

ANNEX II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHAL OPINJONI POŻITTIVA U
EMENDI TAS-SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT, TIKKETTA U
FULJETT TA' TAGHRIF IPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-
MEDIĊINI**

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Prevora

Il-karje tas-snien hija marda kronika b'bażi batterjali. Il-prodott mediċinali, Prevora 100 mg/ml huwa soluzzjoni dentali ta' 10% w/v chlorhexidine indikat għat-tnaqqis tal-karje tas-snien fi snien permanenti fl-adoloxxenti u fl-adulti. Il-prodott huwa soluzzjoni topikali ta' chlorhexidine b'żewġ stadji. Huwa jikkonsisti f'soluzzjoni ta' chlorhexidine għall-kisi (Stadju 1) u kisi ta' sigillar inert (Stadju 2) li jiġi applikat wara l-applikazzjoni tas-soluzzjoni ta' chlorhexidine. Huwa maħsub li jkun applikat fuq il-wieċ tas-snien permanenti f'erba' applikazzjonijiet ta' darba fil-ġimgħa fl-ewwel xahar ta' kura, segwiti minn applikazzjoni waħda fis-sitt xahar. Applikazzjonijiet sussegwenti huma bbazati fuq il-ġudizzju kliniku tar-riskju ta' karje mill-profesjonista tas-snien.

Prevora ġie evalwat f'żewġ provi kliniċi kkontrollati bi placebo, double-blinded, randomizzati (RCTs) magħmula skont il-GCP. Iż-żewġ studji kliniċi sottomessi inizjalment mill-MAH biex jappoġġja l-indikazzjoni proposta kienu:

Studju Kliniku #001 (Studju ta' Adulti bi Xerostomia)

Prova kkontrollata, b'aktar minn ċentru wieħed, randomizzata, double-blinded li saret f'adulti b'riskju ta' karje fis-snien. L-istudju piviali nkluda total ta' 79 soġġett attiv.

It-tqabbil taż-żieda fil-karje kien attiv kontra placebo. Deher tnaqqis ta' 24.5% għall-uċuh tas-snien kollha (uċuh tal-għeruq u koronali) b'valur-p ta' 0.0322 [95% interval ta' fiduċja (CI) ta' 0.62 – 0.98]. Għall-uċuh tal-għeruq, deher tnaqqis ta' 40.8% b'valur-p ta' 0.0206 (95% CI of 0.23 – 0.78) u ma dehret ebda differenza sinifikanti għal uċuh koronali, bejn il-placebo u Prevora (valur-p ta' 0.0644). Ir-riżultati ma ġewx ikkunsidrati favorevoli biżżejjed minhabba n-natura ta' nuqqas ta' appoġġ fl-istudju tal-adoloxxenti (taħt).

Studju Kliniku #002 (Studju Dundee tal-Adoloxxenti)

Prova ta' 3 snin randomizzata, double blinded, f'pazjenti adoloxxenti f'riskju biex tevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Prevora 100mg/ml Soluzzjoni Dentali fit-tnaqqis taż-żieda tal-karje. Dawn kienu pazjenti bejn l-etajiet ta' 11 u 13-il sena b'evidenza ta' esperjenza ta' karje preżenti jew li kienet hemm minn qabel u livelli elevati ta' mutanti ta' Streptococcus salivari. Dan l-istudju ġie ppreżentat bħala dejta ta' appoġġ minhabba li kien studju li ma għaddiex, għax ma nstabt l-ebda differenza sinifikanti bejn placebo u Prevora kif imkejla mir-riżultat primarju varjabbli. Ir-riżultati pożittivi li dehru f'dan l-istudju huma relatati biss mas-sottogrupp femminili li mhuwiex ibbażat fuq analiżi tas-sottogrupp definita minn qabel iżda fuq analiżi post-hoc. Għalhekk, dawn ir-riżultati ma jipprovdux evidenza robusta tal-effikaċja. L-Istat Membru li għamel l-oġġezzjoni kien tal-opinjoni li l-evidenza pprovduta ma kinitx ikkunsidrata favorevoli biżżejjed anke fil-popolazzjoni adulta ta' riskju għoli. Il-MAH, CHX Technologies Europe Ltd issottometta lis-CHMP ir-riżultati ta' studju ieħor għall-kusiderazzjoni, l-Istudju tal-Prevenzjoni tal-Karje fl-Adulti (PACS), sabiex jikkonferma r-riżultati li deher sa dakinhar.

Studju tal-Prevenzjoni tal-Karje fl-Adulti (PACS)

Dan huwa studju prospettiv, double blinded, ikkontrollat bi placebo, b'aktar minn ċentru wieħed, ta' Fazi III. L-istudju rreġistra 983 adult f'riskju u l-miri tal-istudju kienu: determinazzjoni tal-effikaċja ta' Prevora fit-tnaqqis ta' thassir f'adulti f'riskju, evalwazzjoni tas-sigurtà tiegħu, u evalwazzjoni tal-hruġ jekk preżenti ta' mutanti ta' Streptococcus rezistenti għal chlorhexidine wara l-kura fil-partiċipanti tal-istudju, u l-hruġ jekk preżenti ta' infezzjonijiet opportunistiċi fil-forma ta' Candida albicans wara l-kura fil-partiċipanti tal-istudju.

Il-punt finali primarju kien in-numru ta' taħsiritet ġodda (tal-kuruni u tal-uċuh tal-għeruq) għal kull partiċipant, kif imkejla fil-vista tal-aħħar tal-istudju. Il-punti finali sekondarji kienu taħsiritet koronali u taħsiritet tal-għeruq għal kull pazjent.

Il-popolazzjoni tal-istudju ikkonsistiet f'983 adult li jvarjaw fl-età bejn 18 u 80 sena u b'età medja ta' 43 sena. Din il-popolazzjoni tal-istudju hija kkunsidrata bħala rappreżentattiva tal-pazjenti fl-UE.

Kif definit mill-punt finali primarju, dan l-istudju ma wera l-ebda differenza sinifikanti bejn attiv u placebo. Għalhekk, Prevora jidher li għandu effett negattiv li jirriżulta f'aktar taħsiriet fil-popolazzjoni b'riskju baxx. Is-CHMP meta vvaluta l-effett apparenti "bil-maqlub" tal-kura għall-popolazzjoni b'riskju baxx spjega din il-kwistjoni bin-nuqqas relattiv ta' parteċipanti b'riskju għoli (dawk bi 3+ taħsiriet fl-iskrinjar) fil-gruppi bi placebo fejn il-popolazzjoni b'riskju għoli (popolazzjoni f'riskju) kellha rata tal-linja ta' bazi oghla ta' taħsiriet.

Meta jizzied riskju (kif imkejjel min-numru ta' taħsiriet fl-iskrinjar) mal-mudell ANOVA għad-distribuzzjoni bimodali tal-marda fil-popolazzjoni ta' dan l-istudju kemm fl-iskrinjar kif ukoll waqt l-istudju, jidher effett kliniku totali ta' 36.8% għal $p = 0.04$. Is-sinifikanza ta' dan l-effett preventiv tiżdied għal pazjenti b'riskju għoli, kemm għall-uċuh tas-snien kif ukoll għall-uċuh koronali. Ma hemmx evidenza ta' differenza fl-estimi tal-punt għall-uċuh koronali u l-uċuh kollha li tissuggerixxi l-fatt li r-riżultati tal-uċuh tal-għerūq għandhom ikunu tal-istess daqs. Għalkemm ir-riżultati jistgħu ma jkunux statistikament sinifikanti, ma kienx hemm evidenza ta' interazzjoni, u għalhekk hemm evidenza statistika biżżejjed biex tingħata indikazzjoni għall-uċuh kollha fil-popolazzjoni b'riskju għoli, u mhux biss għall-uċuh tal-għerūq.

Dwar infezzjonijiet rezistenti u opportunistiċi, dan l-istudju ma wera l-ebda rezistenza sinifikanti għal *Streptococcus mutans* jew infezzjonijiet opportunistiċi b'*Candida albicans* wara kura ta' aktar minn sena bi Prevora f'pazjenti adulti.

Dan l-istudju ma qajjimx tħassib fir-rigward tas-sigurtà.

Valutazzjoni tal-benefiċċju-riskju

L-istudju PACS falla fil-punt ta' tmiem primarju għax ma kienx hemm differenza bejn attiv u placebo fin-numru ta' taħsiriet għal kull pazjent. Madankollu, meta jkun ikkunsidrat ir-riżultat f'pazjenti b'riskju għoli, tidher differenza sinifikanti bejn l-attiv u l-placebo. Għalhekk, meta kkunsidrat flimkien mad-dejta sottomessa qabel, issa hemm biżżejjed evidenza biex wiehed jikkonkludi li l-benefiċċju-riskju huwa wiehed pożittiv fl-indikazzjoni proposta. Barra minn hekk, il-prova l-ġdida tissuggerixxi benefiċċju għall-uċuh koronali, u ebda differenzi apparenti bejn uċuh tal-għerūq u koronali.

Ġie konkluz li l-indikazzjoni f'pazjenti b'riskju għoli għandha tinzamm u li r-riżultat li deher bl-uċuh koronali għandu jkun rifless ukoll. Intlaħaq ftehim dwar l-indikazzjoni li ġejja mis-CHMP:

'Prevora 100 mg/ml Soluzzjoni Dentali hija soluzzjoni antisettika li tiġi applikata fuq is-snien ta' pazjenti għall-prevenzjoni ta' taħsir koronali u tal-għerūq f'pazjenti adulti b'riskju għoli ta' taħsiriet fis-snien (eż. min ibati minn xerostomia jew dawk li għandhom 3 taħsiriet jew aktar fil-bidu tal-pjan ta' kura). Għandu jintuża biss f'uffiċċji tad-dentisti minn professjonisti tas-snien.'

Barra minn hekk, ġie miftihem li l-informazzjoni tal-prodott għandha tiġi emendata wkoll sabiex tirrifletti li ebda rezistenza sinifikanti għal *Streptococcus mutans* jew infezzjoni opportunistika b'*Candida albicans* ma kienet osservata wara kura bi Prevora matul sena f'pazjenti adulti.

Raġunijiet għall-opinjoni pożittiva u emendi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u fuljett ta' tagħrif

Billi ,

- il-valutazzjoni tad-dejta kollha disponibbli sottomessa mill-MAH b' mod partikolari r-risultat mill-PACS f' pazjenti b' riskju għoli;
- u d-dikussjoni xjentifika fi hdan il-Kumitat

is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Prevora li għaliha, is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III