

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL PARERE POSITIVO E DELLA
MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'AGENZIA
EUROPEA PER I MEDICINALI**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Prevora

La carie dentale è una malattia cronica di origine batterica. Il medicinale, Prevora 100 mg/ml è una soluzione dentale di clorexidina al 10% peso/volume indicata per ridurre la carie dentale dei denti permanenti di adolescenti e adulti. Il medicinale è una soluzione bifasica di clorexidina per uso topico. È composta da una soluzione di clorexidina di rivestimento (Fase 1) e da un rivestimento di sigillante inerte (Fase 2) che si applica dopo aver applicato la soluzione di clorexidina. Deve essere applicata alla superficie dei denti permanenti in quattro applicazioni settimanali nel primo mese di trattamento, seguite da una singola applicazione al sesto mese. Eventuali applicazioni successive dipenderanno dal giudizio clinico del dentista in merito al rischio di carie.

Prevora è stato valutato in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo condotti in conformità alla buona pratica clinica. I due studi clinici presentati inizialmente dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio a sostegno dell'indicazione proposta erano:

Studio clinico n. 001 (Studio sulla xerostomia negli adulti)

Studio controllato in doppio cieco, randomizzato, multicentrico, condotto in adulti a rischio di carie dentale. Lo studio cardine comprendeva un totale di 79 pazienti che usavano la sostanza attiva.

Il confronto dell'aumento della carie era tra sostanza attiva e placebo. Si osservava una riduzione del 24,5% per tutte le superfici dentali (superfici radicolari più coronali) con un valore p di 0,0322 [intervallo di confidenza (IC) al 95% di 0,62 - 0,98]. Si osservava, per le superfici radicolari, una riduzione del 40,8% con un valore p di 0,0206 (IC 95% di 0,23 - 0,78) e per le superfici coronali, nessuna differenza significativa tra placebo e Prevora (valore p 0,0644).

I risultati venivano ritenuti non sufficientemente convincenti a causa dello scarso sostegno da parte dello studio sugli adolescenti (di seguito).

Studio clinico n. 002 (Studio Dundee sugli adolescenti)

Studio di 3 anni randomizzato, in doppio cieco, in pazienti adolescenti a rischio per valutare l'efficacia e la sicurezza di Prevora 100 mg/ml Soluzione dentale nella riduzione dell'incremento della carie. Si trattava di pazienti di età compresa tra 11 e 13 anni con documentata esperienza di carie passata o presente e alti livelli salivari di *Streptococcus mutans*. Lo studio è stato presentato sotto forma di dati di sostegno dal momento che si trattava di una sperimentazione non riuscita perché non si osservava nessuna differenza significativa tra placebo e Prevora misurata dalla variabile d'esito primaria. I risultati positivi osservati in questo studio si riferiscono unicamente al sottogruppo femminile che non si basava su un'analisi di sottogruppi predefiniti, bensì su un'analisi post-hoc. Pertanto, questi risultati non forniscono prove solide dell'efficacia. Lo Stato membro obiettante era del parere che i dati forniti non fossero considerati abbastanza convincenti anche nella popolazione di adulti ad alto rischio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, CHX Technologies Europe Ltd, ha presentato per la valutazione del CHMP i risultati di un altro studio, lo studio PACS sulla prevenzione della carie negli adulti, per confermare i risultati osservati finora.

Studio PACS (Prevention of Adult Caries Study)

Si tratta di uno studio prospettico di fase III, multicentrico, controllato con placebo, in doppio cieco. Lo studio reclutava 983 adulti a rischio e gli obiettivi dello studio erano: stabilire l'efficacia di Prevora nella riduzione delle cavità cariose negli adulti a rischio, valutare la sua sicurezza e valutare l'eventuale insorgenza di *Streptococcus mutans* resistente alla clorexidina post-trattamento nei partecipanti allo studio, e l'eventuale insorgenza di infezioni opportunistiche sotto forma di *Candida albicans* post-trattamento nei partecipanti allo studio.

L'endpoint primario era il numero di cavità cariose nuove (superfici coronali più radicolari) per ciascun partecipante, misurato alla visita di fine studio. Gli endpoint secondari erano nuove cavità coronali e cavità radicolari per partecipante.

La popolazione di studio comprendeva 983 adulti di età compresa tra 18 e 80 anni, con un'età media di 43 anni. Questa popolazione di studio è ritenuta rappresentativa dei pazienti nell'UE.

Come stabilito dall'endpoint primario, questo studio non dimostrava differenze significative tra la sostanza attiva e il placebo. Pertanto, Prevora sembra avere un effetto negativo, con conseguente maggior numero di cavità cariose nella popolazione a basso rischio. Il CHMP in sede di valutazione dell'evidente effetto terapeutico "inverso" per la popolazione a basso rischio ha spiegato il problema con la relativa assenza di partecipanti ad alto rischio (soggetti con 3+ cavità al momento dello screening) nei gruppi placebo mentre la popolazione ad alto rischio (popolazione a rischio) aveva una percentuale di cavità più alta a inizio studio.

Quando il rischio (misurato dal numero di cavità allo screening) viene aggiunto al modello ANOVA per tenere conto della distribuzione bimodale della malattia in questa popolazione di studio sia al momento dello screening che durante lo studio, si osserva un effetto clinico generale del 36,8% a $p = 0,04$. La significatività di questo effetto preventivo aumenta per i partecipanti ad alto rischio, sia per tutte le superfici dentali che per le superfici coronali. Non ci sono prove di una differenza nelle stime puntuali per le superfici coronali e tutte le superfici il che suggerisce che i risultati ottenuti per le superfici radicolari debbano essere di analoga entità. Anche se i risultati possono non essere statisticamente significativi, non vi erano prove d'interazione e quindi ci sono dati statistici documentati sufficienti per concedere un'indicazione per tutte le superfici nella popolazione ad alto rischio, e non solo per le superfici radicolari.

Considerando le infezioni resistenti e opportunistiche, questo studio non ha dimostrato una resistenza significativa a *Streptococcus mutans* né infezioni opportunistiche da *Candida albicans* in seguito al trattamento con Prevora per un anno nei pazienti adulti.

Questo studio non ha suscitato perplessità in termini di sicurezza.

Valutazione rischi-benefici

Lo studio PACS è fallito all'endpoint primario perché non c'erano differenze tra sostanza attiva e placebo nel numero di carie per ogni paziente. Tuttavia, se si considera il risultato ottenuto nei pazienti ad alto rischio, si osserva una differenza significativa tra sostanza attiva e placebo. Pertanto, se considerate in aggiunta ai dati già presentati, ci sono ora prove sufficienti per stabilire che il rapporto rischi-benefici sia favorevole nell'indicazione proposta. Inoltre, il nuovo studio suggerisce anche un beneficio per le superfici coronali e nessuna differenza evidente tra superfici radicolari e coronali.

Si è concluso che l'indicazione nei pazienti ad alto rischio debba essere mantenuta e che si debba evincere anche il risultato osservato con le superfici coronali. Il CHMP ha concordato la seguente indicazione:

'Prevora 100 mg/ml Soluzione dentale è una soluzione antisettica per uso topico da applicare alla dentizione dei pazienti per la prevenzione della carie coronale e radicolare in pazienti adulti ad alto rischio di carie dentale (ad es. pazienti con xerostomia o persone con 3 o più carie all'inizio del piano terapeutico). L'uso del prodotto è riservato esclusivamente all'odontoiatra all'interno dello studio dentistico'.

Inoltre, è stato concordato che anche le informazioni sul prodotto debbano essere modificate per riflettere il fatto che non si è osservata nessuna resistenza significativa a *Streptococcus mutans* né infezioni opportunistiche da *Candida albicans* in seguito al trattamento con Prevora per un anno nei pazienti adulti.

Motivi del parere positivo e della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo

Considerando

- la valutazione di tutti i dati disponibili presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, in particolare il risultato dello studio PACS nei pazienti ad alto rischio;
- e la discussione scientifica in seno al comitato

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio i cui riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio illustrativo si trovano all'interno dell'allegato III di Prevora.