

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for tilbagetrækning af markedsføringstilladelse

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og relaterede navne til topisk anvendelse (se bilag I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse er indiceret til smertefri topisk devitalisering af tandpulpa. Produkterne indeholder arsensyrilinganhydrid (arsentrioxid), der anvendes til kauterisation (nekrotisering) af tandpulpa.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne (Septodont og A.T.O. Zizine) foretog en litteraturgennemgang, der viste potentiale for genotoksicitet ved anvendelse af arsenetrioxid. Sideløbende hermed foretog markedsføringstilladelsesindehaveren nye bestemmelser af genotoksicitet (Ames test og in vitro-mikronukleustest) med ekstrakter af Caustinerf arsenical dental pasta; resultaterne var kun positive med in vitro-mikronukleustest.

På grundlag af disse positive resultater for genotoksicitet (klastogenicitet) underrettede indehaveren af markedsføringstilladelse de kompetente myndigheder om potentielt alvorlige implikationer for benefit/risk-forholdet af produkterne.

Indehaveren af markedsføringstilladelse nedsatte i juni 2013 et ekspertpanel til karakterisering af risiciene og nærmere vurdering af behovet for eventuelle ændringer i markedsføringstilladelserne for det berørte produkt. Ekspertpanelet konkluderede, at benefit/risk-forholdet for produktet var negativt.

Indehaverne af markedsføringstilladelserne ansøgte derfor de nationale kompetente myndigheder, hvor produkterne er godkendt, om en hastende sikkerhedsrestriktion (USR) med henblik på:

- at begrænse indikationen til andetvalgsbehandling
- at indføre en kontraindikation hos børn, gravide og ammende kvinder
- i det relevante afsnit i produktresuméet at påpege, at risiko for karcinogenicitet ikke kan udelukkes, og at der er risiko for nekrose af parodontalt væv

Den nationale franske kompetente myndighed fandt, at de af markedsføringstilladelsesindehaverne foreslåede ændringer af produktresuméet hverken var acceptable eller passende på baggrund af de forelagte genotoksicitetsdata og anbefalingen fra ekspertpanelet.

Den franske nationale kompetente myndighed indbragte derfor sagen for CHMP med henblik på en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2000/83/EF om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse burde opretholdes, ændres, suspenderes eller trækkes tilbage.

Den 24. oktober 2013 indledte CHMP en indbringelsesprocedure for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse.

CHMP's vurdering omfattede alle foreliggende data, der var indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne, samt publiceret litteratur og data, der var tilgængelige for medlemsstaterne.

Præklinisk og klinisk sikkerhed

Indehaverne af markedsføringstilladelsen foretog en udtømmende gennemgang af alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser og erfaringer efter markedsføring. Risikoen for genotoksicitet, herunder påvirkning af menneskers fertilitet og fosterudvikling, samt karcinogenicitet fremkaldt af arsenetrioxid, blev gennemgået.

Der blev foretaget en detaljeret analyse af risiciene for klastogenicitet og/eller aneugenicitet, der er anerkendt som en risikofaktor for kræft gennem påvirkning af somatiske celler, og for teratogenicitet,

embryotoksicitet/spontanaborter og nedsat mandlig fertilitet gennem påvirkning kønsceller.

Indehaverne af markedsføringstilladelse foretog en in vitro-test af genotoksiciteten af produktet Caustinerf arsenical og fremlagde resultaterne af en udtømmende gennemgang af arsenforbindelsers påvirkning af somatiske celler, foretaget af en ekspert i toksikologi. Da der ikke var udført reproduktionstoksicitetsundersøgelser i dyr med Caustinerf arsenical eller Yranicid arsenical, forelagde indehaverne af markedsføringstilladelse en kort gennemgang af foreliggende videnskabelige litteraturdata om indvirkningen af uorganisk arsen på reproduktionen.

CHMP konkluderede, at arsentrioxid:

- er genotoksisk in vitro og in vivo hos gnavere (klastogenicitet), hvorfor arsentrioxid ikke kan anvendes på et sikkert niveau, når der skal opnås aktive koncentrationer,
- er karcinogent hos mennesker som anført af IARC (gruppe 1),
- påvirker kønsceller og er reproduktionstoksisk hos dyr og mennesker.

Det er CHMP's opfattelse, at der ikke kan udelukkes en overordnet risiko for kræft, tidlig fosterdød og påvirkning af fertiliteten ved anvendelse af Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre lægemidler, og at de risikominimeringsforanstaltninger, der foreslås af markedsføringstilladelsesindehaverne, ikke gør det muligt at undgå påvirkning af fertiliteten hos mennesker.

Efter at hele dokumentationen til ansøgningen om markedsføringstilladelse var gennemgået, gjorde indehaveren af markedsføringstilladelse opmærksom på nye oplysninger om, at systemisk optagelse af arsen ikke kan udelukkes. Den forelagte undersøgelse viste et lavt, men måleligt niveau af arsen efter dental anvendelse. Risikoen for karcinogenicitet fremkommer ved lokal eller systemisk optagelse af arsen. CHMP finder, at den beskrevne systemiske eksponering bestyrker de tidligere betænkeligheder ved den potentielle genotoksicitet af produkterne.

CHMP vurderede desuden den oversigt over indberettede tilfælde, der var indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne, og som indeholder sikkerhedsdata fra en global sikkerhedsdatabase samt publiceret litteratur og data tilgængelige for medlemsstaterne.

Indehaverne af markedsføringstilladelse har ikke for nylig udført kliniske undersøgelser med arsentrioxid i dental pasta.

CHMP noterer sig, at:

- ingen kliniske retningslinjer støtter anvendelsen af dental pasta med arsen,
- der er indberettet mange tilfælde af osteonekrose, bløddels- og dental nekrose, knoglefistler og gingival misfarvning, der anses for alvorlige bivirkninger, som er meget komplicerede at behandle,
- risikoen for nekrose af parodontalt væv er høj i forhold til de øvrige alvorlige bivirkninger, og nekrose af parodontalt væv er sammen med infektionskomplikationer en kendt, meget alvorlig bivirkning, som er vanskelig at behandle og kontrollere trods anbefalingerne i produktresuméet.

Til yderligere imødegåelse af risiciene for karcinogenicitet og vævsnekrose og som svar på de udestående sikkerhedsproblemer, der påpeges af CHMP, foreslår indehaverne af markedsføringstilladelsen følgende supplerende risikominimeringsforanstaltninger:

- ændringer i produktresuméets punkt 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 og 5.3:
 - begrænsning af indikationen til sidstevalgsbehandling, dvs. situationer, hvor anæstesi ikke er til rådighed eller ikke kan anvendes hos EU-patienter,
 - kontraindikation af produktet hos børn, gravide og ammende kvinder,
 - styrkelse af den reviderede indikation og lokale betingelser, tætning af den behandlede kavitæt for at minimere direkte udsivning af materiale og diffusion af arsen, reduktion af

eksponeringen (3 dage i stedet for 7 dage) med tæt overvågning og advarsel om opståen af smerter,

- information til sundhedspersoner om produktets anvendelse (via en direkte meddelelse til sundhedspersoner og informationsmateriale),
- en undersøgelse af lægemiddelanvendelse, der skal efterprøve forståelsen af indikationen, bevidstheden om sikkerhedsproblemet, produktresuméets risikominimeringsforanstaltninger i form af begrænsning af indikationen og den nye sikkerhedsrelaterede anvendelse af produktet til forskellig tid (f.eks. efter gennemførelse af den indskrænkede indikation /seks måneder efter gennemførelsen /18 måneder efter gennemførelsen),
- overvågning og analyse af indberettede tilfælde, herunder et særligt spørgeskema til dokumentation af indikationerne for produktet (anvendelse til sekundær heling), tætning af kaviteten og varigheden af påføringen.

Efter gennemgang af de foreliggende data og de af markedsføringstilladelsesindehavernes foreslåede risikominimeringsforanstaltninger finder CHMP, at risikoen for osteonekrose, bløddels- og dental nekrose, knoglefistler og gingival misfarvning er meget vanskelig at minimere eller undgå. Selv når bedste praksis gennemføres, kan nekrotiske bivirkninger ikke udelukkes på grund af de dentale anatomiske forhold og accidentelt spild.

Desuden finder CHMP, at de foreslåede foranstaltninger til afbødning af risikoen for nekrose ikke adskiller sig så meget fra de nuværende anbefalinger og almindeligt kendskab til produktets anvendelsesbetingelser, skønt de gældende foranstaltninger ikke effektivt afbøder den forbundne risiko ved disse produkter.

Vedrørende den påtænkte undersøgelse af lægemiddelanvendelse finder CHMP det ikke etisk acceptabelt at udsætte patienterne for arsentrioxid, om hvilket et ekspertpanel har konkluderet, at det er påvist at være genotoksisk, reproduktionstoksisk og karcinogent.

Hvad endelig angår nedsættelsen af eksponeringen fra 7 til 3 dage finder CHMP ikke denne foranstaltning acceptabel, da halvdelen af de indberettede tilfælde af parodontal nekrose optrådte inden for tre dage.

CHMP finder denne risiko uacceptabel i betragtning af den skønnede fordel ved produktet og de eksisterende sikrere alternativer.

Virkning

Produktets virkning bygger på ovennævnte enkelte lille prospektive, ikke-sammenlignende undersøgelse fra 1969, hvor effektiviteten til smertefri devitalisering af pulpa blev bestemt til 88 % under optimale anvendelsesbetingelser.

CHMP bemærker, at:

- effektiviteten også var høj i tilfælde, hvor det ikke var muligt at anbringe produktet i direkte kontakt med pulpa,
- en række af bivirkningsindberetningerne omtaler manglende virkning.

Undersøgelsens design og det lave antal deltagende personer tillod ikke pålidelig vurdering af virkningen på en måde, der gør det muligt at sammenligne med en nutidig standardbehandling. Vedrørende sikkerhedsvurderingen bemærkede CHMP derudover, at denne korte undersøgelse ikke bekræfter fravær af udsivning af arsen, granulomer eller nedsat knogletæthed.

Endelig bemærkede CHMP, at ingen nationale, europæiske eller internationale retningslinjer støtter klinisk anvendelse af arsenholdig dental pasta. Alternative teknikker kan være tilgængelige (såsom forskellige lokale/regionale anæstetika, generel anæstesi, inhalationsgas).

Samlet konklusion

Efter gennemgang af alle foreliggende data fra prækliniske og kliniske undersøgelser, den publicerede litteratur og erfaringer efter markedsføring vedrørende Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse, som markedsføringstilladelsesindehaverne har forelagt skriftligt og ved den mundtlige fremlæggelse, fandt udvalget, at topisk anvendelse af Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne er forbundet med risici for karcinogenicitet og alvorlige nekrotiske reaktioner, undertiden med sequelae.

Udvalget fandt, at potentialet for genotoksiske, karcinogene og reproduktionstoksiske virkninger af systemisk eksponering for arsentrioxid er uacceptabelt i forbindelse med den manglende viden om omfanget af systemisk eksponering ved dental anvendelse af arsentrioxidpasta. Desuden fandt udvalget, at risiko for vævsnekrose ikke kan udelukkes selv ved forsigtig dental praksis og overholdelse af de foreslåede anbefalinger i produktresuméet.

Ved drøftelserne behandlede de af markedsføringstilladelsesindehaveren foreslåede risikominimeringsforanstaltninger såsom ændringer af produktinformationen (begrænsning af anvendelse, tilføjelse af kontraindikationer hos den pædiatriske population og under graviditet og amning), informationsmateriale og en sikkerhedsundersøgelse efter markedsføring (PASS). CHMP finder ikke, at disse risikominimeringsforanstaltninger vil kunne mindske risiciene ved produkterne tilstrækkeligt.

Gennemgangen af de foreliggende data om virkning (herunder data, der blev tilgængelige efter den oprindelige markedsføringstilladelse) viste, at topisk anvendelse af Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til den godkendte indikation her en begrænset virkning, som ikke kan omsættes til en fordel for patienterne i overensstemmelse med den nuværende behandlingsstrategi, hvor kendskabet til devitalisering af pulpa og analgetiske teknikker er stærkt forbedret, og hvor der er sikrere behandlingsmuligheder.

Indehaverne af markedsføringstilladelse bekræftede, at de havde fremlagt alle foreliggende data og ikke kunne fremlægge yderligere data til påvisning af den kliniske fordel ved Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse ved lokalanæstesi. CHMP tog markedsføringstilladelsesindehaverens udtalelse til efterretning.

Endelig bemærkede CHMP, at den nuværende internationale konsensus om anerkendelse af "*tilstrækkelig evidens hos mennesker for karcinogenicitet*" af arsentrioxid og den strenge begrænsning for arsentrioxid i drikkevand bevirker, at der ikke længere er grundlag for arsentrioxid som behandlingsmiddel.

CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet ikke er positivt for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse til indikationerne "*smertefri topisk devitalisering af tandpulpa*".

CHMP anbefalede derfor tilbagetrækning af markedsføringstilladelserne for de i bilag I angivne lægemidler.

Benefit/risk-forhold

CHMP fandt, at Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse er forbundet med potentielle risici for karcinogenicitet og vævsnekrose og udviser begrænset virkning til den godkendte indikation.

CHMP vurderede de af markedsføringstilladelsesindehaverne foreslåede ændringer af produktresuméet og indlægssedlen til afbødning af disse risici og konkluderede, at disse risikominimeringsforanstaltninger ikke i tilstrækkelig grad vil kunne reducere risiciene for alvorlige bivirkninger til et klinisk acceptabelt niveau.

CHMP konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende arsen trioxid ikke er positivt.

Begrundelse for tilbagetrækning af markedsføringstilladelserne for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og relaterede navne til topisk anvendelse.

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse (se bilag I),
- CHMP gennemgik samtlige foreliggende data for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse vedrørende genotoksicitet og risiko for karcinogenicitet. Heri indgik markedsføringstilladelsesindehavernes besvarelse, data, der er tilgængelige for medlemsstaterne, og den publicerede litteratur, som er blevet tilgængelig siden udstedelsen af de oprindelige markedsføringstilladelser,
- CHMP tog genotoksiciteten af arsen trioxid i betragtning, og ligeledes det forhold, at dets anvendelse er forbundet med potentiel risiko for karcinogenicitet og alvorlige bivirkninger såsom vævsnekrose, undertiden med sequelae,
- CHMP fandt, at de supplerende risikominimeringsforanstaltninger, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse, ikke i tilstrækkelig grad vil kunne mindske risikoen for karcinogenicitet og alvorlige bivirkninger til et klinisk acceptabelt niveau,
- CHMP fandt, at de foreliggende data om virkning var begrænsede, ligeledes de data, der var blevet tilgængelige siden de oprindelige markedsføringstilladelser for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og andre relaterede navne til topisk anvendelse til den godkendte indikation,
- CHMP noterede sig markedsføringstilladelsesindehaverens erklæring om, at alle foreliggende data er fremlagt, og at det ikke er muligt at fremlægge yderligere data til påvisning af den kliniske fordel ved Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og relaterede navne til topisk anvendelse ved smertefri devitalisering af tandpulpa.
- CHMP konkluderede derfor på baggrund af de foreliggende data, at de begrænsede fordele opvejes af den genotoksicitet, risiko for karcinogenicitet og vævsnekrose, der er forbundet med anvendelse af Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og relaterede navne til topisk anvendelse til smertefri devitalisering af tandpulpa,

konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical og relaterede navne til topisk anvendelse ikke er positivt.

I overensstemmelse med artikel 32 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CHMP derfor tilbagetrækning af markedsføringstilladelserne for alle lægemidler omhandlet i bilag I i medfør af artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.