevora 100 mg/ml dental opløsning er en antiseptisk opløsning, der anvendes lokalt på patienternes tænder med henblik på forebyggelse af caries i krone og rod hos voksne patienter med høj risiko for caries i tænderne (f.eks. xerostomi-patienter eller patienter med 3 eller flere cariesangreb ved starten af behandlingsplanen). Må kun anvendes af fagfolk i tandklinikker."

Der var endvidere enighed om, at produktinformationen skulle ændres, så den afspejler, at ingen væsentlig resistens over for *Streptococcus mutans* eller opportunistiske infektioner med *Candida albicans* blev observeret efter behandling med Prevora i løbet af et år hos voksne patienter.

Begrundelser for positiv udtalelse og ændring af produktresumé og indlægsseddel

Ud fra følgende betragtninger:

- vurderingen af alle tilgængelige data indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, navnlig resultatet af undersøgelserne af forebyggelse af caries hos voksne, og
- den videnskabelige drøftelse i udvalget

anbefalede CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelse, for hvilken produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag III for Prevora.