

## **II. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek  
visszavonásának indokolása**

## Tudományos következtetések

### A helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

A helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek a fogból fájdalommentes, helyi devitalizálására javallottak. Ezek a termékek arzénessav-anhidridet (arzén-trioxidot) tartalmaznak, amelyet a fogból kauterezéséhez (a fogból előlítéséhez) alkalmaznak.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai (a Septodont és az A.T.O. Zizine) által készített irodalmi áttekintés az arzén-trioxid alkalmazásával összefüggő, potenciális genotoxikus hatásra mutatott rá. Ezzel párhuzamosan a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai új genotoxicitási próbákat végeztek (Ames-teszt és *in vitro* mikronukleusz teszt) a Caustinerf arsenical fogászati paszta kivonataival, és az eredmények csak az *in vitro* mikronukleusz teszt esetében voltak pozitívak.

A fenti pozitív genotoxicitási eredmények (klasztogenitás) alapján a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai e termékek előny-kockázat profilját érintő, potenciális súlyos hatásról tájékoztatták az illetékes hatóságokat.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai 2013 júniusában szakértői testületet hoztak létre a kockázatok jellemzésére, valamint annak felmérésére, hogy szükség van-e az érintett termék forgalomba hozatali engedélyeinek esetleges módosítására. A szakértői testület arra a következtetésre jutott, hogy a termék előny/kockázat profilja negatív.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai ezért sürgős biztonsági korlátozást kértek a nemzeti illetékes hatóságoktól azokon a területeken, ahol a termékeket engedélyezték, az alábbiakat javasolva:

- a javallatot korlátozzák másodvonalbeli alkalmazásra;
- gyermekek, terhes és szoptató nők esetében tegyék ellenjavallttá;
- hívják fel a figyelmet az alkalmazási előírás megfelelő pontjában arra, hogy a rákkeltő hatás kockázata nem zárható ki, és fennáll a fogágyi szövetek elhalásának kockázata.

A francia nemzeti illetékes hatóság úgy ítélte meg, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által az alkalmazási előírást illetően javasolt módosítások a közölt genotoxicitási adatokat és a szakértői testület ajánlását figyelembe véve nem voltak sem elfogadhatók, sem megfelelők.

A francia nemzeti illetékes hatóság ezért az ügyet a CHMP elé terjesztette, hogy a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint adjon véleményt arról, hogy a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeit fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A CHMP 2013. október 24-én betervezési eljárást indított a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek tekintetében.

A CHMP az értékelés során a forgalomba hozatali engedélyek által benyújtott összes hozzáférhető adatot, valamint a közzétett szakirodalmat és a tagállamok rendelkezésére álló adatokat is figyelembe vette.

### Preklinikai és klinikai biztonságosság

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai kiterjedt áttekintést közöltek a preklinikai és klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatal után szerzett tapasztalatokból nyert összes hozzáférhető adatról. Áttekintették a genotoxicitás kockázatát, beleértve az emberi termékenységet, a magzati fejlődést és az arzén-trioxid indukálta rákkeltő hatásokat.

Részletes elemzést közöltek a klasztogén vagy/és aneugén hatások kockázatairól, mivel ezeket a testi sejtek érintettsége esetén a rák kockázati tényezőinek, germinális sejtek érintettsége esetén pedig a

teratogenitás, az embriotoxicitás/spontán vetélés és a csökkent férfi termékenység kockázati tényezőinek tekintik.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai *in vitro* vizsgálatokat végeztek a Caustinerf arsenical genotoxicitásának értékelésére, és benyújtották egy toxikológus szakértő által elvégzett, széles körű áttekintés eredményeit, amely az arzénvegyületek testi sejtekre gyakorolt hatását elemzi. Emellett – mivel sem a Caustinerf arsenical, sem az Yranicid arsenical esetében nem végeztek reprotoxicitási állatkísérleteket – a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai rövid áttekintést adtak a tudományos irodalomban a szervetlen arzén reprodukcióra gyakorolt hatásait illetően rendelkezésre álló adatokról.

A CHMP következtetése szerint az arzén-trioxid:

- *in vitro* és rágcsálóknál *in vivo* genotoxikus (klasztogén), ami nem tenné lehetővé az arzén-trioxid aktív koncentrációk elérését célzó, biztonságos alkalmazását,
- az IARC közlése szerint embereknél karcinogén (1. csoport),
- hatással van a germinális sejtekre, valamint állatoknál és embereknél reprotoxikus.

A CHMP álláspontja az, hogy a Caustinerf arsenical, az Yranicid arsenical és más gyógyszerek alkalmazásával összefüggésben nem zárható ki a rákos betegségek, a vetélés és a termékenységet érintő hatás általános kockázata, és a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések nem teszik lehetővé az emberi termékenységre gyakorolt hatások elkerülését.

Ezenfelül a forgalomba hozatali engedélyek teljes alátámasztó dokumentációjának felülvizsgálatakor a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai új információra hívták fel a figyelmet az arzén szisztémás jelenlétét illetően, amelyet nem lehet kizárni. A közölt vizsgálat az arzén fogászati alkalmazását követően alacsony, de mérhető szisztémás koncentrációt igazolt. A karcinogenitás kockázatát az arzén helyi vagy szisztémás jelenléte alapozza meg. A CHMP álláspontja az, hogy a jelentett szisztémás expozíció súlyosbítja a termékek potenciális genotoxikus hatásával kapcsolatos korábbi aggályokat.

A CHMP emellett mérlegelte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által bejelentett esetek áttekintését, amely egy globális biztonsági adatbázisból, valamint a közzétett szakirodalomból és a tagállamok rendelkezésére álló adatokból gyűjtött össze biztonsági adatokat.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai a közelmúltban semmilyen klinikai vizsgálatot nem végeztek a fogászati pasztákban található arzén-trioxiddal.

A CHMP tudomásul veszi, hogy:

- semmilyen klinikai gyakorlati iránymutatás nem javasolja az arzén fogászati paszta alkalmazását,
- számos esetben jelentettek csontelhalást, lágyszövet- és fogelhalást, csontsípolyt és fogíny-elszíneződést, amelyek súlyos nemkívánatos hatásnak minősülnek, és amelyek kezelése igen bonyolult.
- a többi súlyos nemkívánatos eseményhez képest nagy a fogágyi szövetek elhalásának kockázata, és a fogágyi szövetek fertőzőes szövődményekkel együtt járó elhalása továbbra is nagyon súlyos, ismert nemkívánatos hatás, amely az alkalmazási előírás ajánlásainak ellenére nehezen kezelhető és kontrollálható.

A karcinogenitás és szöveti elhalás kockázatainak további kezelése érdekében, valamint válaszolva a CHMP által felvetett, megoldatlan kérdésekre, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai a következő, további kockázatminimalizáló intézkedéseket javasolják:

- a terméktájékoztató módosítása az alkalmazási előírás 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 és 5.3 pontjában:

- o korlátozzák a javallatot az utolsó vonalbeli alkalmazásra, azaz olyan helyzetekre, amikor érzéstelenítő technikák nem állnak rendelkezésre vagy alkalmazásuk nem lehetséges az EU betegeinél;
- o a termékek alkalmazását gyermekek, terhes és szoptató nők esetében tegyék ellenjavallttá;
- o szigorítsák a felülvizsgált javallatot és a helyi feltételeket, a kezelt üreg lezárását az anyag közvetlen szivárgásának és az arzén diffúziójának minimalizálására, az expozíció csökkentését (7 nap helyett 3 nap), gondos nyomon követéssel és a fájdalom jelentkezésével kapcsolatos figyelmeztetéssel;
- az egészségügyi szakemberek tájékoztatása a használati utasításról (egészségügyi szakembereknek szóló levél és oktató anyagok útján).
- gyógyszerhasználati esettanulmány (DUS) készítése, amely ellenőrzi a javallat megértését, a biztonsági aggályokkal kapcsolatos tudatosságot, a javallat korlátozása érdekében az alkalmazási előírásban bevezetett minimalizáló intézkedéseket, valamint a termék alkalmazására vonatkozó, új elővigyázatossági intézkedéseket egy másik időpontban (pl. a korlátozott javallat bevezetésekor/6 hónappal a bevezetés után/18 hónappal a bevezetés után).
- A jelentett esetek nyomon követése és elemzése, beleértve egy célzott kérdőívet a termék javallatára (másodvonalbeli alkalmazás), az üreg lezárására és az alkalmazás időtartamára vonatkozó, alátámasztó adatok gyűjtéséhez.

A CHMP álláspontja a rendelkezésre álló adatok és a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt kockázatminimalizáló intézkedések mérlegelését követően az, hogy a csontelhalás, a lágyszövet- és fogelhalás, a csontsípoly és a fogíny-elszíneződés rendkívül nehezen minimalizálható vagy kerülhető el. Még a legjobb gyakorlat esetén sem zárhatók ki az elhalással járó mellékhatások a fogak anatómiájának sajátosságai vagy a véletlen expozíció miatt.

Ezenfelül a CHMP álláspontja az, hogy az elhalás kockázatának csökkentése érdekében javasolt intézkedések nem térnek el különösebben a termék alkalmazásának feltételeire vonatkozó jelenlegi ajánlásoktól és általános ismeretektől, és az említett jelenlegi intézkedések nem csökkentenék eredményesen a szóban forgó termékekkel járó kockázatokat.

Ami a javasolt gyógyszerhasználati esettanulmányt illeti, a CHMP véleménye szerint etikai szempontból nem lenne elfogadható a betegek arzén-trioxiddal végzett kezelése, amelyről egy szakértői testület megállapította, hogy igazoltan genotoxikus, reprotoxikus és rákkeltő kockázatokkal jár.

Végezetül pedig az expozíció 7 napról 3 napra csökkentését a CHMP nem tartja elfogadható intézkedésnek, mivel a forgalomba hozatal utáni időszakban a fogágyi elhalással járó esetek fele 3 napon belül jelentkezett.

A CHMP úgy ítéli meg, hogy ez a kockázat a termék becsült előnyét és a rendelkezésre álló, biztonságos alternatívákat figyelembe véve elfogadhatatlan.

## Hatásosság

A termék hatásosságát a fent említett egyetlen, 1969-ben végzett, kis esetszámú, prospektív, nem összehasonlító vizsgálatra alapozták, amelynek becslése szerint a fogbél fájdalommentes devitalizálásának hatásossága optimális alkalmazási körülmények között 88%.

A CHMP megállapítja, hogy:

- a hatásosság abban az esetben is nagy volt, amikor a terméket nem lehetett úgy elhelyezni, hogy közvetlenül érintkezzen a fogbéllel,
- több gyógyszer-mellékhatás esetében hatástalanságot jelentettek.

A vizsgálat elrendezése és a bevont betegek alacsony száma nem tette lehetővé a hatásosság megbízható értékelését oly módon, hogy azt az aktuális szokványos kezeléssel összevegyék. Ezenfelül a biztonsági értékelést illetően a CHMP megállapította, hogy ez a rövid vizsgálat nem támasztja alá, hogy nem fordul elő arzénszívárgás, granulóma vagy csontsűrűség-csökkenés.

A CHMP végezetül megállapította, hogy semelyik nemzeti, európai vagy nemzetközi iránymutatás nem javasolja az arzén fogászati paszta alkalmazását a klinikai gyakorlatban. Rendelkezésre állhatnak alternatív technikák (mint például különféle típusú helyi/regionális érzéstelenítők, altatás, inhalációs gázok).

## Átfogó következtetés

Figyelembe véve a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek tekintetében preklinikai és klinikai vizsgálatokból, a közzétett szakirodalomból és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból rendelkezésre álló, a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által írásban és szóbeli magyarázat során közölt összes adatot, a bizottság úgy ítélte meg, hogy a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek használata karcinogén hatások és súlyos elhalással járó, esetenként visszamaradó tünetekkel gyógyuló mellékhatások kockázatával jár.

A bizottság úgy ítélte meg, hogy az arzén-trioxid szisztémás expozíciójából fakadó genotoxikus, rákkeltő és reprotoxikus hatásokkal kapcsolatos potenciál az arzén-trioxid paszta fogászati felhasználásából származó szisztémás expozíció mértékére vonatkozó ismeretek hiányával párosulva nem elfogadható. A bizottság álláspontja ezenfelül az, hogy a szöveti elhalás kockázatát nem lehet kizárni, még a gondos fogászati gyakorlat körülményei és az alkalmazási előírást illetően javasolt ajánlások mellett sem.

Az egyeztetések során mérlegelték a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt kockázatminimalizáló intézkedéseket, például a terméktájékoztató módosításait (alkalmazás korlátozása, a gyermekek körében, valamint terhesség és szoptatás során végzett alkalmazásra vonatkozó ellenjavallatok beillesztése), a tájékoztató anyagokat, és a forgalomba hozatal utáni biztonsági vizsgálatot (PASS). A CHMP álláspontja az, hogy ezekkel a kockázatminimalizáló intézkedésekkel nem lehetne megfelelően csökkenteni a szóban forgó termékekhez társuló kockázatokat.

A rendelkezésre álló hatásossági adatok felülvizsgálata (beleértve a kezdeti forgalomba hozatali engedély kiadása óta hozzáférhetővé vált adatokat is) a jóváhagyott javallatban a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek korlátozott hatásosságát igazolta, ami nem jelent bizonyított előnyt a betegek számára, különösen a terápiás stratégia jelenlegi keretei között, amelynek terén a fogbél devitalizálására és érzéstelenítésre alkalmazott technikákkal kapcsolatos ismeretek számottevő fejlődésen mentek keresztül, és biztonságosabb megoldások állnak rendelkezésre.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai megerősítették, hogy az összes rendelkezésre álló adatot benyújtották, és semmilyen további adattal nem tudnak szolgálni a helyi érzéstelenítés terén a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek klinikai előnyének igazolására. A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak álláspontját.

A CHMP végezetül megállapította, hogy az arzén-trioxid *„embereket érő rákkeltő hatására vonatkozó elegendő bizonyíték”* elismerésével kapcsolatos jelenlegi nemzetközi egyetértés és az ivóvíz arzén-trioxid-tartalmára vonatkozó szigorú korlátok a továbbiakban nem teszik lehetővé az arzén-trioxid szerepeltetését a gyógyászati termékek között.

A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja a *„fogbél fájdalommentes helyi devitalizációja”* javallatban nem kedvező.

A CHMP ezért az I. mellékletben említett gyógyszerekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek visszavonását javasolta.

## **Előny-kockázat profil**

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek a rákkeltő hatás és szöveti elhalás potenciális kockázatával járnak, és hatásosságuk az engedélyezett javallatukban korlátozott.

A CHMP mérlegelte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által az alkalmazási előírást és a betegtájékoztatót illetően a fenti kockázatok csökkentése érdekében javasolt intézkedéseket, és arra a következtetésre jutott, hogy ezek a kockázatminimalizáló intézkedések nem tudnák a súlyos mellékhatások kockázatát megfelelően, klinikailag elfogadható szintre csökkenteni.

A CHMP ezért azt a következtetést vonta le, hogy az arzén-trioxidot tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja nem kedvező.

## **A helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyei visszavonásának indokolása**

Mivel:

- A CHMP a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek (lásd az I. mellékletet) tekintetében megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást.
- A CHMP a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek vonatkozásában rendelkezésre álló összes adatot mérlegelte azok genotoxicitásával és rákkeltő hatásuk kockázatával kapcsolatban. Ennek körébe tartoztak a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak válaszai, a tagállamok rendelkezésére álló adatok, valamint a közzétett szakirodalom, amely az eredeti forgalomba hozatali engedélyek kiadása óta vált hozzáférhetővé.
- A CHMP mérlegelte az arzén-trioxid genotoxikus hatását, valamint azt, hogy alkalmazásához a rákkeltő hatás és súlyos mellékhatások, például az esetenként visszamaradó tünetekhez vezető szöveti elhalás kockázata társul.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által javasolt, további kockázatminimalizáló intézkedések nem tudnák a rákkeltő hatás és a súlyos mellékhatások kockázatát megfelelően, klinikailag elfogadható szintre csökkenteni.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy a rendelkezésre álló hatásossági adatok – beleértve a Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek kezdeti forgalomba hozatali engedélyeinek kiadása óta az engedélyezett javallat terén hozzáférhetővé vált adatokat is – korlátozottak.
- A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjainak azon álláspontját, hogy minden rendelkezésre álló adatot benyújtottak, és nincs lehetőség további adatokat közölni a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek klinikai előnyének igazolására a fogból fájdalommentes helyi devitalizálása terén.
- A CHMP ezért a rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve azt a következtetést vonta le, hogy a fogból fájdalommentes helyi devitalizálása céljából helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek alkalmazásával összefüggő genotoxikus hatás, valamint a rákkeltő hatás és a szöveti elhalás kockázata meghaladja a korlátozott előnyöket.

A CHMP következőképpen arra a megállapításra jutott, hogy a helyileg alkalmazandó Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical és más kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja nem kedvező.

A 2001/83/EK irányelv 32. cikkével összhangban, a CHMP a 2001/83/EK irányelv 116. cikkének megfelelően az I. mellékletben említett összes gyógyszer forgalomba hozatali engedélyének

visszavonását javasolja.