

## **ANEXO II**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DEL DICTAMEN POSITIVO Y LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, EL ETIQUETADO Y EL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

## Conclusiones científicas

### *Resumen general de la evaluación científica de Prevora*

La caries dental es una enfermedad crónica de origen bacteriano. El medicamento, Prevora 100 mg/ml, es una solución dental de clorhexidina al 10 % p/v que está indicada para reducir las caries dentales en los dientes permanentes de adolescentes y adultos. El producto se presenta en una solución tópica de clorhexidina que se aplica en dos fases. Consta de una solución protectora de clorhexidina (fase 1) y una capa selladora inerte (fase 2) que se administra después de la aplicación de la solución de clorhexidina. El medicamento está pensado para aplicarse en la superficie de los dientes permanentes en cuatro aplicaciones semanales durante el primer mes de tratamiento, seguidas de una sola aplicación en el sexto mes. La aplicación posterior del producto se basará en el criterio clínico del odontólogo en cuanto al riesgo de caries.

Prevora se ha evaluado en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble a ciegas y controlados con placebo (ECA), realizados de conformidad con la BPC. Los dos estudios clínicos presentados inicialmente por el titular de la autorización de comercialización (TAC) en apoyo de la indicación propuesta fueron:

#### Estudio clínico n.º 001 (estudio de la xerostomía en adultos)

Ensayo doble a ciegas, aleatorizado, multicéntrico y controlado, realizado en adultos con riesgo de caries dentales. Este estudio fundamental incluyó a un total de 79 pacientes.

Se comparó el incremento de las caries entre el tratamiento activo y un placebo. Se observó una reducción de las caries del 24,5 % en todas las superficies dentales (raíz y corona), con un valor p de 0,0322 [intervalo de confianza (IC) del 95 % de 0,62–0,98]. La reducción en las superficies radiculares fue del 40,8 %, con un valor p de 0,0206 (IC del 95 %: 0,23–0,78), mientras que en las superficies coronales no hubo diferencias significativas entre el placebo y Prevora (valor p: 0,0644).

Se consideró que los resultados no fueron lo suficientemente concluyentes debido a que no fueron corroborados por el estudio en adolescentes (más adelante).

#### Estudio clínico n.º 002 (estudio en adolescentes de Dundee)

Ensayo aleatorizado y doble a ciegas de 3 años de duración en pacientes adolescentes de riesgo, para evaluar la eficacia y la seguridad de Prevora 100 mg/ml solución dental en la reducción del incremento de las caries. Los pacientes tenían edades comprendidas entre 11 y 13 años y presentaban signos de caries actuales o pasadas y valores elevados de *Streptococcus mutans* en la saliva. Este estudio se presentó a modo de apoyo, ya que no tuvo éxito, pues no se observaron diferencias significativas entre el placebo y Prevora según la variable de valoración principal. Los resultados positivos observados en este estudio se refieren sólo al subgrupo femenino y no se basaron en un análisis predefinido de subgrupos, sino en un análisis a posteriori. Por consiguiente, estos resultados no aportan pruebas sólidas de eficacia. El Estado miembro contrario a la autorización opinaba que los datos presentados no eran lo suficientemente convincentes, ni siquiera en la población adulta de alto riesgo. El TAC, CHX Technologies Europe Ltd, presentó al CHMP los resultados de otro estudio, el estudio sobre la prevención de las caries en adultos (Prevention of Adult Caries Study, PACS), para confirmar los resultados observados hasta ese momento.

#### Estudio sobre la prevención de las caries en adultos (PACS)

Este es un estudio prospectivo, en fase III, multicéntrico, controlado con placebo y doble a ciegas. Se incluyó a 983 adultos con riesgo y los objetivos del estudio fueron: determinar la eficacia de Prevora para reducir las caries en adultos con riesgo, evaluar la seguridad del medicamento y evaluar la aparición, en su caso, de *Streptococcus mutans* resistente a la clorhexidina después del tratamiento en los participantes en el estudio, y la aparición, en su caso, de infecciones oportunistas causadas por *Candida albicans* después del tratamiento en los participantes en el estudio.

El criterio de valoración principal fue el número de caries nuevas (superficies radicular y coronal) por participante, según lo determinado en la visita de final del estudio. Los criterios de valoración secundarios fueron la aparición de caries nuevas en la corona y de caries en la raíz por participante. La población del estudio estaba formada por 983 adultos de edades comprendidas entre los 18 y los 80 años, con una media de edad de 43 años. La población de este estudio se considera representativa de los pacientes en la UE.

A juzgar por el criterio de valoración principal, este estudio no reveló ninguna diferencia significativa entre el fármaco activo y el placebo. Por consiguiente, Prevora parece tener un efecto negativo que depara un mayor número de caries en la población de bajo riesgo. El CHMP, tras evaluar el efecto aparentemente «adverso» del tratamiento en la población de bajo riesgo, explicó este aspecto por la ausencia relativa de participantes de alto riesgo (pacientes con 3 o más caries en la selección) en los grupos de placebo, mientras que la población de alto riesgo (población de riesgo) tenía una tasa basal de caries más alta.

Cuando se añade el riesgo (determinado por el número de caries en la selección) al modelo ANOVA para tener en cuenta la distribución bimodal de la enfermedad en esta población del estudio tanto en el periodo de selección como durante el estudio, se observa un efecto clínico global del 36,8 % con un valor  $p = 0,04$ . La importancia de este efecto preventivo aumenta en los participantes de alto riesgo, tanto para la superficie total del diente como para la superficie de la corona. No hay indicios de una diferencia en las estimaciones puntuales para la superficie coronal y la superficie total que demuestren que los resultados correspondientes a las superficies radiculares deban tener una magnitud similar. Aunque los resultados pueden no ser estadísticamente significativos, no hubo indicios de interacciones, por lo que existen suficientes pruebas estadísticas para conceder una indicación en todas las superficies en la población de alto riesgo, y no sólo en las superficies radiculares.

En lo que respecta a las infecciones resistentes y oportunistas, este estudio no mostró una resistencia importante de *Streptococcus mutans* ni infecciones oportunistas por *Candida albicans* después del tratamiento con Prevora durante un año en pacientes adultos.

Este estudio no planteó ningún problema en relación con la seguridad.

### **Evaluación de la relación entre beneficio y riesgo**

El estudio PACS no logró demostrar el criterio de valoración principal, ya que no se observaron diferencias entre el fármaco activo y el placebo en cuanto al número de caries por paciente. Sin embargo, si se tiene en cuenta el resultado en los pacientes de alto riesgo, se observa una diferencia significativa entre el fármaco activo y el placebo. Por consiguiente, si se valoran estos resultados junto con los datos presentados anteriormente, hay pruebas suficientes para concluir que la relación entre beneficio y riesgo es positiva en la indicación propuesta. Además, el nuevo ensayo también indica un efecto beneficioso en las superficies coronales, y no revela diferencias evidentes entre las superficies de la raíz y la corona.

Se llegó a la conclusión de que la indicación en los pacientes de alto riesgo debe mantenerse y de que también debe reflejarse el resultado observado en las superficies coronales. El CHMP aprobó la indicación siguiente:

*«Prevora 100 mg/ml solución dental es una solución antiséptica que se aplica por vía tópica en la dentadura para la prevención de las caries de la corona y la raíz en pacientes adultos con riesgo elevado de presentar caries dentales (por ejemplo, pacientes con xerostomía o que tienen 3 o más caries al principio del plan de tratamiento). Para uso exclusivo por odontólogos en consultorios dentales.»*

Además, se acordó que también era necesario modificar la información del producto para reflejar que no se observaron resistencia significativa de *Streptococcus mutans* ni infecciones oportunistas por *Candida albicans* después del tratamiento con Prevora durante un año en pacientes adultos.

***Motivos del dictamen positivo y de la modificación del resumen de las características del producto y el prospecto***

Considerando

- la evaluación de todos los datos disponibles presentados por el TAC, sobre todo de los resultados del estudio PACS en pacientes de alto riesgo;
- y el debate científico en el seno del Comité,

el CHMP ha recomendado la concesión de la autorización de comercialización para Prevora, cuyo resumen de las características del producto y prospecto se incluyen en el Anexo III.