

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES EN
VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE
ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EUROPEES
GENEESMIDDELENBUREAU**

Wetenschappelijke conclusies

Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Prevora

Tandcariës is een chronische aandoening veroorzaakt door bacteriën. Het geneesmiddel Prevora 100 mg/ml is een 10% w/v chloorhexidineoplossing voor dentaal gebruik die is geïndiceerd ter vermindering van tandcariës in het blijvende gebit van adolescenten en volwassenen. Dit middel is een topicale bifasische chloorhexidineoplossing. Het bestaat uit een coatingoplossing van chloorhexidine (fase 1) en een inerte afdichtende coating (fase 2) die wordt aangebracht na de applicatie van de chloorhexidineoplossing. Het dient te worden aangebracht op het oppervlak van blijvende gebitselementen in een wekelijkse applicatie in de eerste vier weken van de behandeling, gevolgd door een enkele toepassing bij maand zes. Daaropvolgende applicaties zijn afhankelijk van de klinische beoordeling van het cariërisico door de tandheelkundige behandelaar.

Prevora is beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken (RCT's) die conform de GCP werden uitgevoerd. De twee in eerste instantie door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende klinische onderzoeken ter ondersteuning van de voorgestelde indicatie waren:

Klinisch onderzoek nr. 001 (Adult Xerostomia Study, onderzoek naar xerostomie bij volwassenen)

Een dubbelblind, gerandomiseerd, multicentrisch, gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij volwassenen met het risico van tandcariës. In het hoofdonderzoek waren in totaal 79 proefpersonen opgenomen met werkzame behandeling.

De toename van cariës bij toepassing van de werkzame behandeling werd vergeleken met placebo. Een vermindering met 24,5% voor alle oppervlakken van de elementen (wortel- plus kroonoppervlakken) werd waargenomen met een p-waarde van 0,0322 [95% betrouwbaarheidsinterval (CI) van 0,62 – 0,98]. Voor worteloppervlakken werd een vermindering met 40,8% waargenomen met een p-waarde van 0,0206 (95% CI van 0,23 – 0,78) en voor kroonoppervlakken werd geen significant verschil waargenomen tussen placebo en Prevora (p-waarde 0,0644).

De resultaten werden als niet overtuigend genoeg beschouwd vanwege de niet ondersteunende aard van het onderzoek bij adolescenten (onder).

Klinisch onderzoek nr. 002 (Dundee Adolescent Study, Dundee-onderzoek bij adolescenten)

Een 3 jaar durend gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek bij adolescente risicopatiënten voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van Prevora 100 mg/ml oplossing voor dentaal gebruik ten aanzien van vermindering van de cariëstoename. Het betrof hier patiënten van 11 tot 13 jaar met bewijs van eerder of op dat moment aanwezige cariës en verhoogde aantallen Streptococcus mutans in het speeksel. Dit onderzoek werd ingediend als ondersteuning aangezien het als onderzoek had gefaald vanwege het ontbreken van een significant verschil tussen placebo en Prevora zoals gemeten aan de hand van de primaire uitkomstvariabele. De positieve uitkomsten van dit onderzoek hebben uitsluitend betrekking op de vrouwelijke subgroep, die niet was gebaseerd op een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse, maar op een post-hocanalyse. Daarom leveren deze resultaten geen robuust bewijs voor de werkzaamheid. De bezwaar makende lidstaat was van oordeel dat het geleverde bewijs zelfs in de volwassen hoogrisicopopulatie niet duidelijk genoeg was. De vergunninghouder, CHX Technologies Europe Ltd, diende bij het CHMP ter bestudering de uitkomsten in van een ander onderzoek, Prevention of Adult Caries Study (Preventie van cariës bij volwassenen, PACS), om de tot op heden verkregen uitkomsten te bevestigen.

Prevention of Adult Caries Study (PACS)

Dit is een multicentrisch, placebogecontroleerd, dubbelblind prospectief fase III-onderzoek. In het onderzoek werden 983 volwassenen met cariërisico opgenomen en de onderzoeksdoelen waren:

bepalen hoe doeltreffend Prevora caviteiten bij risicovolwassenen vermindert, beoordelen van de veiligheid en van het verschijnen, indien van toepassing, van chloorhexidineresistente *Streptococcus mutans* na de behandeling en, indien van toepassing, van opportunistische infecties met *Candida albicans* na de behandeling bij de onderzoeksdeelnemers.

Het primaire eindpunt was het aantal nieuwe caviteiten (kroon- plus worteloppervlakken) per deelnemer, zoals gemeten bij het afsluitende onderzoeksbezoek. De secundaire eindpunten waren nieuwe kroon- en wortelcaviteiten per deelnemer.

De onderzoekspopulatie bestond uit 983 volwassenen van 18 tot 80 jaar met een gemiddelde leeftijd van 43 jaar. Deze onderzoekspopulatie wordt beschouwd als representatief voor de patiënten in de EU. Volgens de definitie van het primaire eindpunt liet dit onderzoek geen significant verschil zien tussen werkzame behandeling en placebo. Daarom lijkt Prevora een negatief effect te hebben met als gevolg meer caviteiten in de laagrisicopopulatie. Bij de beoordeling van het schijnbare 'omgekeerde' behandelingseffect bij de laagrisicopopulatie verklaarde het CHMP dit probleem door de relatieve afwezigheid van deelnemers met een hoog risico (met 3+ caviteiten bij screening) in de placebogroepen terwijl de hoogrisicopopulatie (de risicopopulatie) een hoger aantal caviteiten had bij baseline.

Wanneer het risico (zoals bepaald aan de hand van het aantal caviteiten bij screening) wordt toegevoegd aan het ANOVA-model om de bimodale verdeling van ziekte in deze onderzoekspopulatie zowel bij screening als tijdens het onderzoek te verklaren, wordt een algeheel klinisch effect van 36,8 % bij $p=0,04$ waargenomen. Het belang van dit preventieve effect neemt toe voor hoogrisicodeelnemers, zowel wat betreft alle tandoppervlakken als alleen de kroonoppervlakken. Er is geen bewijs van een verschil in de puntschattingen voor kroonoppervlakken en alle oppervlakken, wat suggereert dat de resultaten voor worteloppervlakken in dezelfde orde van grootte zouden moeten liggen. Hoewel de resultaten misschien niet statistisch significant zijn, was er geen bewijs van interactie, en dus is er voldoende statistisch bewijs om een indicatie goed te keuren voor alle oppervlakken in de hoogrisicopopulatie en niet uitsluitend voor worteloppervlakken.

Inzake de resistente en opportunistische infecties liet dit onderzoek geen significante resistente infecties met *Streptococcus mutans* of opportunistische infecties met *Candida albicans* zien na behandeling met Prevora gedurende één jaar bij volwassen patiënten.

Dit onderzoek bracht geen mogelijke veiligheidsproblemen aan het licht.

Baten-risicobeoordeling

Het PACS-onderzoek faalde wat betreft het primaire eindpunt aangezien er geen verschil was tussen werkzame behandeling en placebo in het aantal gevallen van cariës per patiënt. Wanneer echter het resultaat bij hoogrisicopatiënten wordt bestudeerd, blijkt er sprake van een significant verschil tussen werkzame behandeling en placebo. In combinatie met de eerder ingediende gegevens is er nu dan ook voldoende bewijs om te concluderen dat het baten-risicoprofiel voor de voorgestelde indicatie positief is. Daarnaast duidt het nieuwe onderzoek ook op een voordeel voor kroonoppervlakken en op geen duidelijke verschillen tussen wortel- en kroonoppervlakken.

Geconcludeerd werd dat de indicatie bij hoogrisicopatiënten dient te worden gehandhaafd en dat het resultaat ten aanzien van kroonoppervlakken ook moet worden meegewogen. Het CHMP keurde de volgende indicatie goed:

‘Prevora 100 mg/ml oplossing voor dentaal gebruik is een antiseptische oplossing die topicaal wordt aangebracht op de dentitie van patiënten voor de preventie van kroon- en wortelcariës bij volwassen patiënten met een hoog risico van tandcariës (bijv. mensen met xerostomie of met 3 of meer gevallen van cariës bij aanvang van het behandelplan). Uitsluitend voor gebruik door behandelaars in tandheelkundige praktijken.’

Verder werd besloten dat in de productinformatie eveneens een wijziging dient te worden opgenomen dat er geen significante resistente infecties met *Streptococcus mutans* of opportunistische infecties met *Candida albicans* werden waargenomen na behandeling met Prevora gedurende één jaar bij volwassen patiënten.

Redenen voor een positief advies en voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Overwegende

- de beoordeling van alle beschikbare gegevens die door de vergunninghouder werden overgelegd, in het bijzonder van de PACS bij hoogrisicopatiënten;
- en de wetenschappelijke bespreking binnen het CHMP;

heeft het CHMP geadviseerd de handelsvergunning te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor Prevora worden weergegeven in bijlage III.