

BILAGA II

**EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH
SKÄLEN TILL ETT POSITIVT YTTRANDE OCH ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN,
MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN**

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Prevora

Karies är en bakterieorsakad kronisk sjukdom. Läkemedlet Prevora 100 mg/ml är en 10 % w/v klorhexidinlösning indicerat för kariesreduktion i de permanenta tänderna hos ungdomar och vuxna. Läkemedlet är en tvåstegs klorhexidinlösning som appliceras lokalt. Det består av en täckande klorhexidinlösning (steg 1) och ett inert förseglingsmedel (steg 2) som appliceras efter det att klorhexidinlösningen applicerats. Det är avsett att appliceras på de permanenta tändernas yta en gång i veckan under de fyra första veckorna av behandlingen och därefter ytterligare en gång efter sex månader. Ytterligare appliceringar baseras på klinisk bedömning av tandvårdspersonal.

Prevora har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier (RCT) som genomförts i enlighet med god klinisk sed (GCP). De två kliniska studier som initialt lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning (MAH) för att styrka den föreslagna indikationen var:

Klinisk studie nr 001 (Adult Xerostomia Study)

En dubbelblind, randomiserad, multicenter, kontrollerad studie som genomförts på vuxna med kariesrisk. Den pivotala studien omfattade sammanlagt 79 forskningspersoner som fick aktiv behandling.

Kariesförekomsten jämfördes mellan forskningspersoner som fick aktiv behandling respektive placebo. En minskning med 24,5 procent observerades på samtliga tandytor (rotytor samt emaljtor) med ett p-värde på 0,0322 [95 procent konfidensintervall (KI) 0,62 till 0,98]. På rotytor observerades en minskning med 40,8 procent med ett p-värde på 0,0206 (95 procent KI 0,23 till 0,78) medan inga signifikanta skillnader mellan placebo och Prevora kunde ses på emaljtor (p-värde 0,0644).

Resultaten ansågs inte tillräckligt övertygande eftersom studien på ungdomar nedan inte styrkte resultaten.

Klinisk studie nr 002 (Dundee Adolescent Study)

En treårig, randomiserad, dubbelblind studie på ungdomspatienter med kariesrisk för att utvärdera effekt och säkerhet för Prevora 100 mg/ml munlösning i kariesförebyggande syfte. Patienterna var i åldern 11-13 år med bevisad tidigare eller befintlig kariesförekomst och hög förekomst av mutansstreptokocker i saliven. Studien lämnades in som kompletterande uppgifter eftersom den inte lyckats påvisa några signifikanta skillnader mellan placebo och Prevora enligt den primära resultatvariabeln. De positiva resultat som observerades i denna studie avser enbart den kvinnliga undergruppen och baseras inte på en fördefinierad undergruppsanalys utan på en efterhandsanalys. Dessa resultat utgör därför inte tillförlitliga bevis på effekt. Den invändande medlemsstaten ansåg att bevismaterialet inte heller var tillräckligt övertygande i den vuxna populationen med hög kariesrisk. Innehavaren av godkännandet för försäljning, CHX Technologies Europe Ltd, lämnade in resultaten av en annan studie om kariesprofylax hos vuxna (the Prevention of Adult Caries Study (PACS)) till CHMP för utvärdering för att bekräfta de hittills observerade resultaten.

Studie av förebyggande av karies hos vuxna (Prevention of Adult Caries Study, PACS)

Detta är en fas 3, multicenter, placebokontrollerad, dubbelblind, prospektiv studie. Studien omfattade 983 vuxna med kariesrisk och studiens syfte var att bestämma effekten av Prevora för att minska antalet kaviteter hos vuxna med kariesrisk, utvärdera säkerheten samt eventuell utveckling av klorhexidinresistenta mutansstreptokocker efter behandling av deltagarna i studien, samt eventuell utveckling av opportunistiska infektioner i form av *Candida albicans* efter behandling av deltagarna.

Det primära effektmåttet var antalet nya kaviteter (emaljtor plus rotytor) per deltagare i studien uppmätt vid studiens avslutande besök. Det sekundära effektmåttet var nya kaviteter på emaljtor respektive rotytor per deltagare i studien.

Studiepopulationen bestod av 983 vuxna i åldern 18–80 år med en medelålder på 43 år. Studiepopulationen ansågs vara representativ för patienter inom EU.

Enligt definitionen för det primära effektmåttet påvisades inga signifikanta skillnader i studien mellan aktiv behandling och placebo. Följaktligen tycks Prevora ha en negativ effekt och leda till högre kariesförekomst i populationen med låg kariesrisk. Vid utvärderingen av den synbart ”omvända” behandlingseffekten för populationen med låg kariesrisk förklarade CHMP detta med att det var färre deltagare med hög kariesrisk (minst tre kaviteter vid screening) i placebogrupperna jämfört med deltagarna i populationen med hög kariesrisk (populationen med kariesrisk) i vilken antalet kaviteter vid studiestarten var högre.

Om risken (mätt som antal kaviteter vid screening) adderas till variansanalysmodellen (ANOVA) för att förklara sjukdomens bimodala fördelning i studiepopulationen vid såväl screening som under studien, blir den sammanlagda kliniska effekten 36,8 procent med ett p-värde på 0,04. Signifikansen för denna förebyggande effekt ökar för forskningspersoner med hög kariesrisk för såväl samtliga tandtor som emaljtor. Det finns inga belägg för att det förekommer skillnader i punktestimaten för emaljtor och samtliga tandtor, vilket tyder på att resultaten för rotytor skulle ha liknande omfattning. Även om resultaten inte är statistiskt signifikanta fanns inga belägg för någon interaktion, vilket innebär att de statistiska beläggen är tillräckliga för att bevilja en indikation för samtliga tandtor hos populationen med hög kariesrisk och inte enbart rotytor.

När det gäller resistens och opportunistiska infektioner visade studien ingen signifikant resistens mot mutansstreptokocker eller opportunistiska infektioner med *Candida albicans* efter behandling med Prevora under ett år hos vuxna patienter.

Studien väckte inga farhågor när det gällde säkerhet.

Utvärdering av nytta/risk

PACS-studien uppfyllde inte det primära effektmåttet eftersom ingen skillnad kunde påvisas mellan aktiv behandling och placebo i antal kaviteter per patient. Om man däremot tar hänsyn till resultatet hos patienter med hög kariesrisk kan en signifikant skillnad observeras mellan aktiv behandling och placebo. Om man således tar hänsyn till detta utöver de tidigare inlämnade uppgifterna föreligger det tillräckliga belägg för att dra slutsatsen att nyttan är större än riskerna för den föreslagna indikationen. Den nya studien tyder dessutom på nytta för emaljtor och inga uppenbara skillnader mellan rotytor och emaljtor.

CHMP kom fram till att indikationen för patienter med hög kariesrisk bör bibehållas och att resultaten som observerats för emaljtor även bör framgå. CHMP enades om följande indikation:

”Prevora 100 mg/ml munlösning är en antiseptisk lösning som appliceras lokalt på patienternas tänder för att förebygga karies på emaljtor och rotytor hos vuxna patienter med hög kariesrisk (t.ex. personer med muntorrhet eller med minst tre kaviteter då behandlingsplanen påbörjas). Ska endast utföras på tandläkarmottagning av tandvårdspersonal.”

CHMP enades dessutom om att produktinformationen också bör ändras så att det framgår att ingen signifikant resistens mot mutansstreptokocker eller opportunistiska infektioner med *Candida albicans* kunde observeras efter behandling under ett år med Prevora hos vuxna patienter.

Skäl till positivt yttrande och ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

CHMP förordar att ett godkännande för försäljning av Prevora beviljas, för vilka produktresumé, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III, med beaktande av följande:

- Utvärderingen av alla tillgängliga data som lämnats in av innehavaren av godkännandet för försäljning, i synnerhet resultatet från PACS-studien för patienter med hög kariesrisk.
- Kommitténs vetenskapliga diskussion.