

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik (zie bijlage I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik zijn geïndiceerd voor de pijnloze topische devitalisatie van de pulpa dentis. Deze middelen bevatten arsenigzuur-anhydride (arseentrioxide) dat wordt gebruikt voor de cauterisatie van de pulpa (necrose van de tandpulpa).

Er werd een literatuuronderzoek uitgevoerd door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen (Septodont en A.T.O. Zizine) dat wees op een genotoxisch potentieel in verband met het gebruik van arseentrioxide. Parallel hieraan voerden de vergunninghouders nieuwe genotoxiciteitstests (Ames-test en in vitro micronuleustest) uit met tandpasta-extracten van Caustinerf arsenical en de resultaten waren alleen positief in de in vitro micronuleustest.

Op basis van deze positieve genotoxiciteitsresultaten (clastogeniciteit) lieten de vergunninghouders de bevoegde instanties weten dat er sprake is van een potentieel ernstig effect op de baten/risicoverhouding van de middelen.

In juni 2013 stelden de vergunninghouders een expertpanel in om de risico's vast te stellen en verder te bepalen of potentiële wijzigingen in de handelsvergunningen van het desbetreffende middel noodzakelijk zijn. Het expertpanel concludeerde dat de baten/risicoverhouding van het middel negatief was.

De vergunninghouders dienden derhalve een aanvraag voor een USR in bij de nationale bevoegde instanties in de lidstaten waar de producten goedgekeurd zijn, waarin werd voorgesteld:

- de indicatie te beperken tot tweedelijnsgebruik;
- een contra-indicatie in te voeren voor kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven;
- er in de relevante rubriek van de SPC op te wijzen dat het risico op carcinogeniciteit niet kan worden uitgesloten en dat er een risico op necrose van periodontale weefsels bestaat.

De Franse nationale bevoegde instantie (NBI) was van oordeel dat de door de vergunninghouders voorgestelde wijzigingen in de SPC noch aanvaardbaar noch passend waren gezien de overgelegde genotoxiciteitsgegevens en de aanbeveling van het expertpanel.

De Franse NBI verwees de zaak derhalve naar het CHMP met het verzoek om krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunningen voor Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, of ingetrokken.

Op 24 oktober 2013 startte het CHMP een verwijzingsprocedure voor Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik.

Het CHMP heeft bij zijn beoordeling rekening gehouden met alle beschikbare gegevens die door de vergunninghouders werden ingediend alsook met de gepubliceerde literatuur en gegevens die de lidstaten tot hun beschikking hadden.

Preklinische en klinische veiligheid

De vergunninghouders overlegden een uitgebreid overzicht van alle beschikbare gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken en ervaring na het in de handel brengen. Het risico op genotoxiciteit waaronder de vruchtbaarheid bij de mens, de ontwikkeling van de foetus en carcinogeniciteit geïnduceerd door arseentrioxide werd beoordeeld.

Er werd een gedetailleerde analyse uitgevoerd van de risico's op clastogeniciteit en/of aneugeniciteit,

aangezien deze worden erkend als een risicofactor voor kanker wanneer ze in van invloed zijn op somatische cellen, en teratogeniciteit, embryo-toxiciteit/spontane abortussen en verminderde mannelijke vruchtbaarheid, wanneer ze van invloed zijn op kiemcellen.

De vergunninghouders voerden in-vitrotesten uit om de genotoxiciteit van het middel Caustinerf arsenical te bepalen en overlegde de resultaten van een uitgebreid onderzoek naar de invloed van arseenverbindingen op somatische cellen uitgevoerd door een deskundige op het gebied van toxicologie. Aangezien er geen reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren werden uitgevoerd met Caustinerf arsenical of Yranicid arsenical, overlegden de vergunninghouders ook een beknopt overzicht van beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de effecten van anorganisch arseen op de reproductie.

Het CHMP concludeert dat arseentrioxide:

- in vitro en in vivo genotoxisch is bij knaagdieren (clastogeniciteit), waardoor veilig gebruik van een hoeveelheid arseentrioxide die voldoende is om actieve concentraties te bereiken, niet mogelijk is;
- carcinogeen is bij de mens, zoals aangegeven door het IARC (groep 1);
- van invloed is op kiemcellen en reprotoxisch is bij mens en dier.

Het CHMP is van mening dat het algehele risico op kanker, foetaal verlies en het effect op de vruchtbaarheid die in verband gebracht worden met het gebruik van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en andere geneesmiddelen, niet kan worden uitgesloten en dat de door de vergunninghouders voorgestelde risicobeperkende maatregelen het effect op de vruchtbaarheid bij de mens niet kan voorkomen.

Na beoordeling van het hele dossier ter ondersteuning van de handelsvergunning vestigden de vergunninghouders bovendien de aandacht op nieuwe informatie met betrekking tot de systemische passage van arseen, die niet kan worden uitgesloten. Het overgelegde onderzoek wees op een lage maar meetbare systemische concentratie arseen na dentaal gebruik. Het risico op carcinogeniciteit wordt vastgesteld op basis van de lokale of systemische passage van arseen. Het CHMP is van mening dat de gemelde systemische blootstelling de eerdere bezorgdheid over de potentiële genotoxiciteit van de middelen versterkt.

Het CHMP heeft ook gekeken naar het door de vergunninghouders ingediende overzicht van gemelde gevallen dat veiligheidsgegevens bevat uit een wereldwijde veiligheidsdatabase alsook gepubliceerde literatuur en gegevens die de lidstaten tot hun beschikking hadden.

De vergunninghouders hebben recentelijk geen klinische proef met arseentrioxide in tandpasta uitgevoerd.

Het CHMP erkent dat:

- er geen richtsnoer bestaat dat het gebruik van arseenhoudende tandpasta in de klinische praktijk ondersteunt;
- er veel meldingen gedaan zijn van gevallen van osteonecrose, necrose van de weke delen en de tanden, botfistels en verkleuring van het tandvlees, die beschouwd worden als ernstige bijwerkingen die zeer moeilijk te behandelen zijn;
- het risico op necrose van periodontale weefsels ten opzichte van de andere ernstige bijwerkingen groot is en dat de necrose van periodontale weefsels samen met complicaties door infecties een bekende zeer ernstige bijwerking blijft die ondanks de aanbevelingen in de SPC moeilijk te behandelen en onder controle te houden is.

Met het oog op de risico's op carcinogeniciteit en weefselnecrose en als reactie op de door het CHMP genoemde onopgeloste problemen stellen de vergunninghouders de volgende aanvullende risicobeperkende maatregelen voor:

- wijzigingen in de productinformatie in de rubrieken 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 en 5.3 van de SPC:
 - beperking van de indicatie tot laatstelijnsbehandeling, d.w.z. in gevallen waarbij geen anesthesietechnieken beschikbaar zijn of kunnen worden toegepast bij patiënten in de EU;
 - contra-indicatie van het gebruik van de middelen bij kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven;
 - versterking van de herziene indicatie en lokale voorwaarden, verzegeling van de behandelde caviteit om de kans op directe lekkage van het materiaal en diffusie van het arseen tot een minimum te beperken, verlaging van de blootstelling (van zeven dagen naar drie dagen) in combinatie met nauwkeurige controle en waarschuwing bij het optreden van pijn;
- communicatie gericht aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg met instructies voor gebruik (via een brief en voorlichtingsmateriaal);
- een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing (DUS) om inzicht te krijgen in het begrip van de indicatie, het besef van het veiligheidsrisico, de risicobeperkende maatregelen in de SPC in termen van indicatiebeperking, de nieuwe waarschuwing met betrekking tot het gebruik van het middel op verschillende momenten (bijv. op het moment dat de beperkte indicatie geïmplementeerd wordt/ zes maanden na de implementatie/ 18 maanden na de implementatie);
- de controle en analyse van gemelde gevallen waaronder een specifieke vragenlijst om bewijs ter ondersteuning van de indicatie van het middel te verzamelen (gebruik in tweede instantie), verzegeling van de caviteit en de duur van de toepassing.

Na bestudering van de beschikbare gegevens en de door de vergunninghouders voorgestelde risicobeperkende maatregelen is het CHMP van mening dat het risico op osteonecrose, necrose van de weke delen en de tanden, botfistels en verkleuring van het tandvlees zeer moeilijk te vermijden of tot een minimum te beperken is. Zelfs wanneer sprake is van beste praktijken, kunnen de necrotische bijwerkingen niet worden uitgesloten vanwege de specifieke kenmerken van de gebitsanatomie of onopzettelijk morsen.

Bovendien is het CHMP van mening dat de maatregelen die zijn voorgesteld om het risico op necrose te verminderen niet zo veel verschillen van de huidige aanbevelingen en wat algemeen bekend is over de gebruiksvoorwaarden van het middel, hoewel de effectiviteit van de huidige maatregelen niet zou leiden tot een vermindering van het risico in verband met deze middelen.

Met betrekking tot het voorgestelde DUS is het CHMP van mening dat het niet ethisch aanvaardbaar zou zijn patiënten bloot te stellen aan arseentrioxide nadat een expertpanel heeft geconcludeerd dat genotoxische, reprotoxische en carcinogene risico's zijn aangetoond.

Ten slotte acht het CHMP de maatregel om de blootstelling te verlagen van zeven dagen tot drie dagen niet aanvaardbaar aangezien de helft van de gevallen van periodontale necrose die werden gemeld na het in de handel brengen optrad binnen drie dagen.

Het CHMP is van oordeel dat dit risico onaanvaardbaar is rekening houdend met het geschatte voordeel van het middel en de bestaande veiliger alternatieven.

Werkzaamheid

De werkzaamheid van het middel is gebaseerd op het bovengenoemde kleine monocentrische prospectieve niet-vergelijkende onderzoek uit 1969, waarin de werkzaamheid bij pijnloze devitalisatie van de pulpa onder optimale gebruiksomstandigheden werd geschat op 88%.

Het CHMP merkt op dat:

- de werkzaamheid ook hoog was in gevallen waarbij het niet mogelijk was het middel rechtstreeks in aanraking te brengen met de pulpa;
- bij een aantal bijwerkingen onvoldoende effect werd gemeld.

Door de onderzoeksopzet en het kleine aantal proefpersonen dat erbij betrokken was, was een betrouwbare beoordeling van de werkzaamheid waarbij een vergelijking gemaakt wordt met de huidige standaardbehandeling, niet mogelijk. Met betrekking tot de veiligheidsbeoordeling merkte het CHMP daarnaast op dat dit kortdurende onderzoek het uitblijven van lekkage van arseen, granulomen of een afname van de botdichtheid niet bevestigt.

Ten slotte merkte het CHMP op dat er geen nationaal, Europees en internationaal richtsnoer bestaat dat het gebruik van arseenhoudende tandpasta in de klinische praktijk ondersteunt. Mogelijk zijn alternatieve technieken (zoals verschillende soorten lokale/regionale anesthetica, algehele anesthesie, inhalatiegas) beschikbaar.

Algehele conclusie

Na bestudering van alle beschikbare gegevens uit preklinische en klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur en ervaring na het in de handel brengen over Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik die door de vergunninghouders schriftelijk en in een mondelinge toelichting zijn verstrekt, was het CHMP van oordeel dat het gebruik van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik in verband gebracht wordt met risico's op carcinogeniciteit en ernstige necrotische bijwerkingen, soms met nasleep.

Het CHMP was van oordeel dat het potentieel voor genotoxische, carcinogene en reprotoxische effecten van de systemische blootstelling aan arseentrioxide in combinatie met het gebrek aan kennis over de mate van systemische blootstelling bij dentaal gebruik van de arseentrioxidepasta niet aanvaardbaar is. Bovendien is het CHMP van mening dat het risico op weefselnecrose zelfs indien sprake is van een zorgvuldige dentale praktijk en de voorgestelde aanbevelingen in de SPC, niet kan worden uitgesloten.

Tijdens de besprekingen werden door de vergunninghouders voorgestelde risicobeperkende maatregelen, zoals wijzigingen in de productinformatie (beperking met betrekking tot het gebruik, toevoeging van contra-indicaties voor pediatrische patiënten, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven), communicatiemateriaal en een PASS overwogen. Het CHMP is van mening dat met deze risicobeperkende maatregelen de risico's niet afdoende kunnen worden verlaagd.

Uit de bestudering van de beschikbare werkzaamheidsgegevens (met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste handelsvergunning werd verleend) bleek een beperkte werkzaamheid van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik voor de indicatie waarvoor het middel werd goedgekeurd, en dit vertaalt zich niet in bewijs voor een voordeel voor patiënten, met name in de huidige context van de therapeutische strategie waar de verworven kennis op het gebied van de devitalisatie van de pulpa en analgetische technieken aanzienlijk toegenomen is en waar veiliger opties beschikbaar zijn.

De vergunninghouders bevestigden dat alle beschikbare gegevens waren verstrekt en dat er niet meer gegevens konden worden verstrekt om het klinische voordeel van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik in lokale anesthesie aan te tonen. Het CHMP nam het standpunt van de vergunninghouders in aanmerking.

Ten slotte merkte het CHMP op dat de huidige internationale consensus voor de erkenning van *'voldoende bewijs voor de carcinogeniciteit bij de mens'* van arseentrioxide in combinatie met de strikte beperking van arseentrioxide in het drinkwater het gebruik van arseentrioxide binnen het therapeutische armamentarium niet langer ondersteunt.

Het CHMP concludeerde derhalve dat de baten/risicoverhouding van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik in de indicatie *“pijnloze topische devitalisatie van de pulpa dentis”* niet gunstig is.

Het CHMP adviseerde derhalve de handelsvergunningen voor de geneesmiddelen waarnaar wordt verwezen in bijlage I, in te trekken.

Baten/risicoverhouding

Het CHMP was van oordeel dat Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik in verband gebracht worden met potentiële risico's op carcinogeniciteit en weefselnecrose en een beperkte werkzaamheid vertonen voor de indicatie waarvoor het middel werd goedgekeurd.

Het CHMP beoordeelde de door de vergunninghouders voorgestelde wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter bedoeld om deze risico's te verminderen en concludeerde dat met deze risicobeperkende maatregelen de risico's op ernstige bijwerkingen niet afdoende kunnen worden verlaagd tot een klinisch aanvaardbaar niveau.

Het CHMP concludeerde daarom dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen die arseentrioxide bevatten, niet gunstig is.

Redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik

Overwegende dat

- het CHMP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik in acht heeft genomen (zie bijlage I);
- het CHMP het geheel aan beschikbare gegevens over Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik met betrekking tot de genotoxiciteit en het risico op carcinogeniciteit heeft beoordeeld; dit betrof onder meer de antwoorden van de vergunninghouders, gegevens die de lidstaten tot hun beschikking hadden en gepubliceerde literatuur die beschikbaar is gekomen nadat de oorspronkelijke handelsvergunningen werden verleend;
- het CHMP heeft gekeken naar de genotoxiciteit van arseentrioxide en naar het feit dat het gebruik ervan in verband gebracht wordt met een potentieel risico op carcinogeniciteit en ernstige bijwerkingen zoals weefselnecrose, soms met nasleep;
- het CHMP van oordeel is dat met de door de vergunninghouders voorgestelde aanvullende risicobeperkende maatregelen het risico op carcinogeniciteit en ernstige bijwerkingen niet afdoende kan worden verlaagd tot een klinisch aanvaardbaar niveau;
- het CHMP oordeelde dat de beschikbare werkzaamheidsgegevens, met inbegrip van gegevens die beschikbaar zijn gekomen nadat de eerste handelsvergunningen voor Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik werden verleend voor de indicatie waarvoor het middel werd goedgekeurd, beperkt waren;
- het CHMP het standpunt van de vergunninghouders in aanmerking nam dat alle beschikbare gegevens waren verstrekt en dat het niet mogelijk was aanvullende gegevens te verstrekken om het klinische voordeel van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik bij de pijnloze topische devitalisatie van de pulpa dentis aan te tonen;
- het CHMP in het licht van de beschikbare gegevens daarom concludeerde dat de beperkte voordelen niet opwegen tegen de genotoxiciteit, het risico op carcinogeniciteit en de weefselnecrose die in verband gebracht worden met het gebruik van Caustinerf arsenical, Yranicid

arsenical en verwante namen voor topisch gebruik bij de pijnloze topische devitalisatie van de pulpa dentis;

concludeerde het CHMP derhalve dat de baten/risicoverhouding van Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical en verwante namen voor topisch gebruik niet gunstig is.

In overeenstemming met artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG adviseert het CHMP derhalve de intrekking van de handelsvergunningen voor alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd uit hoofde van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG.