

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung (siehe Anhang I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weitere zugehörige Bezeichnungen zur topischen Anwendung sind für die schmerzfreie topische Devitalisierung der Zahnpulpa indiziert. Diese Produkte enthalten Arsen(III)-oxid (Arsen(III)-oxid, ein Anhydrid der arsenigen Säure), das zur Kauterisation der Pulpa (Nekrose der Zahnpulpa) verwendet wird.

Eine von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen (Septodont und A.T.O. Zizine) durchgeführte Literaturrecherche ergab eine potenzielle Genotoxizität im Zusammenhang mit der Anwendung von Arsen(III)-oxid. Parallel dazu führten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen neue Genotoxizitätstests (Ames-Test und *In-vitro*-Mikronukleus-Test) mit Zahnpastaextrakten von Caustinerf arsenical durch, die ausschließlich im *In-vitro*-Mikronukleus-Test positiv waren.

Aufgrund dieser positiven Genotoxizitätsergebnisse (Klastogenität) informierten die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen die zuständigen Behörden über mögliche gravierende Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen stellten im Juni 2013 eine Expertengruppe zusammen, die die Risiken charakterisieren und außerdem den Bedarf potenzieller Änderungen in den Genehmigungen für das Inverkehrbringen der betreffenden Arzneimittel prüfen sollte. Die Expertengruppe kam zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels negativ war.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen beantragten daher bei den zuständigen nationalen Behörden, bei denen die Arzneimittel zugelassen sind, Notfallmaßnahmen (*urgent safety restriction*, USR) mit folgenden Vorschlägen:

- Beschränkung der Indikation auf Zweitlinien-Anwendung;
- Aufnahme einer Gegenanzeige bei Kindern, Schwangeren und stillenden Müttern;
- deutlicher Hinweis in dem relevanten Abschnitt der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), dass das Karzinogenitätsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann und das Risiko einer Nekrose des Parodontalgewebes besteht.

Die zuständige französische nationale Behörde war der Ansicht, dass die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Änderungen in der SmPC in Anbetracht der vorgelegten Genotoxizitätsdaten und der Empfehlung der Expertengruppe weder akzeptabel noch angemessen seien.

Die zuständige französische nationale Behörde verwies die Angelegenheit daher an den CHMP, der gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein Gutachten dazu abgeben sollte, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen für topisch anzuwendende Produkte aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Am 24. Oktober 2013 leitete der CHMP ein Befassungsverfahren zu Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung ein.

Bei seiner Bewertung berücksichtigte der CHMP alle von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zur Verfügung gestellten Daten sowie veröffentlichte Literaturdaten und die den Mitgliedstaaten zugänglichen Daten.

## Präklinische und klinische Sicherheit

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen stellten eine umfangreiche Übersicht über alle verfügbaren Daten – von präklinischen und klinischen Studien bis hin zu Erfahrungen nach der Markteinführung – bereit. Das durch Arsenitoxid ausgelöste Risiko der Genotoxizität, einschließlich der Beeinträchtigung der menschlichen Fertilität, der fötalen Entwicklung und Karzinogenität, wurde überprüft.

Eine detaillierte Analyse erfolgte unter Einbeziehung der Risiken für Klastogenität und/oder Aneugenität (da diese als Risikofaktoren für Krebs gelten, wenn somatische Zellen betroffen sind) sowie Teratogenität, Embryotoxizität/Spontanaborte und beeinträchtigte männliche Fertilität (wenn Keimzellen betroffen sind).

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen führten zur Bewertung der Genotoxizität des Arzneimittels Caustinerf arsenical *In-vitro*-Untersuchungen durch und übermittelten die Ergebnisse der von einem Toxikologen durchgeführten umfangreichen Überprüfung der Auswirkung arsenhaltiger Substanzen auf somatische Zellen. Außerdem stellten sie anhand der in der wissenschaftlichen Literatur verfügbaren Daten eine kurze Übersicht zu Auswirkungen von anorganischem Arsen auf die Reproduktion bereit, da mit Caustinerf arsenical oder Yranicid arsenical keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt worden waren.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass Arsenitoxid:

- bei Nagern *in vitro* und *in vivo* genotoxisch (Klastogenität) ist und deshalb bei wirksamen Arsenitoxid-Konzentrationen keine sichere Anwendung von Arsenitoxid möglich ist,
- bei Menschen laut IARC (Gruppe 1-Stoffe) karzinogen ist,
- Auswirkungen auf Keimzellen hat und bei Tieren und Menschen reprotoxisch wirkt.

Der CHMP ist der Ansicht, dass ein mit der Anwendung von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren Arzneimitteln verbundenes allgemeines Risiko, an Krebs zu erkranken, eine frühzeitige Fehlgeburt zu erleiden oder in der Fruchtbarkeit beeinträchtigt zu werden, nicht ausgeschlossen werden kann und die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung eine Beeinträchtigung der menschlichen Fertilität nicht vermeiden können.

Außerdem wurden nach Überprüfung des gesamten, die Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützenden Dossiers von den Inhabern der Genehmigungen neue Daten hinsichtlich einer nicht auszuschließenden systemischen Passage von Arsen dargelegt. Laut der vorgelegten Studie waren nach Dentalbehandlung geringe, aber messbare systemische Konzentrationen an Arsen nachweisbar. Durch diese lokale bzw. systemische Passage von Arsen wird das Karzinogenitätsrisiko belegt. Der CHMP ist der Ansicht, dass die gemeldete systemische Belastung die früheren Bedenken zur potenziellen Genotoxizität der Produkte verstärkt.

Der CHMP berücksichtigte auch die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bereitgestellte Übersicht über gemeldete Fälle, in der die Sicherheitsdaten einer globalen Sicherheitsdatenbank sowie der veröffentlichten Literatur und den Mitgliedstaaten zugängliche Daten zusammengestellt sind.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen führten in letzter Zeit keine klinische Prüfung zu Arsenitoxid in Zahnpasta durch.

Der CHMP bestätigt, dass:

- kein klinischer Praxisleitfaden die Verwendung arsenhaltiger Zahnpasta befürwortet,
- viele Fälle von Osteonekrose, Weichteil- und Dentalnekrose, Knochenfistel und Zahnfleischverfärbungen gemeldet wurden, die als schwerwiegende Nebenwirkungen angesehen werden und deren Behandlung sehr kompliziert ist,

- das Risiko einer Nekrose des parodontalen Gewebes im Vergleich zu anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen hoch ist und eine Nekrose des parodontalen Gewebes zusammen mit infektiösen Komplikationen eine sehr schwerwiegende bekannte Nebenwirkung bleibt und trotz der SmPC-Empfehlungen schwer zu behandeln und zu kontrollieren ist.

Für das weitere Vorgehen in Bezug auf das Karzinogenitäts- und Gewebsnekrose-Risiko und als Reaktion auf die vom CHMP geäußerten offenen Fragen schlagen die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen folgende zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung vor:

- Änderungen in der Produktinformation in den Abschnitten 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 und 5.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC):
  - Beschränkung des Anwendungsgebiets auf die letzte Therapielinie, d. h. auf Situationen, in denen EU-Patienten keine Anästhesie zur Verfügung steht oder möglich ist;
  - Kontraindikation der Arzneimittelanwendung bei Kindern, Schwangeren und stillenden Müttern;
  - Bekräftigung des revidierten Anwendungsgebiets und der lokalen Bedingungen, der Versiegelung der behandelten Kavität zur Minimierung des direkten Austretens von Material und Diffusion des Arsens, Reduzierung der Exposition (3 statt 7 Tage) mit engmaschiger Überwachung und Warnhinweis vor auftretenden Schmerzen;
- Mitteilung zur Gebrauchsanweisung an medizinisches Fachpersonal (über ein direktes Anschreiben an die Fachkräfte, den sogenannten DHCP-Letter oder Rote-Hand-Brief, und Informations- bzw. Schulungsmaterial).
- Eine Studie zur Arzneimittelanwendung zur Überprüfung des Verständnisses der Indikation, des Bewusstseins für die Sicherheitsbedenken, der Maßnahmen zur Risikominimierung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) hinsichtlich der Indikationsbeschränkung, des neuen Vorsichtshinweises hinsichtlich der Arzneimittelanwendung zu unterschiedlicher Zeit (z. B. bei Einführung der beschränkten Indikation/ 6 Monate nach Einführung/ 18 Monate nach Einführung).
- Überwachung und Analyse der gemeldeten Fälle, einschließlich eines spezifischen Fragebogens, um Nachweise für die Indikation des Produkts (Anwendung in zweiter Phase), Versiegelung der Kavität und Dauer der Anwendung zu sammeln.

Nach Auswertung der verfügbaren Daten und der von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung ist der CHMP der Ansicht, dass die Risiken einer Osteonekrose, Weichteilgewebe- und Dentalnekrose, Knochenfistel und Zahnfleischverfärbung nur sehr schwer zu minimieren bzw. zu vermeiden sind. Selbst im Fall bester praktischer Durchführung können aufgrund der spezifischen Zahnanatomie oder unbeabsichtigter Arsen-Freisetzung (durch versehentliche Spritzer) nekrotische Reaktionen nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem ist der CHMP der Ansicht, dass die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Einschränkung des Nekroserisikos sich nicht sonderlich von den gegenwärtigen Empfehlungen und dem allgemeinen Wissen zu den Anwendungsbedingungen des Produkts unterscheiden – und die Wirksamkeit dieser derzeitigen Maßnahmen das mit diesen Produkten verbundene Risiko nicht beschränken würden.

Hinsichtlich der vorgeschlagenen Studie zur Arzneimittelanwendung vertritt der CHMP die Ansicht, dass es ethisch nicht vertretbar ist, Patienten Arsen trioxid auszusetzen, einer Substanz, die laut einer Expertengruppe erwiesenermaßen genotoxische, reprotoxische und karzinogene Risiken birgt.

Schließlich hält der CHMP die Maßnahme einer Expositionsreduzierung von 7 auf 3 Tage für nicht akzeptabel, da bei der Hälfte der nach Markteinführung gemeldeten Parodontalnekrosefällen diese Nekrose innerhalb von 3 Tagen eintrat.

Unter Berücksichtigung des geschätzten Nutzens des Produkts und existierender sichererer Alternativen

hält der CHMP dieses Risiko für inakzeptabel.

## **Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit des Produkts wird durch die oben erwähnte kleine prospektive, nicht vergleichende Einzelstudie aus dem Jahr 1969 begründet, bei der die Wirksamkeit bei einer schmerzfreien Pulpa-Devitalisierung unter optimalen Anwendungsbedingungen auf 88 % geschätzt wurde.

Der CHMP stellt fest, dass:

- die Wirksamkeit auch dann hoch war, wenn es nicht möglich war, das Produkt in direkten Kontakt mit der Pulpa zu bringen,
- zahlreiche UAW fehlende (positive) Auswirkungen vermeldet haben.

Das Studiendesign und die kleine Anzahl teilnehmender Testpersonen erlaubten keine zuverlässige Beurteilung der Wirksamkeit, die mit der derzeitigen Standardbehandlung verglichen werden könnte. Außerdem stellte der CHMP in Bezug auf die Sicherheitsbewertung fest, dass diese kurze Studiendauer weder das Fehlen einer Arsenfreisetzung noch das Fehlen von Granulomen oder abnehmender Knochendichte bestätigen kann.

Abschließend stellt der CHMP fest, dass keine nationale, europäische oder internationale Richtlinie die Anwendung von arsenhaltiger Zahnpasta in der klinischen Praxis befürwortet. Eventuell sind alternative Methoden (verschiedene Lokalanästhetika, Allgemeinanästhesie, Gas zum Inhalieren) verfügbar.

## **Schlussfolgerung**

Unter Berücksichtigung aller aus präklinischen und klinischen Studien, veröffentlichter Literatur und Erkenntnissen nach der Markteinführung verfügbaren Daten zu Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen für Arzneimittel zur topischen Anwendung, die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in schriftlicher Form und im Rahmen einer mündlichen Erklärung bereitgestellt wurden, war der Ausschuss der Ansicht, dass die Anwendung von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung mit Risiken hinsichtlich der Karzinogenität und schwerwiegenden nekrotischen Nebenwirkungen, manchmal mit Folgeerkrankungen, behaftet ist.

Der Ausschuss gelangte zu der Auffassung, dass die Kombination aus potenziellem Risiko genotoxischer, karzinogener und reprotoxischer Wirkungen der systemischen Exposition gegenüber Arsentrioxid und mangelndem Wissen über das Ausmaß einer systemischen Exposition bei zahnmedizinischer Anwendung der Arsentrioxid-Paste nicht akzeptabel ist. Außerdem ist der Ausschuss der Ansicht, dass das Risiko einer Gewebsnekrose selbst bei achtsamer zahnmedizinischer Anwendung und trotz der vorgeschlagenen Empfehlungen zur Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht ausgeschlossen werden kann.

Die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung wie Änderungen der Produktinformationen (Anwendungsbeschränkung, Hinzufügung von Gegenanzeigen für die pädiatrische Population und während Schwangerschaft und Stillzeit), Kommunikationsmaterial und eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung (PASS) wurden im Rahmen der Erörterungen berücksichtigt. Der CHMP ist der Ansicht, dass diese Maßnahmen zur Risikominimierung die mit diesen Produkten verbundenen Risiken nicht in angemessener Weise verringern können.

Die Überprüfung der verfügbaren Daten zur Wirksamkeit (einschließlich der seit der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Verfügung stehenden Daten) ergab eine begrenzte Wirksamkeit von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung bei den zugelassenen Anwendungsgebieten. Diese konnte, insbesondere im Kontext mit

aktuellen therapeutischen Strategie, für die das Wissen zu Pulpadevitalisierung und Analgesietechniken deutlich zugenommen hat, und angesichts der verfügbaren sichereren Behandlungsoptionen nicht in den Nachweis eines Nutzens für die Patienten umgemünzt werden.

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bestätigten, alle verfügbaren Daten vorgelegt zu haben, und dass sie keine weiteren Daten zum Nachweis eines klinischen Nutzens von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen für Produkte zur topischen Anwendung in der Lokalanästhesie bereitstellen könnten. Der CHMP berücksichtigte den Standpunkt der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Abschließend stellte der CHMP fest, dass nach derzeitigem internationalen Konsens für Arsentrioxid ein „ausreichender Nachweis für eine humankarzinogene Wirkung“ vorliegt und außerdem auch strikte Grenzwerte im Trinkwasser gelten, sodass eine therapeutische Anwendung von Arsentrioxid nicht länger unterstützt werden kann.

Der CHMP gelangte demzufolge zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung bei der Indikation „*schmerzfreie topische Devitalisierung der Zahnpulpa*“ ungünstig ist.

Aus diesem Grund empfahl der CHMP, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der in Anhang I genannten Arzneimittel zu widerrufen.

### **Nutzen-Risiko-Verhältnis**

Der CHMP war der Ansicht, dass Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weitere zugehörige Bezeichnungen für topisch anzuwendende Arzneimittel mit potenziellen Risiken für Karzinogenität und Gewebnekrose behaftet sind und in ihrer zugelassenen Indikation eine eingeschränkte Wirksamkeit zeigen.

Der CHMP berücksichtigte die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zur Risikominimierung vorgeschlagenen Änderungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Gebrauchsinformation für Patienten und kam zu dem Schluss, dass diese Maßnahmen zur Risikominimierung nicht in der Lage sind, die Risiken schwerwiegender unerwünschter Reaktionen in adäquater Weise auf ein klinisch akzeptables Maß zu reduzieren.

Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arsentrioxid-haltigen Arzneimitteln ungünstig ist.

### **Begründung für den Widerruf der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weitere zugehörige Bezeichnungen zur topischen Anwendung (siehe Anhang I).
- Der CHMP berücksichtigte die gesamten Daten, die zu Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung zur Verfügung stehen, im Hinblick auf ihre Genotoxizität und das Karzinogenitätsrisiko. Dazu gehörten die Antworten der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, die den Mitgliedstaaten zur Verfügung stehenden Daten sowie die veröffentlichte Literatur, die seit den ersten Genehmigungen für das Inverkehrbringen verfügbar sind.
- Der CHMP berücksichtigte die Genotoxizität von Arsentrioxid und war der Ansicht, dass die Anwendung mit einem potenziellen Risiko für Karzinogenität und schwerwiegende unerwünschte Reaktionen wie einer Gewebnekrose, die mitunter zu Folgeerkrankungen führt, einhergeht.

- Der CHMP war der Ansicht, dass die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung nicht in der Lage sind, das Risiko für Karzinogenität und schwerwiegende unerwünschte Reaktionen in adäquater Weise auf ein klinisch akzeptables Maß zu reduzieren.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die verfügbaren Wirksamkeitsdaten, einschließlich der Daten, die seit den ersten Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und weiteren zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung in ihrer zugelassenen Indikation verfügbar wurden, nur eine eingeschränkte Wirkung des Arzneimittels zeigen.
- Der CHMP berücksichtigte die Position der Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, dass alle verfügbaren Daten vorgelegt wurden, und dass keine Möglichkeit bestand, weitere Daten zum Nachweis des klinischen Nutzens von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung bei schmerzfreier topischer Devitalisierung der Zahnpulpa bereitzustellen.
- In Anbetracht der vorliegenden Daten kam der CHMP daher zu dem Schluss, dass die mit der Anwendung von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung bei der schmerzfreien topischen Devitalisierung der Zahnpulpa assoziierte Genotoxizität sowie die Risiken für Karzinogenität und Gewebsnekrose den begrenzten Nutzen überwiegen –

gelangte der CHMP demzufolge zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical und zugehörigen Bezeichnungen zur topischen Anwendung ungünstig ist.

Daher empfiehlt der CHMP gemäß Artikel 32 der Richtlinie 2001/83/EG die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aller der in Anhang I genannten Arzneimittel gemäß Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG zu widerrufen.