

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du retrait des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique (voir Annexe I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique sont indiqués dans la dévitalisation topique et indolore de la pulpe dentaire. Ces produits contiennent de l'anhydre arsénieux (trioxyde d'arsenic) utilisé pour cautériser la pulpe (nécrose de la pulpe dentaire).

Un examen de la littérature existante a été réalisé par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (ci-après, les «titulaires de l'AMM», à savoir Septodont et A.T.O. Zizine). Cet examen a révélé une génotoxicité potentielle liée à l'utilisation du trioxyde d'arsenic. En parallèle, les titulaires de l'AMM ont réalisé de nouveaux essais sur la génotoxicité (test d'Ames et essai *in vitro* du micronoyau) à partir d'extraits de pâte de Caustinerf arsenical à usage dentaire; seuls les résultats du test *in vitro* du micronoyau se sont révélés positifs.

Sur la base de ces résultats positifs pour la génotoxicité (clastogénicité), les titulaires de l'AMM ont informé les autorités compétentes d'un éventuel impact grave sur le rapport bénéfice/risque des produits.

En juin 2013, les titulaires de l'AMM ont créé un groupe d'experts chargé de caractériser les risques et d'évaluer de manière plus approfondie la nécessité d'apporter d'éventuelles modifications aux autorisations de mise sur le marché (AMM) du produit concerné. La conclusion de ce groupe d'experts était que le rapport bénéfice/risque est négatif.

Les titulaires de l'AMM ont donc demandé aux autorités nationales compétentes des pays dans lesquels les produits sont autorisés d'adopter des mesures de restriction urgente pour des raisons de sécurité (Urgent Safety Restriction, USR), en leur soumettant les propositions suivantes:

- restreindre l'indication à une utilisation en deuxième intention;
- introduire une contre-indication pour les enfants et les femmes enceintes ou allaitantes;
- souligner dans la section pertinente du résumé des caractéristiques du produit que le risque de carcinogénicité ne peut être exclu et qu'un risque de nécrose des tissus parodontaux existe.

L'autorité nationale compétente (ANC) française a estimé que les modifications du résumé des caractéristiques du produit proposées par les titulaires de l'AMM n'étaient ni acceptables, ni appropriées compte tenu des données de génotoxicité produites et de la recommandation formulée par le groupe d'experts.

L'ANC française a donc renvoyé le dossier au CHMP pour avis en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE dans le but de déterminer si les AMM de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Le 24 octobre 2013, le CHMP a déclenché une procédure de saisine pour les produits Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique.

Lors de son évaluation, le CHMP a pris en considération l'ensemble des données disponibles transmises par les titulaires de l'AMM ainsi que les ouvrages publiés et les données mises à disposition des États membres.

Sécurité préclinique et clinique

Les titulaires de l'AMM ont soumis un examen approfondi de toutes les données disponibles issues des études précliniques et cliniques et de l'expérience après mise sur le marché. Le risque de génotoxicité, qui englobe la fertilité humaine, le développement fœtal et la carcinogénicité induite par le trioxyde d'arsenic, a été évalué.

Une analyse détaillée des risques de clastogénéicité ou/et d'aneugénéicité, ces derniers étant reconnus comme des facteurs de risque de cancer lorsqu'ils impactent les cellules somatiques, et des facteurs de risque de teratogénéicité, toxicité embryonnaire/avortements spontanés et altération de la fertilité chez l'homme lorsqu'ils impactent les cellules germinales, a été conduite.

Les titulaires de l'AMM ont procédé à une analyse *in vitro* pour évaluer la génotoxicité du produit Caustinerf arsenical et ont transmis les résultats d'un examen approfondi réalisé par un expert en toxicologie et consacré à l'impact des composés arsénieux sur les cellules somatiques. De plus, aucune étude de la toxicité pour la reproduction n'ayant été réalisée sur des animaux avec Caustinerf arsenical ou Yranicid arsenical, les titulaires de l'AMM ont fourni un bref examen des données disponibles dans la littérature scientifique et portant sur les effets de l'arsenic inorganique sur la reproduction.

Le CHMP conclut que le trioxyde d'arsenic:

- est génotoxique *in vitro* et *in vivo* chez les rongeurs (clastogénéicité), ce qui ne permet pas d'offrir un niveau d'utilisation sûre du trioxyde d'arsenic pour obtenir des concentrations actives;
- est cancérogène chez les humains, ainsi que l'a affirmé le CIRC (groupe 1);
- a un impact sur les cellules germinales et est reprotoxique pour les animaux et les humains.

Le CHMP est d'avis que le risque global de cancer, de fausse-couche prématurée et d'impact sur la fertilité associé à l'utilisation de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres médicaments associés ne peut être exclu et que les mesures de minimisation des risques proposées par les titulaires de l'AMM ne permettront pas d'éviter l'impact sur la fertilité humaine.

De plus, à la suite d'un examen de l'intégralité du dossier justificatif de l'autorisation de mise sur le marché, de nouvelles informations ont été mises en exergue par les titulaires de l'AMM quant au passage systémique de l'arsenic. Ces informations ne peuvent être exclues. L'étude fournie démontrait un niveau systémique d'arsenic certes faible mais mesurable après une utilisation dentaire. Le risque de carcinogénéicité est déterminé par le passage local ou systémique de l'arsenic. Le CHMP considère que l'exposition systémique rapportée vient renforcer la préoccupation antérieure relative à la génotoxicité éventuelle des produits.

Le CHMP a également pris en considération la présentation des cas signalés que les titulaires de l'AMM lui ont soumise et qui regroupe des données de sécurité extraites de la base de données mondiale consacrée à la sécurité, d'ouvrages publiés et des données mises à la disposition des États membres.

Les titulaires de l'AMM n'ont pas récemment réalisé d'étude clinique utilisant le trioxyde d'arsenic sous forme de pâte dentaire.

Le CHMP admet ce qui suit:

- aucun guide de pratique clinique n'approuve l'utilisation d'une pâte dentaire à base d'arsenic;
- de nombreux cas d'ostéonécrose, de nécrose des tissus mous et des dents, de fistules osseuses et de décoloration gingivale ont été signalés, ce qui est considéré comme un effet secondaire grave dont la prise en charge est très complexe;
- le risque de nécrose des tissus parodontaux est élevé par rapport aux autres événements indésirables graves, et la nécrose des tissus parodontaux, conjuguée à des complications infectieuses, constitue un événement indésirable très grave, complexe à traiter et difficile à contrôler en dépit des recommandations incluses dans le résumé des caractéristiques du produit.

Pour mieux faire face aux risques de carcinogénéicité et de nécrose tissulaire, et pour répondre aux questions en suspens formulées par le CHMP, les titulaires de l'AMM proposent les mesures de minimisation des risques supplémentaires suivantes:

- Modifications des informations sur le produit dans les sections 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 et 5.3 du résumé des caractéristiques du produit:

- restreindre l'indication à une utilisation en dernière intention, par exemple, lorsqu'il n'existe pas de techniques d'anesthésie ou lorsque les techniques d'anesthésie ne peuvent être employées sur les patients de l'Union Européenne;
 - contre-indiquer l'utilisation des produits chez les enfants ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes;
 - renforcer l'indication révisée et les conditions locales, le scellement de la cavité traitée afin de minimiser tout rejet direct du produit et la diffusion de l'arsenic, la réduction de l'exposition (3 jours au lieu de 7) avec une surveillance étroite et le signalement d'éventuelles douleurs;
- Communication avec les professionnels de la santé concernant les instructions d'utilisation (par l'intermédiaire d'une bonne communication aux professionnels de santé et de supports pédagogiques).
 - Une étude d'utilisation du médicament afin de vérifier la compréhension de l'indication, la sensibilisation au problème de sécurité, les mesures de minimisation dans le résumé des caractéristiques du produit en termes de restriction de l'indication, la nouvelle précaution liée à l'utilisation du produit à des périodes différentes (par ex.: lorsque l'indication restreinte est appliquée/6 mois après l'application/18 mois après l'application).
 - Le suivi et l'analyse des cas signalés, ce qui inclut un questionnaire spécifique destiné à recueillir des éléments justificatifs de l'indication du produit (utilisé en deuxième intention), le scellement de la cavité et la durée de l'application.

Après avoir examiné les données disponibles et les mesures de minimisation des risques proposées par les titulaires de l'AMM, le CHMP estime que le risque d'ostéonécrose, de nécrose des tissus mous et des dents, de fistules osseuses et de décoloration gingivale est extrêmement difficile à minimiser ou éviter. Même en envisageant la meilleure pratique, les réactions nécrotiques indésirables ne peuvent être exclues du fait des particularités de l'anatomie dentaire ou d'un déversement accidentel.

En outre, le CHMP considère que les mesures proposées pour atténuer le risque de nécrose ne diffèrent pas outre mesure des recommandations actuelles et de la connaissance des conditions d'utilisation du produit et que, par conséquent, l'efficacité de ces mesures en leur état actuel ne permettrait pas d'atténuer le risque associé à ces produits.

Pour ce qui concerne l'étude d'utilisation du médicament proposée, le CHMP est d'avis que cela ne serait pas acceptable, d'un point de vue éthique, d'exposer des patients à du trioxyde d'arsenic pour lequel un groupe d'experts a conclu que des risques de génotoxicité, de reprotoxicité et de carcinogénicité avaient été démontrés.

Enfin, s'agissant de la réduction de l'exposition de 7 à 3 jours, le CHMP n'estime pas ces mesures acceptables car la moitié des cas de nécrose parodontale signalés après la mise sur le marché était survenue dans les 3 jours.

Le CHMP estime que ce risque est inacceptable compte tenu du bénéfice estimé du produit et de l'existence d'alternatives plus sûres.

Efficacité

L'efficacité du produit s'appuie sur l'unique étude non comparative prospective à petite échelle susmentionnée, réalisée en 1969, qui estimait à 88 % l'efficacité pour la dévitalisation indolore de la pulpe dans des conditions d'utilisation optimales.

Le CHMP fait observer les points suivants:

- l'efficacité était également élevée dans le cas où il était impossible de placer le produit directement en contact avec la pulpe;
- une absence d'effet a été rapportée pour un certain nombre d'effets indésirables du médicament.

La conception de l'étude et le faible nombre des sujets inclus n'ont pas permis de réaliser une évaluation fiable de l'efficacité qui permette d'établir une comparaison avec le traitement standard actuel. De plus, dans le cadre de l'évaluation de la sécurité, le CHMP a remarqué que cette courte étude ne confirme pas l'absence de rejet d'arsenic, de granulomes ni de diminution de la densité osseuse.

Enfin, le CHMP a noté qu'aucun guide national, européen ni international n'approuve l'utilisation de pâte dentaire à base d'arsenic dans le cadre de la pratique clinique. Des techniques alternatives (notamment plusieurs types d'anesthésiques locaux/régionaux, l'anesthésie générale, le gaz à inhaler) peuvent être utilisées.

Conclusion générale

Après avoir tenu compte de toutes les données disponibles issues des études précliniques et cliniques, des ouvrages publiés et de l'expérience après la mise sur le marché des produits contenant Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique, fournies par les titulaires de l'AMM par écrit et lors de l'explication orale, le comité a estimé que l'utilisation de ces produits supposait des risques de carcinogénicité et de réactions indésirables graves de nécrose, s'accompagnant parfois de séquelles.

Le comité a considéré que les éventuels effets génotoxiques, cancérigènes et reprotoxiques de l'exposition systémique au trioxyde d'arsenic combinés à l'absence de connaissances quant à l'étendue de l'exposition systémique due à un usage dentaire de la pâte à base de trioxyde d'arsenic, ne sont pas acceptables. En outre, le comité a estimé que le risque de nécrose tissulaire ne pouvait être exclu, même dans le contexte d'une pratique dentaire prudente et des recommandations proposées dans le résumé des caractéristiques du produit.

Les mesures de minimisation des risques proposées par les titulaires de l'AMM, notamment la modification des informations sur le produit (limitation de l'utilisation, ajout de contre-indications chez la population pédiatrique et pendant la grossesse et l'allaitement), les supports de communication et une étude de sécurité post-autorisation, ont été prises en considération au cours des discussions. Le CHMP considère que ces mesures de minimisation des risques ne sauraient réduire valablement les risques associés à ces produits.

L'examen des données disponibles en matière de sécurité (notamment les données devenues disponibles depuis l'autorisation de mise sur le marché initial) a montré une efficacité limitée des produits Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique dans leur indication approuvée ne se traduisant pas par des éléments justifiant d'un bénéfice pour les patients, notamment au regard de l'approche thérapeutique actuelle qui a vu une nette amélioration des connaissances acquises en matière de dévitalisation de la pulpe et des techniques analgésiques, et pour laquelle des options plus sûres sont disponibles.

Les titulaires de l'AMM ont confirmé avoir soumis toutes les données disponibles et qu'ils ne seraient pas en mesure de fournir d'autres données afin de démontrer le bénéfice clinique des produits contenant Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique pour l'anesthésie locale. Le CHMP a tenu compte de la position des titulaires de l'AMM.

Enfin, le CHMP a noté que le consensus international actuel pour la reconnaissance, *«chez les êtres humains, de preuves suffisantes du pouvoir cancérigène»* du trioxyde d'arsenic, conjugué à la limitation stricte de l'utilisation du trioxyde d'arsenic dans l'eau potable, ne permet plus de justifier de l'utilisation du trioxyde d'arsenic dans l'arsenal thérapeutique.

Le CHMP a donc conclu que le rapport bénéfice/risque de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres

noms associés à usage topique pour l'indication «*dévitisation topique et indolore de la pulpe dentaire*» n'est pas favorable.

En conséquence, le CHMP a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments visés à l'Annexe I.

Rapport bénéfice/risque

Le CHMP a estimé que les produits Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique sont associés à des risques potentiels de carcinogénéité et de nécrose des tissus et qu'ils présentent une efficacité limitée dans leur indication approuvée.

Le CHMP a tenu compte des modifications du résumé des caractéristiques du produit et de la notice destinée au patient proposées par les titulaires de l'AMM pour minimiser ces risques et a conclu que ces mesures de minimisation des risques ne permettraient pas de réduire valablement les risques de réactions indésirables graves pour atteindre un niveau cliniquement acceptable.

Le comité a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du trioxyde d'arsenic n'est pas favorable.

Motifs de retrait des autorisations de mise sur le marché des Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et noms associés à usage topique

Considérant que :

- Le CHMP a considéré la procédure conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique (voir Annexe I).
- Le CHMP a examiné la totalité des données disponibles concernant Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique par rapport à leur génotoxicité et au risque de carcinogénéité. Ces données incluaient les réponses des titulaires de l'AMM, les données mises à disposition des États membres et les ouvrages publiés suite aux autorisations de mise sur le marché initiales.
- Le CHMP a tenu compte de la génotoxicité du trioxyde d'arsenic et a estimé que son utilisation est associée à un risque potentiel de carcinogénéité et de réactions indésirables graves incluant notamment une nécrose tissulaire pouvant parfois entraîner des séquelles.
- Le CHMP a estimé que les mesures de minimisation des risques supplémentaires proposées par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ne permettraient pas de réduire valablement les risques de cancer et de réactions indésirables graves pour atteindre un niveau cliniquement acceptable.
- Le CHMP a considéré que les données disponibles sur l'efficacité, notamment les données rendues disponibles à compter de la délivrance des autorisations de mise sur le marché initiales de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et autres noms associés à usage topique dans leur indication approuvée, étaient limitées.
- Le CHMP a pris en considération la position des titulaires de l'AMM qui ont affirmé que toutes les données disponibles avaient été produites et qu'il ne leur serait pas possible de fournir d'autres données pour démontrer le bénéfice clinique de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et noms associés à usage topique pour la dévitisation topique et indolore de la pulpe dentaire.
- Le CHMP a donc conclu, à la lumière des données disponibles, que la génotoxicité et le risque de cancer et de nécrose tissulaire, associés à l'utilisation de Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et noms associés à usage topique dans le cadre de la dévitisation topique et indolore de la pulpe dentaire, étaient supérieurs aux bénéfices limités.

Le comité a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des produits Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical et noms associés à usage topique n'est pas favorable.

Dès lors, conformément à l'article 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments visés à l'Annexe I en vertu de l'article 116 de la directive 2001/83/CE.