

Příloha I I

Vědecké závěry a zdůvodnění zrušení rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy (viz příloha I)

Přípravky k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy jsou indikovány k bezbolestné místní devitalizaci zubní dřevě. Tyto přípravky obsahují oxid arsenitý (arseni trioxidum), který se používá ke kauterizaci (nekróze) zubní dřevě.

Držitelé rozhodnutí o registraci (společnosti Septodont a A.T.O. Zizine) provedli přezkum údajů z literatury, který odhalil genotoxický potenciál spojený s použitím oxidu arsenitého. Držitelé rozhodnutí o registraci zároveň provedli na vzorcích dentální pasty Caustinerf arsenical nové testy genotoxicity (Amesův test a mikronukleární *in vitro* test). Výsledky testů byly pozitivní pouze v případě mikronukleárního testu *in vitro*.

Držitelé rozhodnutí o registraci na základě těchto pozitivních výsledků genotoxicity (klastogenity) informovali příslušné orgány o potenciálním závažném dopadu na poměr přínosů a rizik přípravků.

V červnu 2013 sestavili držitelé rozhodnutí o registraci skupinu odborníků, aby charakterizovala rizika a hlouběji posoudila potřebu případných změn v registracích příslušného přípravku. Skupina odborníků došla k závěru, že je poměr přínosů a rizik přípravku negativní.

Držitelé rozhodnutí o registraci proto předložili příslušným národním orgánům v zemích, ve kterých jsou přípravky registrovány, žádost o neodkladné bezpečnostní omezení navrhuující:

- omezit indikaci na použití jako léčby druhé volby,
- uvést kontraindikace u dětí, těhotných a kojících žen,
- v příslušném bodě souhrnu údajů o přípravku uvést skutečnosti, že nelze vyloučit riziko karcinogenity a že existuje riziko nekrózy periodontálních tkání.

Příslušný vnitrostátní orgán Francie usoudil, že s ohledem na předložené údaje o genotoxicitě a doporučení skupiny odborníků nejsou změny v souhrnu údajů o přípravku navrhované držiteli rozhodnutí o registraci přijatelné ani vhodné.

Příslušný vnitrostátní orgán Francie proto předal záležitost Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), aby se v souladu s článkem 31 směrnice 2001/83/ES vyjádřil, zda by měly být registrace přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy zachovány, změněny, dočasně pozastaveny či zrušeny.

Dne 24. října 2013 zahájil výbor CHMP postup přezkoumání přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy.

Výbor CHMP ve svém hodnocení zvažil veškeré dostupné údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci, jakož i publikovanou literaturu a údaje, které jsou k dispozici členským státům.

Předklinická a klinická bezpečnost

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili rozsáhlý přehled všech dostupných údajů z předklinických a klinických studií a údajů vycházejících ze zkušeností po uvedení přípravků na trh. Bylo znovu vyhodnoceno riziko genotoxicity, zahrnující fertilitu, fetální vývoj a karcinogenitu u člověka, vyvolané oxidem arsenitým.

Byla provedena podrobná analýza rizik klastogenních a/nebo aneugenních účinků, jelikož jsou tato rizika z hlediska vlivu na somatické buňky považována za rizikový faktor rakoviny, a rizik teratogenity, embryotoxicity / spontánních potratů a poškození mužské fertility z hlediska vlivu na zárodečné buňky.

Držitelé rozhodnutí o registraci provedli testy *in vitro* s cílem vyhodnotit genotoxicitu přípravku Caustinerf arsenical a předložili výsledky rozsáhlého přezkumu provedeného odborníkem na toxikologii zaměřeného na vliv sloučenin arsenu na somatické buňky. Jelikož navíc nebyly u přípravku Caustinerf arsenical ani u přípravku Yranicid arsenical provedeny žádné studie reprodukční toxicity na zvířatech, předložili držitelé rozhodnutí o registraci stručný souhrn údajů dostupných v odborné literatuře o vlivu anorganického arsenu na reprodukci.

Výbor CHMP došel k závěru, že oxid arsenitý je:

- genotoxický *in vitro* i *in vivo* u hlodavců (klastogenita), což by neumožňovalo bezpečné použití oxidu arsenitého při dosažení účinných koncentrací,
- dle klasifikace Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) karcinogenní pro člověka (skupina 1),
- má vliv na zárodečné buňky a vykazuje reprodukční toxicitu u zvířat i u člověka.

Výbor CHMP se domnívá, že nelze vyloučit celkové riziko rakoviny, předčasné ztráty plodu a vlivu na fertilitu spojené s použitím přípravků s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy a že opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držiteli rozhodnutí o registraci nemohou zabránit vlivu na fertilitu u člověka.

Po přezkoumání celé složky podpůrných dokumentů k registraci držitelé rozhodnutí o registraci navíc upozornili na nové informace, že nelze vyloučit přechod arsenu do systémového oběhu. Předložená studie prokázala nízkou, avšak měřitelnou systémovou hladinu arsenu po dentálním podání. Riziko karcinogenity vzniká při přechodu arsenu do lokálních systémů nebo systémové cirkulace. Výbor CHMP je toho názoru, že ohlášená systémová expozice zhoršuje dřívější obavu ohledně potenciální genotoxicity přípravků.

Výbor CHMP rovněž zvažil přehled hlášených případů předložený držiteli rozhodnutí o registraci, ve kterém jsou uvedeny údaje o bezpečnosti z globální bezpečnostní databáze, jakož i údaje z publikované literatury a údaje dostupné členskými státy.

Držitelé rozhodnutí o registraci neprovedli v nedávné době žádné klinické hodnocení zaměřené na oxid arsenitý obsažený v dentální pastě.

Výbor CHMP potvrzuje, že:

- žádné zavedené postupy pro klinickou praxi neschvalují používání arsenové dentální pasty,
- bylo hlášeno mnoho případů osteonekrózy, nekrózy měkkých tkání a zubní nekrózy, kostní píštěle a změny zbarvení dásně, které jsou považovány za závažné nežádoucí účinky, jejichž léčba je velmi složitá,
- riziko nekrózy periodontálních tkání je ve srovnání s ostatními závažnými nežádoucími účinky vysoké, a že nekróza periodontálních tkání společně s infekčními komplikacemi zůstává velmi závažným známým nežádoucím účinkem, který se těžko léčí a obtížně kontroluje navzdory doporučením uvedeným v souhrnu údajů o přípravku.

Držitelé rozhodnutí o registraci navrhují jako další řešení rizik karcinogenity a nekrózy tkání a jako odpověď na nevyřešené otázky výboru CHMP následující doplňující opatření k minimalizaci rizik:

- změny informací o přípravku v bodech 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 a 5.3 v souhrnu údajů o přípravku:
 - omezit indikaci na použití jako léčby poslední volby, tj. v situacích, kdy nejsou k dispozici anestetické techniky, nebo je nelze u pacientů v EU použít,
 - kontraindikovat použití přípravku u dětí, těhotných a kojících žen,

- zdůraznit revidovanou indikaci a místní podmínky, uzavření léčené dutiny, aby byl minimalizován přímý únik materiálu a difuze arsenu, snížení expozice (3 dny místo 7 dnů) při pečlivém sledování a upozornění na výskyt bolesti,
- sdělení zdravotnickým pracovníkům ohledně pokynů k použití (prostřednictvím přímého sdělení zdravotnickým pracovníkům a vzdělávacích materiálů),
- studie užívání léků (DUS) ověřující pochopení indikace, obeznámení se s bezpečnostními obavami, opatření k minimalizaci rizik uvedená v souhrnu údajů o přípravku, které se týkají omezení indikace, užívání přípravku v souvislosti s novým upozorněním v různé době (např. při zavedení omezené indikace / 6 měsíců po jejím zavedení / 18 měsíců po jejím zavedení),
- sledování a analýza hlášených případů včetně zvláštního dotazníku za účelem shromáždění důkazů o indikaci přípravku (použití jako léčby druhé volby), uzavření dutiny a délce aplikace.

Na základě zvážení dostupných údajů a opatření k minimalizaci rizik navržených držiteli rozhodnutí o registraci se výbor CHMP domnívá, že je velmi obtížné minimalizovat či eliminovat riziko osteonekrózy, nekrózy měkkých tkání a zubní nekrózy, kostní píštěle a změny barvy dásně. Nežádoucí účinky nelze vyloučit ani v případě osvědčeného postupu kvůli specifikům dentální anatomie či náhodnému úniku přípravku.

Výbor CHMP se dále domnívá, že navrhovaná opatření ke zmírnění rizika nekrózy se tolik neliší od stávajících doporučení a obecných znalostí o podmínkách užívání přípravku a že by zefektivněním těchto stávajících opatření nedošlo ke zmírnění rizika spojeného s těmito přípravky.

Vzhledem k navrhované DUS je výbor CHMP toho názoru, že by nebylo eticky přijatelné vystavovat pacienty oxidu arsenitému, u kterého byla dle názoru skupiny odborníků prokázána rizika genotoxicity, reprodukční toxicity a karcinogenity.

Výbor CHMP v závěru nepovažuje tato opatření vzhledem ke snížení expozice ze 7 dnů na 3 dny za přijatelná, jelikož k polovině případů nekrózy periodontu hlášených po uvedení přípravku na trh došlo do 3 dnů.

Výbor CHMP má za to, že vzhledem k odhadovanému přínosu přípravku a existujícím bezpečnějším alternativám je toto riziko nepřijatelné.

Účinnost

Účinnost přípravku je založena na jediné výše uvedené malé prospektivní nesrovnávací studii z roku 1969, která odhadovala účinnost u bezbolestné devitalizace pulpy na 88 % při optimálních podmínkách použití.

Výbor CHMP upozorňuje na to, že:

- účinnost byla vysoká i v případě, kdy nebylo možné přípravek aplikovat přímo na zubní dřeň,
- u řady nežádoucích účinků byla hlášena nedostatečná účinnost.

Schéma studie a malý počet zúčastněných subjektů neumožnily spolehlivé zhodnocení účinnosti tak, aby bylo možno provést porovnání se stávající standardní léčbou. Výbor CHMP navíc při hodnocení bezpečnosti uvedl, že tato krátkodobá studie nepotvrzuje absenci úniku arsenu, granulomů nebo snížení hustoty kosti.

Výbor CHMP na závěr uvedl, že žádné vnitrostátní, evropské a mezinárodní doporučení neschvalují používání arsenových dentálních past v klinické praxi. K dispozici mohou být alternativní techniky (jako například několik druhů lokálních/regionálních anestetik, celková anestezie, plyn k inhalaci).

Celkový závěr

Výbor na základě zvážení veškerých údajů dostupných z předklinických a klinických studií, publikované literatury a ze zkušeností po uvedení přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy na trh, které držitelé rozhodnutí o registraci předložili písemně a při ústním projednání, dospěl k závěru, že použití přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy je spojeno s riziky karcinogenity a závažných nežádoucích účinků v podobě nekrózy, někdy i s následky.

Výbor usoudil, že potenciál ke genotoxickým a karcinogenním účinkům a účinkům na reprodukci při systémové expozici oxidu arsenitému v kombinaci s nedostatečnými znalostmi o rozsahu systémové expozice z dentálního podání arsenové dentální pasty je nepřijatelný. Výbor se kromě toho domnívá, že nelze vyloučit riziko nekrózy tkání ani v podmínkách pečlivé dentální praxe a při dodržování navrhovaných doporučení uvedených v souhrnu údajů o přípravku.

Během diskuzí byla zvážena opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držiteli rozhodnutí o registraci jako například změny informací o přípravku (omezení použití, doplnění kontraindikací u pediatrické populace a během těhotenství a kojení), komunikační materiály a peregistrační studie bezpečnosti (PASS). Výbor CHMP má za to, že by tato opatření k minimalizaci rizik nemusela odpovídajícím způsobem omezit rizika spojená s těmito přípravky.

Přezkoumání dostupných údajů o účinnosti (včetně údajů, které byly zveřejněny po první registraci přípravku) prokázalo omezenou účinnost přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy ve schválené indikaci, což nelze chápat jako průkaz přínosu pro pacienty, zejména v aktuálním kontextu terapeutické strategie, kdy se znalosti o devitalizaci zubní dřeně a anestetických technikách značně zlepšily a kdy jsou k dispozici bezpečnější metody.

Držitelé rozhodnutí o registraci potvrdili, že byly předloženy všechny dostupné údaje a že nejsou schopni předložit žádné další údaje prokazující klinický přínos přípravků s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy k lokálnímu podání při lokální anestezii. Výbor CHMP zvážil názor držitelů rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP na závěr uvedl, že současný mezinárodní konsenzus pro uznání „*dostačujícího průkazu karcinogenity u člověka*“ u oxidu arsenitého společně s přísným omezením oxidu arsenitého v pitné vodě nepodporují používání oxidu arsenitého jako léčebného nástroje.

Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy v indikaci „*bezbolestné lokální devitalizace zubní dřeně*“ je nepříznivý.

Výbor CHMP tedy doporučil zrušení rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v příloze I.

Poměr přínosů a rizik

Výbor CHMP usoudil, že použití přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy je spojeno s potenciálním rizikem karcinogenity a nekrózy tkání a že přípravky vykazují ve schválené indikaci omezenou účinnost.

Výbor CHMP zvážil změny v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci pro pacienta navrhované držiteli rozhodnutí o registraci ke zmírnění těchto rizik a došel k závěru, že by tato opatření k minimalizaci rizik nemohla odpovídajícím způsobem zmírnit rizika závažných nežádoucích účinků na klinicky přijatelnou úroveň.

Výbor CHMP dospěl tedy k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících oxid arsenitý je nepříznivý.

Zdůvodnění zrušení rozhodnutí o registraci přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zvážil pro přípravky k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES (viz příloha I),
- výbor CHMP zvážil veškeré dostupné údaje o přípravcích k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy ve vztahu ke genotoxicitě a riziku karcinogenity. To zahrnovalo odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci, údaje dostupné členským státům a publikovanou literaturu, které byly zveřejněny po první registraci přípravků,
- výbor CHMP zvážil genotoxicitu oxidu arsenitého a skutečnost, že je jeho užívání spojeno s potenciálním rizikem karcinogenity a závažnými nežádoucími účinky, například nekrózou tkání, které mohou někdy vést k následkům,
- výbor CHMP usoudil, že by dodatečná opatření k minimalizaci rizik navrhovaná držiteli rozhodní o registraci nemusela odpovídajícím způsobem zmírnit riziko karcinogenity a závažných nežádoucích účinků na klinicky přijatelnou úroveň,
- výbor CHMP konstatoval, že dostupné údaje o účinnosti, včetně údajů, které byly zveřejněny po první registraci přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy ve schválené indikaci, byly omezené,
- výbor CHMP zvážil stanovisko držitelů rozhodnutí o registraci, že byly předloženy veškeré dostupné údaje a že neexistuje žádná možnost předložení dalších údajů k prokázání klinického přínosu přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy při bezbolestné lokální devitalizaci zubní dřeně,
- výbor CHMP proto došel na základě dostupných údajů k závěru, že genotoxicita, riziko karcinogenity a nekrózy tkání spojené s použitím přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy při bezbolestné lokální devitalizaci zubní dřeně převažují nad omezenými přínosy.

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků k lokálnímu podání s názvy Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a s ostatními souvisejícími názvy je nepříznivý.

Výbor CHMP proto v souladu s článkem 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje zrušení rozhodnutí o registraci pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I podle článku 116 směrnice 2001/83/ES.