

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für das befürwortende Gutachten und die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Prevora

Zahnkaries ist eine bakteriell bedingte chronische Erkrankung. Das Arzneimittel Prevora 100 mg/ml ist eine Dentallösung mit 10 % w/v Chlorhexidin, die zur Verminderung von Zahnkaries bei bleibenden Zähnen von Jugendlichen und Erwachsenen angezeigt ist. Bei dem Präparat handelt es sich um eine topische Zwei-Phasen-Chlorhexidin-Lösung. Diese besteht aus einer Chlorhexidin-Beschichtungslösung (Phase 1) und einer inerten Versiegelungslösung (Phase 2), die nach der Applikation der Chlorhexidinlösung angewendet wird. Im ersten Behandlungsmonat ist sie in vier wöchentlichen Anwendungen auf die Oberfläche der bleibenden Zähne aufzutragen, gefolgt von einer Einzelanwendung im sechsten Monat. Nachfolgende Anwendungen erfolgen je nach klinischer Beurteilung des Kariesrisikos durch den Zahnarzt.

Prevora wurde im Rahmen zweier randomisierter, placebokontrollierter klinischer Doppelblindstudien beurteilt, die gemäß GCP durchgeführt wurden. Bei den beiden klinischen Studien, die ursprünglich vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Stützung der vorgeschlagenen Indikation vorgelegt wurden, handelte es sich um:

Klinische Studie #001 (*Adult Xerostomia Study*)

Es handelt sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie an Erwachsenen mit Zahnkariesrisiko. Die Zulassungsstudie umfasste insgesamt 79 Probanden, die das Verum erhielten.

Bezüglich der Zunahme von Karies wurde ein Vergleich zwischen Verum und Placebo durchgeführt. Es zeigte sich eine Verringerung für alle Zahnoberflächen (Wurzel- sowie Kronenflächen) um 24,5 % bei einem p-Wert von 0,0322 (95%-Konfidenzintervall [CI] 0,62 – 0,98). Für Wurzelflächen wurde eine Verringerung um 40,8 % mit einem p-Wert von 0,0206 (95%-CI 0,23 – 0,78) festgestellt, und für Kronenflächen wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo und Prevora beobachtet (p-Wert 0,0644).

Die Ergebnisse wurden als nicht ausreichend schlüssig beurteilt, da die Studie an Jugendlichen (siehe unten) die vorgeschlagene Indikation nicht stützte.

Klinische Studie #002 (*Dundee Adolescent Study*)

Es handelt sich um eine dreijährige randomisierte Doppelblindstudie an jugendlichen Risikopatienten zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Prevora 100 mg/ml Dentallösung zur Verringerung der Zunahme von Karies. Hierbei handelte es sich um Patienten im Alter zwischen 11 und 13 Jahren mit früherem oder gegenwärtigem Kariesnachweis und erhöhten *Streptococcus-mutans*-Werten im Speichel. Diese Studie wurde zur Unterstützung vorgelegt. Es handelte sich allerdings um eine fehlgeschlagene Studie, da sich im Hinblick auf das primäre Zielkriterium kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Prevora feststellen ließ. Die in dieser Studie beobachteten positiven Ergebnisse beziehen sich lediglich auf die Subgruppe von Patientinnen, für die keine zuvor festgelegte Subgruppenanalyse, sondern eine Post-hoc-Analyse durchgeführt wurde. Daher stellen diese Ergebnisse keinen aussagekräftigen Nachweis der Wirksamkeit dar. Der Einspruch erhebende Mitgliedstaat vertrat die Ansicht, dass die vorgelegten Nachweise selbst in der erwachsenen Hochrisikopopulation nicht als ausreichend schlüssig beurteilt werden können. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, CHX Technologies Europe Ltd., legte dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Ergebnisse einer weiteren Studie, der *Prevention of Adult Caries Study* (PACS), vor, um die bis dahin ermittelten Ergebnisse zu bestätigen.

PACS-Studie (*Prevention of Adult Caries Study*)

Es handelt sich um eine multizentrische, placebokontrollierte, doppelblinde, prospektive Phase-III-Studie. In die Studie wurden 983 erwachsene Risikopatienten aufgenommen. Ziele der Studie waren die Ermittlung der Wirksamkeit von Prevora zur Verringerung von Kavitäten bei Erwachsenen mit entsprechendem Risiko, eine Bewertung der Sicherheit sowie die Bewertung eines etwaigen Auftretens von Chlorhexidin-resistentem *Streptococcus mutans* nach der Behandlung bei den Studienteilnehmern und eines etwaigen Auftretens opportunistischer Infektionen in Form von *Candida albicans* nach der Behandlung bei den Studienteilnehmern.

Primärer Endpunkt war die Anzahl neuer Kavitäten (Kronen- und Wurzelflächen) je Teilnehmer/-in, beurteilt bei dem Kontrolltermin zum Ende der Studie. Sekundäre Endpunkte waren neue koronare Kavitäten und Wurzelkavitäten bei den Probanden.

Die Studienpopulation umfasste 983 Erwachsene im Alter von 18 bis 80 Jahren mit einem mittleren Alter von 43 Jahren. Diese Studienpopulation gilt als repräsentativ für die Patienten in der EU.

In Bezug auf den primären Endpunkt ergab die Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo. Prevora scheint somit eine negative Wirkung zu haben, was zu mehr Kavitäten in der Population mit geringem Risiko führt. Der CHMP beurteilte den scheinbar „umgekehrten“ Behandlungseffekt in der Population mit geringem Risiko und erklärte diesen durch das relative Fehlen von Studienteilnehmern mit hohem Risiko (Probanden mit 3+ Kavitäten beim Screening) in den Placebogruppen, während die Hochrisikopopulation (Risikopopulation) eine höhere Anzahl an Kavitäten zur Baseline aufwies.

Wird das ANOVA-Modell um den Faktor Risiko (gemessen als Anzahl der Kavitäten beim Screening) ergänzt, um der bimodalen Verteilung der Krankheit in dieser Studienpopulation sowohl beim Screening als auch im Studienverlauf Rechnung zu tragen, lässt sich eine klinische Gesamtwirkung von 36,8 % bei $p = 0,04$ beobachten. Die Signifikanz dieser präventiven Wirkung erhöht sich bei Studienteilnehmern mit hohem Risiko, sowohl für alle Zahnflächen als auch für Kronenflächen. Es gibt keinen Beleg für einen Unterschied bezüglich der Punktschätzungen für Kronen- und alle Flächen, der darauf schließen ließe, dass die Ergebnisse für Wurzelflächen von ähnlicher Größenordnung sind. Auch wenn die Ergebnisse nicht statistisch signifikant sind, konnte keine Wechselwirkung nachgewiesen werden. Somit sind die statistischen Nachweise ausreichend, um bei der Hochrisikopopulation eine Indikation für alle Flächen, und nicht nur die Wurzelflächen, zu genehmigen.

In Bezug auf die resistenten und opportunistischen Infektionen ergab die Studie keine signifikante Resistenz gegenüber *Streptococcus mutans* oder opportunistischen Infektionen mit *Candida albicans* nach einjähriger Behandlung mit Prevora bei erwachsenen Patienten.

Diese Studie warf keine Bedenken im Hinblick auf die Sicherheit auf.

Nutzen-Risiko-Bewertung

Die PACS-Studie versagte bezüglich des primären Endpunkts, da sich für die Anzahl von Kavitäten pro Patient zwischen Verum und Placebo kein Unterschied zeigte. Berücksichtigt man jedoch das Ergebnis in der Gruppe der Hochrisikopatienten, lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo erkennen. Bei Abwägung dieses Ergebnisses in Ergänzung zu den früher vorgelegten Daten gibt es nunmehr ausreichend Nachweise, um bei der vorgeschlagenen Indikation zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung zu gelangen. Darüber hinaus lässt die neue Studie auf einen Nutzen für Kronenflächen und auf keine offensichtlichen Unterschiede zwischen Wurzel- und Kronenflächen schließen.

Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Indikation bei Patienten mit hohem Risiko beibehalten werden sollte und dass auch das Ergebnis bezüglich der Kronenflächen seinen Niederschlag finden sollte. Der CHMP beschloss die folgende Indikation:

„Prevora 100 mg/ml Dentallösung ist eine antiseptische Lösung, die topisch auf die Zähne von Patienten zur Prävention von Kronen- und Wurzelkaries bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Zahnkariesrisiko (z. B. Personen, die an Xerostomie leiden oder die zu Beginn der Behandlungsphase drei oder mehr Kavitäten aufweisen) angewendet wird. In Zahnarztpraxen ausschließlich durch den Zahnarzt anzuwenden.“

Ferner wurde vereinbart, in die Produktinformation die Angabe aufzunehmen, dass nach einjähriger Behandlung erwachsener Patienten mit Prevora keine signifikante Resistenz gegenüber *Streptococcus mutans* oder opportunistischen Infektionen mit *Candida albicans* beobachtet wurde.

Begründung des befürwortenden Gutachtens sowie der Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage

Vor dem Hintergrund

- der Prüfung aller verfügbaren, vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten, insbesondere der Ergebnisse der PACS-Studie für Hochrisikopatienten
- und der wissenschaftlichen Diskussion im Ausschuss

empfiehlt der CHMP die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen, für die sich die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Prevora in Anhang III finden.