

Prilog II

Znanstveni zaključci i razlozi za oduzimanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Opći sažetak znanstvene procjene lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i drugih pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu (vidjeti Prilog I.)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i drugi pridruženi nazivi lijekova za topikalnu primjenu indicirani su za bezbolnu devitalizaciju zubne pulpe. Ti lijekovi sadrže arsenov anhidrid (arsenov trioksid) koji se koristi za kauterizaciju pulpe (nekroze zubne pulpe).

Pregledom literature koji su proveli nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet (Septodont i A.T.O. Zizine) otkrivena je potencijalna genotoksičnost povezana s uporabom arsenova trioksida. Usporedno s time, nova ispitivanja genotoksičnosti (Amesov test i in vitro testiranje mikronukleusa) koje je proveo nositelj odobrenja s ekstraktima zubne paste Caustinerf arsenical i rezultati su bili pozitivni samo za in vitro testiranje mikronukleusa.

Na temelju pozitivnih rezultata testiranja genotoksičnosti (klastogenost), nositelji odobrenja obavijestili su nadležne vlasti o potencijalnom ozbiljnom utjecaju na omjer koristi i rizika lijeka.

Nositelj odobrenja oformio je u lipnju 2013. panel stručnjaka za karakterizaciju rizika i daljnju procjenu potrebe za potencijalnim promjenama u odobrenjima za stavljanje lijeka u promet za spomenute lijekove. Panel stručnjaka zaključio je da je omjer koristi i rizika lijeka negativan.

Nositelji odobrenja stoga su se podnijeli su zahtjev za hitnim sigurnosnim ograničenjima (*urgent safety restrictions – URS*) nacionalnim nadležnim tijelima koja su lijekove odobrila s prijedlogom da:

- se ograniči indikacija za drugu liniju uporabe;
- uvede kontraindikacija kod djece, trudnica i dojilja;
- se u određenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) istakne da se rizik od kancerogenosti ne može isključiti i da postoji rizik od nekroze perodontalnih tkiva.

Francusko nacionalno nadležno tijelo (NCA) smatralo je da izmjene SmPC-a koje je predložio nositelj odobrenja nisu prihvatljive ni odgovarajuće s obzirom na dostavljene podatke o genotoksičnosti i preporuku panela stručnjaka.

Francusko nacionalno nadležno tijelo uputilo je predmet CHMP-u kako bi se dobilo njihovo mišljenje u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ o tome treba li odobrenja za stavljanje u promet lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i drugih pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili oduzeti.

Dana 24. listopada 2013. CHMP je započeo postupak arbitraže za Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i druge pridružene nazive za topikalnu primjenu.

U svojoj procjeni CHMP je uzeo u obzir sve dostupne podatke koje su predali nositelji odobrenja kao i objavljenu literaturu i podatke dostupne državama članicama.

Neklinička i klinička sigurnost

Nositelji odobrenja osigurali su iscrpan pregled svih dostupnih podataka iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja te iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Pregledan je rizik od genotoksičnosti uključujući i plodnost kod ljudi, fetalni razvoj i kancerogenost koju inducira arsenov trioksid.

Slijedi detaljna analiza rizika klastogenosti ili/i aneugeničnog djelovanja budući da su oni prepoznati kao čimbenici rizika za karcinom prilikom utjecaja na somatske stanice te teratogenost, embriotoksičnost/spontane pobačaje i oštećenu plodnost kod muškaraca prilikom utjecaja na germinalne stanice.

Nositelji odobrenja proveli su in vitro testiranje kako bi procijenili genotoksičnost lijeka Caustinerf arsenical i dostavili rezultate opsežne procjene koju je proveo stručnjak za toksikologiju o utjecaju arsenovih spojeva na somatske stanice. Također, s obzirom da nisu provedena ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama prilikom primjene lijekova Caustinerf arsenical ili Yranicid arsenical, nositelji odobrenja podnijeli su kratak pregled dostupnih podataka iz znanstvene literature u vezi s učincima anorganskog arsena na reprodukciju.

CHMP zaključuje da je arsenov trioksid:

- genotoksičan in vitro i in vivo u glodavaca (klastogenost) što ne dopušta sigurnu razinu uporabe arsenova trioksida za postizanje djelatnih koncentracija,
- kancerogen u ljudi kako to navodi IARC (Skupina 1),
- ima utjecaj na germinalne stanice te je reprotoksičan u životinja i ljudi,

CHMP smatra da se ukupan rizik od karcinoma, ranog gubitka ploda i utjecaja na plodnost koji su povezani s uporabom lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i drugih lijekova ne može isključiti i da mjere za smanjivanje rizika koje su predložili nositelji odobrenja neće omogućiti izbjegavanje utjecaja na plodnost kod ljudi.

Pored toga, nakon pregleda ukupnog popratnog dosjea uz odobrenje za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja naglasio je nove informacije s obzirom na prolazak arsena kroz sistemski krvotok što se ne može isključiti. Dostavljeni rezultati ispitivanja pokazali su niske mjerljive razine arsena u sistemskom krvotoku nakon dentalne primjene. Rizik od kancerogenosti utvrđen je lokalnim ili prolaskom arsena kroz sistemski krvotok. CHMP smatra da navedeno sistemsko izlaganje pogoršava ranije bojazni o potencijalnoj genotoksičnosti lijekova.

CHMP je također razmotrio pregled prijavljenih slučajeva koji su podnijeli nositelji odobrenja, a koji objedinjuje sigurnosne podatke iz globalne baze sigurnosnih podataka kao i objavlvenu literaturu i podatke dostupne državama članicama.

Nositelji odobrenja nisu nedavno provodili nikakva klinička ispitivanja s arsenovim trioksidom u zubnoj pasti.

CHMP potvrđuje da:

- nijedna smjernica za kliničku praksu ne podržava uporabu arsenove zubne paste,
- su prijavljeni mnogi slučajevi osteonekroze, nekroze mekog i zubnog tkiva, fistula na kostima i promjena boje gingive što se smatra ozbiljnim nuspojavama čije je liječenje vrlo složeno,
- rizik od periodontalne nekroze je visok u odnosu na druge ozbiljne nuspojave i nekroza periodontalnog tkiva zajedno s infekcijskim komplikacijama ostaje vrlo ozbiljna poznata nuspojava koja se teško liječi i kontrolira usprkos preporukama iz SmPC-a.

Kako bi se dodatno ispitali rizici od kancerogenosti i nekroze tkiva te kao odgovor na neriješena pitanja koja je iznio CHMP, nositelji odobrenja predlažu sljedeće dodatne mjere za smanjivanje rizika:

- izmjene informacija o lijeku u dijelovima 4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.8. i 5.3. SmPC-a:
 - ograničavanje indikacija na uporabu kao liječenje posljednjeg izbora, tj. u situacijama gdje nisu dostupne anestezijske tehnike ili ih nije moguće koristiti na bolesnicima iz EU-a;
 - kontraindicirati uporabu lijekova u djece, trudnica i dojilja;
 - potkrijepiti revidirane indikacije i lokalne uvjete, plombiranje liječenog karijesa kako bi se smanjilo izravno propuštanje materijala i difuziju arsena, smanjenje izloženosti (3 dana umjesto 7 dana) uz pomni nadzor i upozorenje o pojavi bola;

- obavijest zdravstvenim djelatnicima u vezi s uputama za uporabu (putem pisama zdravstvenim djelatnicima i edukacijskih materijala)
- ispitivanje potrošnje lijeka (DUS) kako bi se potvrdilo razumijevanje indikacije, svijest o dvojbama u pogledu sigurnosti, mjere za smanjivanje rizika navedene u SmPC-u u smislu ograničenja indikacije, nove uporabe lijeka povezane s mjerama opreza u različito vrijeme (primjerice, kada je ograničena indikacija uvedena/6 mjeseci nakon uvođenja/18 mjeseci nakon uvođenja)
- nadzor i analiza prijavljenih slučajeva uključujući i specifičan upitnik za prikupljanje dokaza o indikaciji lijeka (uporaba za druge namjere), plombiranje karijesa i trajanje primjene.

Nakon razmatranja dostupnih podataka i mjera za smanjivanje rizika koje su predložili nositelji odobrenja, CHMP smatra da je rizik od osteonekroze, nekroze mekog tkiva i dentalne nekroze, fistule na kostima i promjene boje gingive vrlo teško umanjiti ili izbjeći. Čak i u slučaju najbolje prakse nije moguće isključiti nekrotične štetne reakcije zbog specifičnih odlika zubne anatomije ili slučajnog prolijevanja.

Osim toga, CHMP smatra da predložene mjere za smanjivanje rizika od nekroze nisu tako različite od trenutnih preporuka i općih spoznaja o uvjetima uporabe lijeka i da djelotvornost ovih aktualnih mjera neće umanjiti rizik povezan s ovim lijekovima.

S obzirom na predloženo ispitivanje potrošnje lijeka, CHMP smatra da ne bi bilo etički prihvatljivo izložiti bolesnike arsenovom trioksidu za koji je panel stručnjaka zaključio da je genotoksičan, reproduktivno toksičan te sadrži rizik od kancerogenosti.

Naposljetku, s obzirom na smanjivanje izlaganja sa 7 dana na 3, CHMP ne smatra da je ova mjera prihvatljiva s obzirom da je polovica slučajeva nekroze periodonta prijavljenih u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljena unutar 3 dana.

CHMP smatra da je taj rizik neprihvatljiv uzimajući u obzir procijenjenu korist lijeka i postojeće sigurnije alternative.

Djelotvornost

Djelotvornost lijeka temelji se na prethodno navedenom pojedinačnom malom, nekomparativnom ispitivanju iz 1969. koje je procijenilo da je djelotvornost kod bezbolne devitalizacije pulpe 88 % pod optimalnim uvjetima uporabe.

CHMP napominje da:

- je djelotvornost također bila visoka u slučaju kada nije bilo moguće staviti lijek u izravan kontakt s pulpom,
- brojne prijavljene nuspojave potvrdile su nedostatak učinka.

Dizajn ispitivanja i mali broj uključenih ispitanika nisu omogućili pouzdanu procjenu djelotvornosti na način koji bi omogućio usporedbu s trenutnim standardnim liječenjem. Pored toga, u svrhu procjene sigurnosti CHMP je zabilježio da ovo kratko ispitivanje ne potvrđuje izostanak propuštanja arsena, granulome ili smanjenja gustoće kostiju.

Naposljetku, CHMP je uočio da nijedna nacionalna, europska ili međunarodna smjernica ne preporučuje uporabu arsenove zubne paste u kliničke svrhe. Eventualno, dostupne su alternativne tehnike (poput nekoliko tipova lokalnih/regionalnih anestetika, opća anestezija, plin za inhalaciju).

Opći zaključak

Imajući u vidu sve podatke dostupne iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja, objavljenje literature i iskustva nakon stavljanja u promet lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za

topikalnu primjenu koje je nositelj odobrenja podnio pismeno i tijekom usmenog objašnjenja, Povjerenstvo je došlo do zaključka da je uporaba lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu povezana s rizicima od kancerogenosti i ozbiljnih nuspojava nekroze, ponekad i s posljedicama.

Povjerenstvo je zaključilo da potencijal za genotoksične, kancerogene i reprotoksične učinke sistemskog izlaganja arsenovom trioksidu u kombinaciji s nedostatkom spoznaja o stupnju sistemskog izlaganja iz dentalne uporabe paste arsenova trioksida nije prihvatljiv. Pored toga, Povjerenstvo smatra da se rizik od nekroze tkiva ne može isključiti čak niti pod uvjetima pažljive dentalne prakse i uz primjenu preporuka predloženih u SmPC-u.

Tijekom rasprave razmatrane su mjere za smanjivanje rizika koje je predložio nositelj odobrenja poput izmjena informacija o lijeku (ograničenje uporabe, dodavanje kontraindikacija za pedijatrijsku populaciju te uporabu tijekom trudnoće i dojenja), materijali za komunikaciju i sigurnosna ispitivanja nakon stavljanja lijeka u promet (PASS). CHMP je došao do zaključka da te mjere za smanjivanje rizika neće moći na odgovarajući način smanjiti rizike povezane s tim lijekovima.

Pregled dostupnih podataka o djelotvornosti (uključujući podatke koji su postali dostupni nakon dobivanja početnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet) pokazuje ograničenu djelotvornost lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i drugih pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu u njihovim odobrenim indikacijama koja se ne može protumačiti kao dokaz koristi za bolesnike, posebice u aktualnom kontekstu terapijske strategije gdje su se spoznaje stečene o devitalizaciji pulpe i tehnikama analgezije znatno poboljšale i gdje su dostupne sigurnije mogućnosti.

Nositelji odobrenja potvrdili su da su dostavljeni svi dostupni podaci i da nisu u mogućnosti dostaviti nikakve dodatne podatke koji bi dokazali kliničku korist lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu u lokalnoj anesteziji. CHMP je uzeo u obzir stajalište nositelja odobrenja.

Naposljetku je CHMP primijetio kako trenutno postoji međunarodni konsenzus o potvrđenim „*dostatnim dokazima za kancerogenost u ljudi*“ arsenova trioksida kao i strogim ograničenjima arsenova trioksida u vodi za piće, te se više ne podržava uporaba arsenova trioksida kao terapijskog sredstva.

CHMP je stoga zaključio da omjer koristi i rizika lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu u indikaciji „*bezbolna topikalna devitalizacija zubne pulpe*“ nije povoljan.

Stoga je CHMP preporučio oduzimanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova navedenih u Prilogu I.

Omjer koristi i rizika

CHMP smatra da su lijekovi Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženi nazivi lijekova za topikalnu primjenu povezani s potencijalnim rizicima od kancerogenosti, nekroze tkiva i da pokazuju ograničenu učinkovitost u svojoj odobrenoj indikaciji.

CHMP je razmotrio izmjene SmPC-a i Upute o lijeku koje su predložili nositelji odobrenja radi smanjivanja tih rizika te zaključio da te mjere za smanjivanje rizika neće moći na odgovarajući način umanjiti rizike od ozbiljnih nuspojava na klinički prihvatljivu razinu.

CHMP je stoga zaključio da omjer koristi i rizika lijekova koji sadrže arsenov trioksid nije povoljan.

Temelji za oduzimanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i druge pridružene nazive lijekova za topikalnu primjenu (vidjeti Prilog I.).
- CHMP je razmotrio ukupne dostupne podatke za lijekove Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridružene nazive lijekova za topikalnu primjenu u vezi s njihovom genotoksičnošću i rizikom od kancerogenosti. To je uključivalo odgovore nositelja odobrenja, podatke dostupne u državama članicama i objavljenu literaturu koja je postala dostupna nakon početnih odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
- CHMP je razmotrio genotoksičnost arsenova trioksida i smatra da je njegova uporaba povezana s mogućim rizikom od kancerogenosti i ozbiljnim nuspojavama poput nekroze tkiva koja ponekad ima i posljedice.
- CHMP smatra da dodatne mjere za smanjivanje rizika koje su predložili nositelji odobrenja neće moći smanjiti rizik od kancerogenosti na odgovarajući način te incidenciju ozbiljnih nuspojava na klinički prihvatljivu razinu.
- CHMP je došao do zaključka da su dostupni podaci o djelotvornosti, uključujući i podatke koji su postali dostupni nakon početnih odobrenja za stavljanje u promet, lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i drugih pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu u njihovoj odobrenoj indikaciji ograničeni.
- CHMP je uzeo u obzir stajalište nositelja odobrenja da su dostavljeni svi dostupni podaci i da neće biti moguće dostaviti dodatne podatke za dokazivanje kliničke koristi lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu kod bezbolne devitalizacije pulpe zuba.
- CHMP je stoga zaključio da, s obzirom na dostupne podatke, genotoksičnost, rizik od kancerogenosti i nekroze tkiva povezan s uporabom lijekova Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridruženih naziva lijekova za topikalnu primjenu u postupku bezbolne, topikalne devitalizacije pulpe zuba nadmašuje ograničene koristi.

CHMP je stoga zaključio da omjer rizika i koristi za lijekove Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i pridružene nazive lijekova za topikalnu primjenu nije povoljan.

Stoga u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje oduzimanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za sve lijekove koji su navedeni u Prilogu I. u skladu s člankom 116. Direktive 2001/83/EZ.