

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU AVIZUL FAVORABIL ȘI
MODIFICAREA REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETĂRII
ȘI PROSPECTULUI PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU
MEDICAMENTE**

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Prevora

Cariile dentare reprezintă o afecțiune cronică de origine bacteriană. Produsul medicamentos Prevora 100 mg/ml este o soluție dentară de clorhexidină 10% masă/volum indicată pentru reducerea cariilor dentare la nivelul dinților definitiv ai adolescenților și adulților. Produsul este o soluție de clorhexidină topică bifazică. Acesta constă într-o soluție de acoperire pe bază de clorhexidină (faza 1) și un material de acoperire inert pentru obturație (faza 2) care se utilizează după aplicarea soluției de clorhexidină. Produsul este destinat aplicării pe suprafața danturii definitive în patru aplicări săptămânale în prima lună de tratament, urmate de o singură aplicare în luna șase. Aplicările ulterioare depind de evaluarea clinică a riscului de carii efectuată de stomatolog.

Prevora a fost evaluat în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate prin placebo (SCR) desfășurate în conformitate cu BPC. Cele două studii clinice prezentate inițial de DAPP pentru justificarea indicației propuse au fost:

Studiul clinic 001 (studiul privind xerostomia la adulți)

Un studiu dublu-orb, randomizat, multicentric, controlat, desfășurat pe adulți cu risc de carii dentare. Studiul pivot a cuprins în total 79 de subiecți tratați cu substanța activă.

Compararea extinderii cariilor s-a efectuat între tratamentul activ și placebo. A fost observată o reducere de 24,5% pentru suprafețele totale ale dinților (suprafața radiculară plus suprafața coronară) cu o valoare p de 0,0322 [interval de încredere (CI) 95% de 0,62 – 0,98]. Pentru suprafețele radiculare, s-a observat o reducere de 40,8% cu o valoare p de 0,0206 (CI 95% de 0,23 – 0,78), iar pentru suprafețele coronare, nu s-a observat nicio diferență semnificativă între placebo și Prevora (valoare p de 0,0644).

Rezultatele au fost considerate insuficient de convingătoare din cauza caracterului nejustificativ al studiului la adolescenți (a se vedea mai jos).

Studiul clinic 002 (studiul pe adolescenți Dundee)

Un studiu randomizat dublu-orb de 3 ani pe pacienți adolescenți în situație de risc, pentru evaluarea eficacității și siguranței soluției dentare Prevora 100 mg/ml în reducerea extinderii cariilor. Aceștia au fost pacienți cu vârste cuprinse între 11 și 13 ani cu antecedente sau dovezi prezente de carii și niveluri mari de *Streptococcus mutans* în salivă. Rezultatele acestui studiu au fost prezentate ca date de susținere, întrucât acesta a fost un studiu eșuat deoarece nu s-au constatat diferențe semnificative între placebo și Prevora, măsurate în funcție de variabila de rezultat primară. Rezultatele pozitive observate în acest studiu au legătură doar cu subgrupa de sex feminin care nu s-a bazat pe o analiză predefinită a subgrupelor, ci pe o analiză post-hoc. Prin urmare, aceste rezultate nu oferă dovezi solide privind eficacitatea. Statul membru care a emis obiecții a fost de părere că dovezile prezentate nu sunt considerate suficient de convingătoare nici măcar la populația de adulți cu risc mare. DAPP, CHX Technologies Europe Ltd, a prezentat pentru CHMP spre analiză rezultatele unui alt studiu, studiul privind prevenirea cariilor la adulți (PACS), pentru a confirma rezultatele observate până în prezent.

Studiul privind prevenirea cariilor la adulți (PACS)

Acesta este un studiu prospectiv de fază III, dublu-orb, multicentric, controlat prin placebo. În studiu au fost înscrși 983 de adulți în situație de risc, obiectivele studiului fiind: determinarea eficacității Prevora în reducerea cavităților la adulții în situație de risc, evaluarea siguranței acestuia și evaluarea apariției, dacă este cazul, a *Streptococcus mutans* rezistent la clorhexidină în urma tratamentului la participanții la studiu și a apariției, dacă este cazul, a infecțiilor oportuniste sub forma *Candida albicans* în urma tratamentului la participanții la studiu.

Criteriul principal de evaluare a fost numărul de carii noi (suprafața coronară plus suprafața radiculară) per participant, măsurat la vizita de sfârșit de studiu. Criteriile secundare de evaluare au fost cavitățile coronare și cavitățile radiculare noi per participant.

Populația de studiu a fost formată din 983 de adulți cu vârste cuprinse între 18 și 80 de ani, vârsta medie fiind de 43 de ani. Această populație de studiu este considerată reprezentativă pentru pacienții din Uniunea Europeană.

Astfel cum s-a definit prin criteriul principal de evaluare, acest studiu nu a demonstrat diferențe semnificative între tratamentul activ și placebo. Prin urmare, Prevora pare să aibă un efect negativ, ducând la un număr mai mare de carii la populația cu risc scăzut. Evaluând efectul terapeutic aparent „invers” pentru populația cu risc scăzut, CHMP a explicat această problemă prin absența relativă a participanților cu risc mare (cei cu peste 3 carii la selecție) în grupurile cu placebo, în timp ce populația cu risc mare (populația în situație de risc) prezenta o rată inițială de carii mai mare.

Atunci când se adaugă riscul (măsurat după numărul de carii la selecție) la modelul ANOVA pentru a reprezenta distribuția bimodală a afecțiunii la această populație de studiu atât la selecție, cât și în timpul studiului, s-a observat un efect clinic total de 36,8% cu $p = 0,04$. Semnificația acestui efect preventiv este mai mare pentru participanții cu risc mare, atât pentru suprafețele totale ale dinților, cât și pentru suprafețele coronare. Nu există dovezi privind o diferență în estimările punctuale între suprafețele coronare și toate suprafețele care să sugereze că rezultatele pentru suprafețele radiculare ar trebui să fie de o amploare similară. Deși este posibil ca rezultatele să nu fie statistic semnificative, nu au existat dovezi ale unei interacțiuni și, astfel, există suficiente dovezi statistice care să permită o indicație pentru toate suprafețele la populația cu risc mare și nu doar pentru suprafețele radiculare.

În ceea ce privește infecțiile rezistente și oportuniste, acest studiu nu a demonstrat o rezistență semnificativă a *Streptococcus mutans* sau infecții oportuniste cu *Candida albicans* în urma tratamentului cu Prevora în decurs de peste un an la pacienții adulți.

Acest studiu nu a ridicat motive de îngrijorare legate de siguranță.

Evaluarea raportului risc/beneficiu

Studiul PACS a eșuat la criteriul principal de evaluare întrucât nu a existat nicio diferență între tratamentul activ și placebo în ceea ce privește numărul de carii per pacient. Cu toate acestea, când este avut în vedere rezultatul la pacienții cu risc mare, se observă o diferență semnificativă între tratamentul activ și placebo. Prin urmare, luate în considerare pe lângă datele prezentate anterior, există acum suficiente dovezi pentru a concluziona că raportul risc/beneficiu este pozitiv în indicația propusă. În plus, noul studiu sugerează, de asemenea, un beneficiu pentru suprafețele coronare și nicio diferență vizibilă între suprafețele radiculare și coronare.

S-a concluzionat că trebuie menținută indicația la pacienții cu risc mare și că rezultatul observat în cazul suprafețelor coronare trebuie reflectat, de asemenea. Următoarea indicație a fost acceptată de CHMP:

„Prevora 100 mg/ml soluție dentară este o soluție antiseptică cu aplicare topică pe dantura pacienților pentru prevenirea cariilor coronare și radiculare la pacienții adulți cu risc mare de carii dentare (de exemplu, persoane care suferă de xerostomie sau cele cu 3 sau mai multe carii la începutul planului de tratament). A se utiliza în cabinetele stomatologice exclusiv de către stomatologi.”

De asemenea, s-a stabilit că informațiile despre produs trebuie, de asemenea, modificate pentru a menționa faptul că nu s-au observat o rezistență semnificativă a *Streptococcus mutans* sau infecții oportuniste cu *Candida albicans* în urma tratamentului cu Prevora în decurs de un an la pacienții adulți.

Motive pentru avizul favorabil și modificarea rezumatului caracteristicilor produsului și prospectului

Având în vedere

- evaluarea tuturor datelor disponibile prezentate de DAPP, în special rezultatul din studiul PACS la pacienții cu risc mare
- și dezbateră științifică din cadrul comitetului,

CHMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul sunt prezentate în Anexa III for Prevora.