

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas panaikinti rinkodaros leidimus

Mokslinės išvados

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiškai vartojamų preparatų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiškai vartojami preparatai skirti beskausmei vietinei danties pulpos audinio devitalizacijai. Šių preparatų sudėtyje yra arseno anhidrido (arseno trioksido), kuris naudojamas pulpos kauterizacijai (danties pulpos nekrozei sukelti).

Rinkodaros leidimo turėtojai („Septodont“ ir „A.T.O. Zizine“) atliko literatūros peržiūrą, kuri atskleidė su arseno trioksido vartojimu susijusio genotoksiškumo galimybę. Tuo pat metu rinkodaros leidimo turėtojas atliko naujus genotoksiškumo tyrimus (*Ames* testą ir mikrobranduolių *in vitro* bandymą) su Caustinerf arsenical dantų pastos ekstraktais, ir teigiami buvo tik mikrobranduolių *in vitro* bandymo rezultatai.

Remdamiesi šiais teigiamais genotoksiškumą patvirtinančiais rezultatais (nustatytas klastogeniškumas), rinkodaros leidimo turėtojai informavo kompetentingas institucijas apie galimą rimtą poveikį šių preparatų naudos ir rizikos balansui.

2013 m. birželio mėn. rinkodaros leidimo turėtojas subūrė ekspertų grupę, kad ši ištirtų iškilusią riziką ir išsamiau įvertintų galimų susijusio preparato rinkodaros leidimų pakeitimų būtinybę. Ekspertų grupė priėjo prie išvados, kad šio preparato naudos ir rizikos balansas yra neigiamas.

Todėl rinkodaros leidimo turėtojai nacionalinėms kompetentingoms institucijoms, kuriose šie preparatai yra įregistruoti, pateikė paraišką dėl skubių apribojimų saugumo sumetimais, kurioje pasiūlė:

- apriboti indikaciją, numatant galimybę vartoti šiuos preparatus tik kaip antros eilės vaistus;
- Į kontraindikacijų sąrašą įtraukti vaikus, nėščiąsias ir žindančias moteris;
- atitinkamame preparato charakteristikų santraukos skyriuje nurodyti, kad negalima atmesti kancerogeniškumo rizikos galimybės ir kad yra periodonto audinių nekrozės rizika.

Prancūzijos nacionalinė kompetentinga institucija (NKI) nusprendė, kad, atsižvelgiant į pateiktus genotoksiškumo duomenis ir ekspertų grupės rekomendaciją, rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlyti preparato charakteristikų santraukos pakeitimai nėra nei priimtini, nei tinkami.

Todėl Prancūzijos NKI perdavė šį klausimą Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kad, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu, šis pateiktų savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiškai vartojamų preparatų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar šiuos rinkodaros leidimus reikėtų palikti.

2013 m. spalio 24 d. CHMP pradėjo kreipimosi procedūrą dėl Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiškai vartojamų preparatų.

Vertindamas šiuos vaistinius preparatus, CHMP apsvairstė visus turimus rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis, taip pat publikuotą literatūrą ir valstybių narių turimus duomenis.

I iklinikiniai ir klinikiniai saugumo tyrimai

Rinkodaros leidimo turėtojai pateikė išsamią visų turimų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų ir po vaistinių preparatų pateikimo rinkai surinktų duomenų apžvalgą. Buvo peržiūrėta arseno trioksido genotoksiškumo, įskaitant šios medžiagos sukliamą toksinį poveikį žmogaus vaisingumui, vaisiaus vystymuisi ir jos kancerogeniškumą, rizika.

Buvo atlikta išsami klastogeniškumo ir (arba) aneugeniškumo rizikos analizė; pripažįstama, kad kai šie reiškiniai paveikia somatines ląsteles, jie didina vėžio riziką, o kai jie paveikia lytines ląsteles – teratogeniškumo, embriotoksiškumo (spontaninių abortų) ir sumažėjusio vyrų vaisingumo riziką.

Rinkodaros leidimo turėtojai atliko *in vitro* bandymus preparato Caustinerf arsenical genotoksiškumui įvertinti ir pateikė toksikologijos eksperto atliktos išsamios arseno junginių poveikio somatinėms ląstelėms apžvalgos rezultatus. Taip pat, kadangi nebuvo atlikta nė vieno Caustinerf arsenical ir Yranicid arsenical toksinio poveikio reprodukcijai tyrimo su gyvūnais, rinkodaros leidimo turėtojai pateikė glaustą mokslinėje literatūroje pateikiamų duomenų apie neorganinio arseno poveikį reprodukcijai apžvalgą.

CHMP daro išvadą, kad arseno trioksidas:

- yra *in vitro* ir *in vivo* genotoksiškas graužikams (klastogeniškumas), todėl aktyvi arseno trioksido koncentracija nebūtų saugi;
- yra kancerogeniškas žmonėms, kaip teigia Tarptautinė vėžio mokslinių tyrimų agentūra (1 grupė);
- turi poveikį lytinėms ląstelėms ir toksiškai veikia gyvūnų ir žmonių reprodukcinę sistemą.

CHMP laikosi nuomonės, kad bendros su Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų vaistinių preparatų vartojimu siejamos vėžio, ankstyvos vaisiaus žūties ir poveikio vaisingumui rizikos galimybės negalima atmesti ir kad rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės nesuteiks galimybės išvengti poveikio žmogaus vaisingumui.

Be to, peržiūrėjus visus dokumentus, kurie buvo pateikti kartu su paraiška gauti rinkodaros leidimą, rinkodaros leidimo turėtojas atkreipė dėmesį į naują informaciją, susijusią su sisteminiu arseno pasažu, kurio galimybės negalima atmesti. Pateiktas tyrimas patvirtino, kad panaudojus arseno ant danties, organizme susidaro nedidelė, bet išmatuojama sisteminė šios medžiagos koncentracija.

Kancerogeniškumo rizika nustatoma pagal vietinį arba sisteminį arseno pasažą. CHMP nuomone, gavus informacijos apie sisteminę arseno ekspoziciją, susirūpinimas dėl galimo šių preparatų genotoksiškumo dabar yra dar didesnis.

CHMP taip pat apsvarstė rinkodaros leidimo turėtojų pateiktą užregistruotų atvejų apžvalgą, kurioje apibendrinti saugumo duomenys iš Pasaulinės saugumo duomenų bazės, taip pat publikuota literatūra ir valstybių narių turimi duomenys.

Rinkodaros leidimo turėtojai pastaruoju metu neatliko nė vieno klinikinio tyrimo su dantų pastos formos arseno trioksido preparatu.

CHMP pripažįsta, kad:

- nė vienoje klinikinės praktikos gairėse nerekomenduojama naudoti pastos formos arseno preparatų;
- buvo užregistruota daug osteonekrozės, minkštųjų audinių ir dantų nekrozės, kaulų fistulių ir dantenų spalvos pokyčio atvejų, o tai laikoma rimtu nepageidaujamu poveikiu, kurį labai sunku valdyti;
- periodonto audinių nekrozės rizika yra didelė, palyginti su kitais rimtais nepageidaujamais reiškiniais, o periodonto audinių nekrozė ir infekcinės komplikacijos vis dar laikomos labai rimtu žinomu nepageidaujamu reiškiniu, kurį sunku gydyti ir sunku kontroliuoti, nepaisant preparato charakteristikų santraukoje pateiktų rekomendacijų.

Siekdami dar labiau sumažinti kancerogeniškumo ir audinių nekrozės riziką bei reaguodami į CHMP iškeltus dar neišspręstus klausimus, rinkodaros leidimo turėtojai siūlo šias papildomas rizikos mažinimo priemones:

- iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 ir 5.3 skyriuose pateikiamą informaciją apie preparatą:
 - apriboti indikaciją, numatant galimybę šį preparatą naudoti tik kaip paskutinės eilės vaistą, t. y. tais atvejais, kai ES pacientams neįmanoma arba negalima atlikti neįtautos;

- nurodyti, kad šio preparato negalima naudoti gydant vaikus, nėščiąsias ir žindančias moteris;
- tvirčiau pagrįsti peržiūrėtą indikaciją ir vietines sąlygas, reikalavimą užsandarinti apdorotą ertmę siekiant kuo labiau sumažinti tiesioginio medžiagos nutekėjimo ir arseno pasklidimo galimybę, taip pat reikalavimą sutrumpinti danties apdorojimo šia medžiaga trukmę (preparatą laikyti ant danties 3, o ne 7 dienas), atidžiai stebėti paciento būklę ir įspėti dėl skausmo.
- išplatinti informaciją, susijusią su naudojimo instrukcija, sveikatos priežiūros specialistams (tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams ir šviečiamosios medžiagos forma);
- atlikti vaisto vartojimo tyrimą (DUS), siekiant skirtingu laiku (pvz., įgyvendinus apribotą indikaciją, praėjus 6 ir 18 mėnesių po jos įgyvendinimo) patikrinti ir patvirtinti, kad preparato indikacija suprantama tinkamai, kad žinoma apie šį nerimą keliantį saugumo klausimą ir apie preparato charakteristikų santraukoje nurodytas rizikos mažinimo priemones, t. y. indikacijos apribojimą, bei naują atsargumo priemonę, susijusią su preparato vartojimu;
- stebėti ir analizuoti užregistruojamus atvejus ir, be kita ko, parengti specialią anketą, siekiant surinkti duomenis apie preparato naudojimo indikaciją (ar jis vartotas kaip antros eilės vaistas), ertmės užsandarinimą ir danties apdorojimo preparatu trukmę.

Apsvarstęs turimus duomenis ir rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlytas rizikos mažinimo priemones, CHMP laikosi nuomonės, kad osteonekrozės, minkštųjų audinių ir dantų nekrozės, kaulų fistulės ir dantenu spalvos pokyčio rizikos labai sunku išvengti ir ją labai sunku sumažinti. Net ir laikantis visų gydymo praktikos reikalavimų, nepageidaujamų nekrozinių reakcijų galimybės negalima atmesti dėl dantų anatomijos ypatumų arba atsitiktinio preparato išsiliejimo pavojaus.

Be to, CHMP laikosi nuomonės, kad pasiūlytos priemonės nekrozės rizikai sumažinti nelabai skiriasi nuo dabartinių rekomendacijų ir bendrų žinių apie šio preparato naudojimo sąlygas ir kad nepaisant dabartinių priemonių veiksmingumo, jomis nepavyktų sumažinti su šiais preparatais siejamos rizikos.

Dėl vaisto vartojimo tyrimo (DUS), kurį rinkodaros leidimo turėtojai pasiūlė atlikti, CHMP laikosi nuomonės, kad, moraliniu požiūriu, gydyti pacientus naudojant arseno trioksida, kuris, remiantis ekspertų grupės išvadomis, kelia genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcinei sistemai ir kancerogeniškumo riziką, būtų nepriimtina.

Galiausiai, dėl danties apdorojimo minėtu preparatu trukmės sumažinimo nuo 7 iki 3 dienų, CHMP mano, kad šios priemonės nepriimtinos, nes pusė periodonto audinių nekrozės atveju, apie kuriuos buvo pranešta po preparatų pateikimo rinkai, nustatyta per pirmas 3 dienas po procedūros.

CHMP laikosi nuomonės, kad ši rizika nepriimtina, atsižvelgiant į nustatytą preparato naudą ir esamas saugesnes alternatyvas.

Veiksmingumas

Šio preparato veiksmingumas yra pagrįstas pirmiau minėtu vienu nedideliu perspektyviniu, nepalyginamuoju 1969 m. tyrimu, kurį atlikus buvo apskaičiuota, kad beskausmės danties pulpos audinio devitalizacijos veiksmingumas optimaliomis naudojimo sąlygomis siekia 88 proc.

CHMP atkreipia dėmesį į tai, kad:

- preparatas buvo labai veiksmingas ir tais atvejais, kai nebuvo galimybės uždėti preparatą tiesiai ant pulpos;
- užregistruota keletas nepageidaujamų reakcijų į vaistą atveju, kai vaistas buvo nepakankamai veiksmingas.

Dėl tyrimo modelio ypatumų ir nedidelio tyrime dalyvavusių tiriamųjų skaičiaus nebuvo galimybės

patikimai įvertinti preparato veiksmingumą, t. y. palyginti jį su dabartinėmis standartinėmis gydymo priemonėmis. Be to, dėl saugumo vertinimo, CHMP atkreipė dėmesį, jog šis trumpas tyrimas nepatvirtina, kad jo metu arsenas nenutekėjo, pacientams nesusidarė granuliuotos ir nesumažėjo kaulo tankis.

Galiausiai, CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad naudoti dantų pastos formos arseno preparatus klinikinėje praktikoje nerekomenduojama nė vienose nacionalinėse, Europos ar tarptautinėse gairėse. Šiuo tikslu gali būti taikomi kiti metodai (pvz., atliekama kelių rūšių vietinė (regioninė) nejautra, bendra nejautra, naudojamos inhaliacinės dujos).

Bendroji išvada

Apsvarstęs visus turimus rinkodaros leidimo turėtojų raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų, literatūroje publikuotus ir po preparatų pateikimo rinkai surinktus duomenis apie Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamus preparatus, komitetas laikėsi nuomonės, kad Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų vartojimas susijęs su kancerogeniškumo ir rimtų nepageidaujamų nekrozių reakcija, kurios tam tikrais atvejais gali turėti pasekmių paciento sveikatai, rizika.

Komitetas laikėsi nuomonės, kad arseno trioksido sisteminės ekspozicijos sukkelto genotoksiškumo ir kancerogeniškumo bei toksinio poveikio reprodukcinei sistemai galimybė ir tai, kad trūksta žinių apie sisteminės arseno trioksido ekspozicijos, panaudojus arseno trioksido pastos ant danties, apimtį, yra nepriimtina. Be to, komiteto nuomone, audinių nekrozės galimybės negalima atmesti net jei atidžiai laikomasi stomatologijos praktikos reikalavimų ir paisoma preparato charakteristikų santraukoje pasiūlytų rekomendacijų.

Diskusijų metu buvo aptartos rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytos rizikos mažinimo priemonės, kaip antai preparato informacinių dokumentų pakeitimai (vartojimo apribojimas, vaikų, nėščiųjų ir žindančių moterų įtraukimas į kontraindikacijų sąrašą), informacinė medžiaga ir poregistracinis vaisto saugumo tyrimas. CHMP laikosi nuomonės, kad šių rizikos mažinimo priemonių nepakaktų siekiant tinkamai sumažinti su šiais preparatais susijusią riziką.

Peržiūrėjus turimus veiksmingumo duomenis (įskaitant duomenis, kurie gauti po pirminio rinkodaros leidimo suteikimo), nustatyta, kad pagal patvirtintą indikaciją naudojamų Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų veiksmingumas yra nedidelis, o tai nėra naudinga pacientams, ypač vertinant dabartines su terapijos strategija susijusias aplinkybes, t. y. į tai, kad šiuo metu apie pulpos audinio devitalizacijos ir nejautos metodus žinoma daug daugiau ir yra saugesnių priemonių, kurias galima naudoti šiuo tikslu.

Rinkodaros leidimo turėtojai patvirtino, kad buvo pateikti visi turimi duomenys ir kad jie negalės pateikti daugiau duomenų, kuriais būtų galima įrodyti Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų klinikinę naudą. CHMP atsižvelgė į rinkodaros leidimo turėtojo poziciją.

Galiausiai, CHMP atkreipė dėmesį, jog atsižvelgiant į esamą tarptautinį konsensumą dėl *pakankamų* arseno trioksido *kancerogeninio poveikio žmonėms įrodymų* pripažinimo ir į griežtus geriamajam vandeniui keliamus reikalavimus dėl taršos arseno trioksidu, naudoti arseno trioksidą kaip medicininį instrumentą nebegalima.

Dėl šių priežasčių CHMP priėjo prie išvados, kad pagal indikaciją „beskausmė vietinė danties pulpos devitalizacija“ naudojamų Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų naudos ir rizikos balansas nėra teigiamas.

Todėl CHMP rekomendavo panaikinti I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimus.

Naudos ir rizikos santykis

CHMP laikėsi nuomonės, kad Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojami preparatai yra susiję su galima kancerogeniškumo ir audinių nekrozės rizika, o vartojami pagal patvirtintą indikaciją, yra ne itin veiksmingi.

CHMP apsvaustė rinkodaros leidimo turėtojų pasiūlytus preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimus šiai rizikai sumažinti ir priėjo prie išvados, kad šių rizikos mažinimo priemonių nepakaktų siekiant tinkamai sumažinti rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką iki kliniškai priimtino lygio.

Todėl CHMP priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra arseno trioksido, naudos ir rizikos balansas nėra teigiamas.

Pagrindas panaikinti Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų rinkodaros leidimus

Kadangi

- CHMP apsvaustė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų (žr. I priedą);
- CHMP apsvaustė visus turimus Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų duomenis, susijusius su jų genotoksiškumu ir kancerogeniškumo rizika, įskaitant rinkodaros leidimų turėtojų pateiktus atsakymus, valstybių narių turimus duomenis ir publikuotą literatūrą, kurie gauti po pirminių rinkodaros leidimų suteikimo;
- CHMP apsvaustė arseno trioksido genotoksiškumą ir tai, kad jo vartojimas siejamas su galima kancerogeniškumo ir rimtų nepageidaujamų reakcijų, kaip antai audinių nekrozės, kuri tam tikrais atvejais gali turėti pasekmių paciento sveikatai, rizika;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad rinkodaros leidimo turėtojo pasiūlytų papildomų rizikos mažinimo priemonių nepakaktų siekiant tinkamai sumažinti kancerogeniškumo ir rimtų nepageidaujamų reakcijų riziką iki kliniškai priimtino lygio;
- CHMP laikėsi nuomonės, kad turimų veiksmingumo duomenų, įskaitant duomenis, kurių gauta po pirminių Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir kitų susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų rinkodaros leidimų suteikimo, yra nedaug;
- CHMP atsižvelgė į rinkodaros leidimo turėtojo nuomonę, kad buvo pateikti visi turimi duomenys ir kad nebuvo galimybės pateikti papildomų duomenų, kuriais būtų galima įrodyti beskausmei vietinei danties pulpos audinio devitalizacijai Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų klinikinę naudą;
- todėl atsižvelgdamas į turimus duomenis, CHMP priėjo prie išvados, kad genotoksiškumas ir kancerogeniškumo ir audinių nekrozės rizika, susijusi su Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų vartojimu atliekant beskausmę vietinę danties pulpos audinio devitalizaciją yra svarbesni už jų teikiamą nedidelę naudą;

dėl šių priežasčių CHMP priėjo prie išvados, kad Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical ir susijusių pavadinimų vietiška vartojamų preparatų naudos ir rizikos balansas nėra teigiamas.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 32 straipsniu, CHMP rekomenduoja remiantis Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsniu panaikinti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimus.