

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за отмяна на разрешенията за употреба**

## Научни заключения

### Общо резюме на научната оценка за Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение (вж. Приложение I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение са показани при безболезнена локална девитализация на зъбна пулпа. Тези продукти съдържат арсенов анхидрид (*arsenic trioxide*), който се използва за каутеризация на пулпата (некроза на зъбната пулпа).

Притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) (Septodont и А.Т.О. Zizine) извършват преглед на литературата, който разкрива потенциал за генотоксичност, свързан с употребата на арсенов триоксид. Успоредно ПРУ провеждат нови анализи на генотоксичността (тест на Ames и *in vitro* микронуклеарен тест) с екстракти от дентална паста на Caustinerf arsenical, като резултатите са положителни само при *in vitro* микронуклеарния тест.

Въз основа на тези положителни резултати за генотоксичност (кластогенност) ПРУ уведомяват компетентните органи за потенциално сериозно въздействие върху съотношението полза/риск на продуктите.

Юни 2013 г. ПРУ формират експертна група, която да опише рисковете и допълнително да оцени необходимостта от потенциални промени в разрешенията за употреба (РУ) на засегнатите продукти. Експертната група заключава, че съотношението полза/риск на продуктите е отрицателно.

Поради това ПРУ подават заявление за спешни ограничителни мерки за безопасност (USR) до националните компетентни органи в държавите, където са разрешени продуктите, предлагайки:

- показанието да се ограничи до приложение като лечение от втора линия;
- да се въведат противопоказания при деца, бременни и кърмещи жени;
- да се посочи в съответната част на КХП, че не може да се изключи рискът от карциногенност, както и че има риск от некроза на периодонталните тъкани.

Френският национален компетентен орган (НКО) счита, че промените в КХП, предложени от ПРУ, не са нито приемливи, нито подходящи, като се имат предвид предоставените данни за генотоксичността и препоръките на експертната група.

Поради това френският НКО отнася въпроса до СНМР, който да излезе със становище съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО относно това дали РУ на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

На 24 октомври 2013 г. СНМР започва процедура по сезиране за Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение.

При оценката СНМР взе предвид всички налични данни, подадени от ПРУ, както и публикуваната литература и данните, с които разполагат държавите членки.

## Предклинична и клинична безопасност

ПРУ предоставят подробен преглед на всички налични данни от предклинични, клинични проучвания и опита след разрешаване за употреба. Разгледан е рискът от генотоксичност, включително за фертилитета при хора, развитието на плода и карциногеността, предизвикани от арсениев триоксид.

Направен е подробен анализ на рисковете от кластогенност и/или анеугенност, тъй като те са признати като рискови фактори за рак, когато засягат соматични клетки, и за тератогенност, ембриотоксичност/спонтанни аборти и увреден фертилитет при мъжете, когато засягат зародишни клетки.

ПРУ провеждат *in vitro* изследвания, за да оценят генотоксичността на продукта Caustinerf arsenical и предоставят резултатите от подробен преглед, извършен от специалист по токсикология, относно въздействието на арсеновите съединения върху соматичните клетки. Тъй като с Caustinerf arsenical и Yranicid arsenical не са провеждани проучвания на репродуктивната токсичност при животни, ПРУ предоставят също кратък преглед на данните, налични в научната литература, относно ефектите на неорганичния арсен върху репродуктивността.

СНМР заключава, че арсеновият триоксид:

- е генотоксичен *in vitro* и *in vivo* при гризачи (кластогенност), което не позволява безопасно ниво на употреба на арсеновия триоксид за постигане на активни концентрации;
- е карциногенен при хора, както е посочено от Международната агенция за изследване на рака IARC (група 1);
- оказва въздействие върху зародишните клетки и е репротоксичен при животни и хора.

Становището на СНМР е, че не може да се изключи общият риск от рак, ранна загуба на плода и въздействие върху фертилитета, свързани с употребата на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други лекарствени продукти, и мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, няма да позволят да се избегне въздействието върху фертилитета при хора.

Освен това, след преглед на цялото досие, в подкрепа на разрешението за употреба ПРУ изваждат на преден план нова информация, съгласно която не може да се изключи преминаване на арсена в организма. Предоставеното проучване показва ниско, но измеримо ниво на арсен в организма след дентална употреба. Рискът от карциногенност е установен въз основа на преминаването на арсена на локално ниво или в организма. Становището на СНМР е, че съобщената системна експозиция засилва по-ранните опасения относно потенциалната генотоксичност на продуктите.

СНМР взе предвид и подаденото от ПРУ обобщение на съобщените случаи, което включва данни относно безопасността от глобална база данни за безопасност, публикуваната литература и данните, с които разполагат държавите членки.

Няма скорошни клинични изпитвания с арсениев триоксид в дентална паста, проведени от ПРУ.

СНМР потвърждава, че:

- нито едно ръководство за клиничната практика не препоръчва употребата на арсен в дентална паста;
- са съобщени много случаи на остеонекроза, некроза на меките тъкани и дентална некроза, фистула на костите и обезцветяване на венците, считани за сериозни нежелани реакции, овладяването на които е много сложно;
- рискът от некроза на периодонталните тъкани е висок в сравнение с други сериозни нежелани събития, като некрозата на периодонталните тъкани заедно с инфекциозните усложнения продължават да са много сериозна известна нежелана реакция, която се лекува и контролира трудно, въпреки препоръките в КХП.

За да се разгледат допълнително рисковете от карциногенност и некроза на тъканите и в отговор на

нерешените въпроси, поставени от CHMP, ПРУ предлагат следните допълнителни мерки за минимализиране на рисковете:

- изменения на информацията за продуктите в точки 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 и 5.3 от КХП:
  - показанието да се ограничи до приложение като лечение от последна линия, т.е. в ситуации, когато не са налични анестезионни техники или не е възможно те да се използват при пациенти от ЕС;
  - употребата на продуктите да е противопоказана при деца, бременни и кърмещи жени;
  - да се наблегне на ревизираното показание и локалните състояния, третираната кухина да се запечатва, за да се минимализира директното изтичане на материал и разпръскването на арсеник, да се намали експозицията (3 дни вместо 7 дни), като пациентите се следят внимателно, и да се включи предупреждение за възникването на болка;
- Съобщение до здравните специалисти относно инструкциите за употреба (чрез писмо от типа „Уважаеми здравни специалисти“ и образователни материали).
- В различен момент (напр. при въвеждане на ограниченото показание/6 месеца след въвеждането му/18 месеца след въвеждането му) да се проведе проучване на употребата на лекарството (DUS), за да се провери дали се разбира показанието, опасенията за безопасността, мерките за минимализиране на риска в КХП по отношение на ограничаване на показанието, новото изискване за внимателна употреба на продукта.
- Наблюдение и анализ на съобщените случаи, включително специален въпросник за събиране на доказателства относно показанието на продуктите (употреба на втора линия), запечатването на кухината и продължителността на приложение.

След обсъждане на наличните данни и мерките за минимализиране на риска, предложени от ПРУ, становището на CHMP е, че е много трудно да се минимализира или избегне рискът от остеонекроза, некроза на меките тъкани и дентална некроза, фистула на костите и обезцветяване на венците. Дори при спазване на най-добрата практика не могат да се изключат некротични нежелани реакции поради спецификата на денталната анатомия или случаен разлив.

Освен това становището на CHMP е, че предложените мерки за ограничаване на риска от некроза не са много по-различни от настоящите препоръки и общите знания относно условията за употреба на продукта, като тези настоящи мерки не са ефективни за ограничаване на риска, свързан с продуктите.

Във връзка с предложеното DUS CHMP е на мнение, че няма да е приемливо от етична гледна точка пациентите да се излагат на арсенов триоксид, във връзка с който експертната група е заключила, че са демонстрирани рискове от генотоксичност, репротоксичност и карциногенност.

В заключение CHMP не счита, че намаляването на експозицията от 7 на 3 дни е приемливо, тъй като половината от случаите на периодонтална некроза, съобщени през периода след разрешаването за употреба, възникват в рамките на 3 дни.

CHMP счита този риск за неприемлив, като се вземе предвид оценката за ползата от продукта и наличните по-безопасни алтернативи.

### **Ефикасност**

Ефикасността на продукта се основава на гореспоменатото малко, проспективно, несравнително проучване от 1969 г., което оценява, че ефикасността при безболезнена девитализация на пулпата е 88% при оптимални условия на приложение.

СНМР отбелязва, че:

- ефикасността е висока в случаи, когато не е възможно продуктът да се постави в пряк контакт с пулпата;
- няколко разширени диагностични изследвания (ADR) съобщават липса на ефект.

Планът на проучването и малкият брой включени участници не позволяват да се направи надеждна оценка на ефикасността по начин, който да осигури сравнение с настоящия стандарт за лечение. В допълнение при оценка на безопасността СНМР отбелязва, че това кратко проучване не потвърждава липсата на изтичане на арсен, грануломи и намаляване на плътността на костите.

В заключение СНМР посочва, че нито едно национално, европейско и международно ръководство не препоръчва употребата на дентална паста с арсен в клиничната практика. Налични са алтернативни техники (като няколко вида локални/регионални анестетици, обща анестезия, газ за инхалация).

### **Общо заключение**

След като обмисли всички налични данни от предклинични, клинични проучвания, публикуваната литература и опита след разрешаване за употреба относно Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение, предоставени от ПРУ в писмен вид и по време на устното обяснение, Комитетът счита, че употребата на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение се свързва с рискове от карциногенност и сериозни некротични нежелани реакции, понякога с усложнения.

Комитетът счита, че потенциалът за генотоксични, карциногенни и репротоксични ефекти вследствие на системната експозиция на арсенов триоксид, комбиниран с липсата на знания относно степента на системна експозиция при дентална употреба на паста, съдържаща арсениев триоксид, е неприемлив. Освен това Комитетът е на мнение, че не може да се изключи рискът от некроза дори в условията на внимателна дентална практика и при предложените препоръки в КХП.

Мерките за минимизиране на риска, предложени от ПРУ, като изменения в информацията за продуктите (ограничение на употребата, добавяне на противопоказния при педиатричната популация и по време на бременност и кърмене), комуникационен материал и проучване на безопасността след разрешаването за употреба (PASS), са обсъдени по време на дискусиите. СНМР е на мнение, че тези мерки за минимизиране на риска няма да доведат до задоволително намаляване на рисковете, свързани с продуктите.

Прегледът на наличните данни относно ефикасността (включително данни, които са станали налични след първоначалното разрешаване за употреба) показва ограничена ефикасност за одобреното показание на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение. Няма доказателства за ползата за пациентите, по-конкретно в съвременния контекст на терапевтичната стратегия, в който натрупаните знания относно девитализация на пулпата и техниките за обезболяване значително са се подобрили и в който са налични по-безопасни възможности.

ПРУ потвърждават, че са предоставени всички налични данни и че няма да могат да предоставят допълнителни данни, демонстриращи клиничната полза от Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение при локална анестезия. СНМР взе предвид становището на ПРУ.

В заключение СНМР отбелязва, че настоящият международен консенсус относно признаването на *„достатъчно доказателства за карциногенност при хората“* на арсенов триоксид, заедно със строгото ограничаване на арсениев триоксид в питейната вода, вече не обосновава употребата на арсениев триоксид в терапевтичния инструментариум.

Поради това СНМР заключава, че съотношението полза/риск на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical

и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение за показанието „безболезнена локална девитализация на зъбна пулпа“ вече не е благоприятно.

По тази причина CHMP препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, посочени в Приложение I.

### **Съотношение полза/риск**

CHMP счита, че Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение се свързват с потенциални рискове от карциногенност и некроза на тъканите и показват ограничена ефикасност за одобреното показание.

CHMP обмисли промените в кратките характеристики на продуктите и листовките, предложени от ПРУ за ограничаване на рисковете, и заключи, че мерките за минимизирането им няма задоволително да намалят рисковете от сериозни нежелани реакции до клинично приемливо ниво.

Поради това CHMP заключава, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи арсениев триоксид, не е благоприятно.

### **Основания за отмяна на разрешенията за употреба на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и свързани с тях имена на продукти за локално приложение**

Като се има предвид, че

- CHMP разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение (вж. Приложение I).
- CHMP разглежда съвкупността от данни, налични за Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение във връзка с генотоксичността и риска от карциногенност. Това включва отговорите, дадени от ПРУ, данните, с които разполагат държавите членки и публикуваната литература, която е станала налична след първоначалното разрешаване за употреба.
- CHMP разглежда генотоксичността на арсениев триоксид и данните, съгласно които неговата употреба се свързва с потенциален риск от карциногенност и сериозни нежелани реакции като некроза на тъканите, която понякога води до усложнения.
- CHMP счита, че допълнителните мерки за минимизиране на рисковете, предложени от притежателите на разрешения за употреба, няма задоволително да намалят риска от карциногенност и сериозни нежелани реакции до клинично приемливо ниво.
- CHMP счита, че наличните данни за ефикасността при одобреното показание, включително данни, които са станали налични след първоначалното разрешаване за употреба, относно Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и други свързани с тях имена на продукти за локално приложение са ограничени.
- CHMP взе предвид становището на ПРУ, че всички налични данни са предоставени и че няма възможност да се предоставят допълнителни данни, които да демонстрират клиничната полза от Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и свързани с тях имена на продукти за локално приложение при безболезнена локална девитализация на зъбна пулпа.
- С оглед на наличните данни CHMP заключава, че генотоксичността и рискът от карциногенност и некроза на тъканите, свързани с употребата на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и свързани с тях имена на продукти за локално приложение при безболезнена локална девитализация на зъбна пулпа, надвишава ограничените ползи.

В резултат СНМР заключава, че съотношението полза/риск на Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical и свързаните с тях имена на продукти за локално приложение не е благоприятно.

Поради това съгласно член 32 от Директива 2001/83/ЕО СНМР препоръчва отмяна на разрешенията за употреба на всички лекарствени продукти, включени в Приложение I, съгласно член 116 от Директива 2001/83/ЕО.