

ANEXO II

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA O PARECER POSITIVO E A
ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA
ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA AGÊNCIA
EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Prevora

A cárie dentária é uma doença crónica de base bacteriana. Este medicamento, Prevora 100 mg/ml, é uma solução dental de cloro-hexidina a 10 % p/v indicada para a redução das cárries dentárias nos dentes permanentes de adolescentes e adultos. Trata-se de uma solução tópica de cloro-hexidina em duas fases: uma solução de revestimento de cloro-hexidina (Fase 1) e um revestimento selante inerte (Fase 2), que é aplicado depois da administração da solução de cloro-hexidina. Destina-se a ser aplicado sobre a superfície dos dentes permanentes em quatro aplicações semanais no primeiro mês de tratamento, seguindo-se uma única aplicação no mês seis. As aplicações subsequentes baseiam-se no critério clínico do risco de cárie por parte do profissional de saúde dentária.

O Prevora foi avaliado em dois ensaios clínicos aleatorizados, controlados por placebo (ECA) e realizados em dupla ocultação e de acordo com as BPC. Os dois estudos clínicos inicialmente submetidos pelo Titular da AIM para fundamentar a indicação proposta foram os seguintes:

Estudo clínico n.º 001 (Estudo da xerostomia em adultos)

Um ensaio controlado, aleatorizado, multicêntrico e realizado em dupla ocultação em adultos em risco de cárie dentária. O estudo essencial incluiu um total de 79 participantes tratados com o princípio activo.

A comparação do aumento de cárries consistiu no princípio activo *versus* placebo. Observou-se uma redução de 24,5 % em todas as superfícies dentárias (superfície radicular e da coroa) com um valor p de 0,0322 [intervalo de confiança (IC) de 95 % de 0,62 a 0,98]. No caso das superfícies radiculares, observou-se uma redução de 40,8 % com um valor p de 0,0206 (IC de 95 % de 0,23 a 0,78) e, no caso das superfícies das coroas, não se observou qualquer diferença significativa entre o placebo e o Prevora (valor p de 0,0644).

Os resultados não foram considerados suficientemente sólidos devido ao facto de o estudo em adolescentes não proporcionar a sua fundamentação (abaixo).

Estudo clínico n.º 002 (Estudo de Dundee em adolescentes)

Um ensaio de 3 anos, aleatorizado e realizado em dupla ocultação em adolescentes em risco, destinado a avaliar a eficácia e a segurança do Prevora 100 mg/ml Solução dental na redução do aumento das cárries. Tratava-se de doentes com idades compreendidas entre os 11 e os 13 anos, com indícios de cárries passadas ou presentes e níveis elevados de *Streptococcus mutans* salivar. Este estudo foi fornecido sob a forma de dados de apoio, na medida em que se tratou de um estudo falhado: não foi detectada qualquer diferença significativa entre o placebo e o Prevora, de acordo com a variável de resultado primária. Os resultados positivos observados neste estudo ocorrem apenas no subgrupo feminino, que não se baseou numa análise predefinida de subgrupo, mas sim numa análise *post-hoc*. Por conseguinte, estes resultados não proporcionam provas sólidas no que respeita à eficácia. O Estado-Membro que levantou objecções considerou que as provas fornecidas não eram suficientemente convincentes, mesmo na população de adultos de alto risco. O Titular da AIM, a CHX Technologies Europe Ltd, submeteu para apreciação do CHMP os resultados de um outro estudo, o Estudo sobre a prevenção da cárie em adultos (PACS - *Prevention of Adult Caries Study*), para confirmar os resultados observados até à data.

Estudo sobre a Prevenção da Cárie em Adultos (PACS)

Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, controlado por placebo, prospectivo e realizado em dupla ocultação. Foram inscritos no estudo 983 adultos em risco e os seus objectivos foram: determinar a eficácia do Prevora na redução das cárries em adultos em risco, avaliar a sua eficácia e verificar se surgia *Streptococcus mutans* resistente à cloro-hexidina, após o tratamento, nos

participantes do estudo e se surgiam infecções oportunistas, sob a forma de *Candida albicans*, no pós-tratamento, nos participantes do estudo.

O parâmetro de avaliação final primário foi o número de cáries novas (superfícies radiculares e da coroa) por participante, conforme medido na consulta do fim do estudo. Os parâmetros de avaliação final secundários foram novas cáries coronais e radiculares por participante.

A população do estudo foi constituída por 983 adultos com idades compreendidas entre os 18 e os 80 anos e uma média de idades de 43 anos. Esta população do estudo é considerada representativa dos doentes na UE.

Tal como definido pelo parâmetro de avaliação final primário, este estudo não revelou qualquer diferença significativa entre o princípio activo e o placebo. Por conseguinte, o Prevora parece ter um efeito negativo, o que resulta em mais cáries na população de baixo risco. Ao avaliar o aparente efeito “inverso” do tratamento na população de baixo risco, o CHMP explicou esta questão com a ausência relativa de participantes de alto risco (com mais de 3 cárries no momento da selecção) nos grupos do placebo, nos quais a população de alto risco (população em risco) apresentava uma taxa de cárries mais elevada no início do estudo.

Quando o risco (conforme medido pelo número de cárries no momento da selecção) é adicionado ao modelo ANOVA para explicar a distribuição bimodal da doença nesta população do estudo, no momento da selecção e durante o estudo, observa-se um efeito clínico global de 36,8 %, com $p = 0,04$. A significância deste efeito preventivo aumenta nos participantes de alto risco, quer no que respeita à totalidade das superfícies dentárias, quer no que respeita às superfícies das coroas. Não existem provas de uma diferença a nível das estimativas pontuais, no que se refere às superfícies das coroas e a todas as superfícies, o que sugere que os resultados relativos às superfícies radiculares devem ter uma magnitude semelhante. Ainda que os resultados possam não ser estatisticamente significativos, não se obtiveram provas de interacção e, como tal, existe evidência estatística suficiente para conceder uma indicação para todas as superfícies na população de alto risco e não apenas para as superfícies radiculares.

Ao apreciar as infecções resistentes e oportunistas, este estudo não revelou qualquer resistência significativa relativamente ao *Streptococcus mutans* ou às infecções oportunistas por *Candida albicans*, depois do tratamento com o Prevora ao longo de um ano em doentes adultos.

Este estudo não originou qualquer preocupação em termos de segurança.

Avaliação benefício-risco

O estudo PACS falhou a nível do parâmetro de avaliação final primário, dado que não se constatou qualquer diferença entre o princípio activo e o placebo, no que respeita ao número de cárries por doente. Contudo, se considerarmos o resultado nos doentes de alto risco, observa-se uma diferença significativa entre o princípio activo e o placebo. Por conseguinte, quando considerado juntamente com os dados previamente submetidos, existem agora provas suficientes que permitem concluir que o perfil de benefício-risco é positivo na indicação proposta. Além disso, o novo ensaio também sugere um benefício para as superfícies das coroas e nenhuma diferença aparente entre as superfícies radiculares e das coroas.

Concluiu-se que a indicação nos doentes em situação de alto risco deve ser mantida e que o resultado observado relativamente às superfícies das coroas deve também reflectir-se no texto. O CHMP concordou com a seguinte indicação:

“Prevora 100 mg/ml Solução dental é uma solução anti-séptica que é aplicada topicalmente na dentição dos doentes para a prevenção das cárries coronais e radiculares em doentes adultos em situação de alto risco de cárries dentárias (por exemplo, indivíduos que sofrem de xerostomia ou

indivíduos com 3 ou mais cáries no início do plano de tratamento). A utilizar nos consultórios dentários, apenas pelos profissionais de saúde dentária.”

Além disso, foi acordado que a informação sobre o medicamento deveria também ser alterada para reflectir que não se observou qualquer resistência significativa relativamente ao *Streptococcus mutans* ou às infecções oportunistas por *Candida albicans*, depois do tratamento com o Prevora ao longo de um ano em doentes adultos.

Fundamentos para o parecer positivo e a alteração do resumo das características do medicamento e do folheto informativo

Considerando

- a avaliação de todos os dados disponíveis submetidos pelo Titular da AIM, sobretudo o resultado do estudo PACS nos doentes de alto risco,
- e a discussão científica que ocorreu no seio do Comité,

o CHMP recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado relativamente à qual o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo foram estabelecidos no Anexo III para o Prevora.