

## **ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF ET DE LA  
MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE  
L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE, PRESENTES PAR L'AGENCE EUROPEENNE DES  
MEDICAMENTS**

## Conclusions scientifiques

### *Résumé général de l'évaluation scientifique de Prevora*

La carie dentaire est une maladie chronique due à des bactéries. Le médicament Prevora 100 mg/ml est une solution dentaire à 10% m/v de chlorhexidine indiquée pour réduire les caries dentaires sur les dents définitives des adolescents et des adultes. Le produit est une solution de chlorhexidine d'application topique en deux étapes. Il comprend une solution de chlorhexidine de recouvrement (étape 1) et un revêtement d'étanchéité (étape 2), qui est appliqué après la solution de chlorhexidine. Prevora est destiné à être appliqué sur la surface des dents définitives en quatre applications hebdomadaires pendant le premier mois de traitement, suivies d'une application unique au sixième mois. Des applications ultérieures ont lieu après évaluation clinique du risque de caries par un dentiste.

Prevora a été évalué dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (ECR), menées conformément aux BPC. Les deux études cliniques initialement présentées par le TAMM pour justifier l'indication proposée étaient les suivantes:

#### Étude clinique #001 (Étude de la xérostomie chez l'adulte)

Étude en double aveugle, randomisée, multicentrique et contrôlée, menée chez des adultes présentant un risque de caries dentaires. L'étude pivot incluait 79 sujets au total dans le groupe «traitement actif».

La comparaison de l'augmentation des caries était traitement actif versus placebo. Une réduction de 24,5 % pour l'ensemble des surfaces des dents (surfaces des racines et des couronnes) a été observée avec une valeur de p de 0,0322 [intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,62 à 0,98]. Pour les surfaces des racines, la réduction était de 40,8 % avec une valeur de p de 0,0206 (IC à 95 % de 0,23 à 0,78) et pour les surfaces des couronnes, aucune différence significative n'a été observée entre le placebo et Prevora (valeur de p de 0,0644).

Il a été considéré que les résultats n'étaient pas assez probants, en raison de l'absence de corroboration de l'étude menée chez les adolescents (voir ci-dessous).

#### Étude clinique #002 (étude de Dundee chez des adolescents)

Étude randomisée et en double aveugle de 3 ans menée chez des patients adolescents à risque pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Prevora 100mg/ml solution dentaire, dans la réduction de l'augmentation des caries. Il s'agissait de patients âgés de 11 à 13 ans, présentant des signes manifestes de caries passées ou actuelles et des taux élevés de streptocoques mutans salivaires. Cette étude a été présentée en tant que données de soutien, car l'étude a échoué puisque la mesure de la variable du critère d'évaluation principal n'a fait apparaître aucune différence significative entre le placebo et Prevora. Les résultats positifs observés dans cette étude concernent uniquement le sous-groupe des sujets féminins, fondé non pas sur une analyse de sous-groupes prédéfinis, mais sur une analyse post hoc. Ces résultats n'apportent donc pas de preuve solide de l'efficacité. L'État membre ayant soulevé des objections estimait que les preuves fournies étaient considérées comme insuffisantes, même pour la population adulte à haut risque. Le TAMM, CHX Technologies Europe Ltd, avait soumis au CHMP pour examen les résultats d'une autre étude, intitulée «Étude de la prévention des caries chez l'adulte» (étude PACS), pour confirmer les résultats obtenus à ce jour.

#### Étude de la prévention des caries chez l'adulte (étude PACS)

Il s'agit d'une étude prospective de phase III, multicentrique, contrôlée contre placebo et en double aveugle. L'étude incluait 983 adultes à risque et ses objectifs étaient de déterminer l'efficacité de Prevora, s'agissant de la réduction des cavités chez des adultes à risque, d'évaluer sa sécurité et l'émergence, le cas échéant, de streptocoques mutans résistants à la chlorhexidine post-traitement chez

les participants à l'étude, ainsi que la survenue, si tant est qu'il y en ait, d'infections opportunistes sous la forme de *Candida albicans* post-traitement chez les participants à l'étude.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le nombre de nouvelles cavités (sur les surfaces des couronnes et des racines) par participant, tel que mesuré lors de la visite de fin d'étude. Les critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient le nombre de nouvelles cavités sur les couronnes et celui des nouvelles cavités sur les racines par participant.

La population sur laquelle a porté l'étude comprenait 983 adultes âgés de 18 à 80 ans, avec un âge moyen de 43 ans. Cette population est considérée comme étant représentative des patients dans l'UE.

Tel que défini par le critère principal d'évaluation, cette étude n'a montré aucune différence significative entre le traitement actif et le placebo. Par conséquent, Prevora semble avoir un effet négatif, entraînant plus de caries dans la population à faible risque. Le CHMP évaluant l'effet apparent «inverse» du traitement pour la population à faible risque a expliqué ce problème par l'absence relative de participants à haut risque (patients présentant trois cavités et plus lors de la sélection) dans les groupes placebo, tandis que la population à haut risque (population à risque) présentait un taux de cavités plus élevé en ligne de base.

Quand le risque (tel que mesuré par le nombre de cavités lors de la sélection) est ajouté au modèle ANOVA pour tenir compte de la distribution bimodale de l'affection dans la population de cette étude, tant au moment de la sélection que pendant l'étude, un effet clinique global de 36,8 % avec  $p = 0,04$  est observé. La signification de cet effet préventif augmente chez les patients à haut risque, aussi bien pour l'ensemble des surfaces dentaires que pour les surfaces des couronnes. Il n'y a pas de preuve d'une différence dans les estimations ponctuelles pour les surfaces des couronnes et l'ensemble des surfaces, suggérant que les résultats pour les surfaces des racines seraient d'un même ordre de grandeur. Bien que les résultats puissent ne pas être statistiquement significatifs, il n'y avait pas d'élément indiquant une interaction, et par conséquent il existe une preuve statistique suffisante pour accorder une indication pour l'ensemble des surfaces dans la population à haut risque et non pas juste pour les surfaces de racines.

Concernant les infections résistantes et opportunistes, cette étude n'a montré aucune résistance significative de *Streptococcus mutans* ni infection opportuniste par *Candida albicans* après le traitement par Prevora, sur une période d'un an chez des patients adultes.

Cette étude n'a suscité aucune inquiétude en termes de sécurité.

### **Évaluation du rapport bénéfice-risque**

L'étude PACS a échoué sur le critère principal d'évaluation, car il n'y avait pas de différence entre le traitement actif et le placebo dans le nombre de caries par patient. Cependant, l'examen du résultat obtenu chez les patients à haut risque révèle une différence significative entre le traitement actif et le placebo. Par conséquent, sa prise en compte en plus des données soumises précédemment fait maintenant apparaître une preuve suffisante pour conclure que le rapport bénéfice-risque est positif dans l'indication proposée. De plus, la nouvelle étude suggère également un bénéfice pour les surfaces des couronnes et aucune différence apparente entre les surfaces des racines et celles de couronnes.

Il a été conclu que l'indication chez les patients à haut risque doit être maintenue et qu'il convient de mentionner également le résultat observé pour les surfaces des couronnes. Le CHMP a approuvé l'indication suivante:

*«Prevora 100mg/ml solution dentaire est une solution antiseptique d'application topique sur la dentition des patients pour la prévention des caries des couronnes et des racines chez les patients adultes à haut risque de caries dentaires (p. ex. les patients souffrant de xérostomie ou ceux qui*

*présentent trois caries ou plus au début du plan de traitement). À utiliser dans les cabinets dentaires, uniquement par les dentistes.»*

Par ailleurs, il a été convenu que les informations sur le produit doivent également être modifiées, afin de mentionner qu'aucune résistance significative de *Streptococcus mutans* ni infection opportuniste par *Candida albicans* n'a été observée après le traitement par Prevora sur une période d'un an chez les patients adultes.

**Motifs de l'avis positif et de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

Considérant

- l'évaluation de toutes les données disponibles présentées par le TAMM, en particulier le résultat obtenu dans l'étude PACS chez des patients à haut risque,
- ainsi que la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent dans l'Annexe III pour Prevora.