

## **Aneks II**

### **Wnioski naukowe i podstawy do cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu**

## **Wnioski naukowe**

### **Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego (patrz Aneks I)**

Produkty Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i inne nazwy produktów związanych do stosowania powierzchniowego są wskazane w bezbolesnej, powierzchniowej dewitalizacji miazgi zębowej. Produkty te zawierają bezwodnik kwasu arsenowego (trójtlenek arsenu), który jest stosowany w kauteryzacji miazgi (martwica miazgi zębowej).

Przegląd literatury przeprowadzony przez podmioty odpowiedzialne (firmy Septodont i A.T.O. Zizine) wykazał możliwość występowania genotoksyczności związanej ze stosowaniem trójtlenku arsenu. Jednocześnie podmiot odpowiedzialny wykonał nowe testy genotoksyczności (test Ames i test mikrojądrowy in vitro) z użyciem wyciągów pasty dentystycznej Caustinerf arsenical. Wyniki dodatnie uzyskano tylko w teście mikrojądrowym in vitro.

Na podstawie tych dodatnich wyników wskazujących na istnienie genotoksyczności (klastogenności) podmioty odpowiedzialne poinformowały właściwe organy o potencjalnie poważnym wpływie na stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych produktów.

W czerwcu 2013 r. podmiot odpowiedzialny powołał grupę ekspertów w celu określenia ryzyka i dalszej oceny potrzeby wprowadzenia ewentualnych zmian dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu omawianych produktów. Grupa ekspertów stwierdziła, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu był niekorzystny.

W związku z tym podmioty odpowiedzialne wnioskiwały do właściwych organów narodowych (krajów, w których produkty są dopuszczone do obrotu) o wprowadzenie pilnych ograniczeń ze względów bezpieczeństwa (ang. urgent safety restrictions, USR), proponując:

- ograniczenie wskazania do stosowania w leczeniu drugiej linii;
- wprowadzenie przeciwwskazań do stosowania u dzieci oraz kobiet w okresie ciąży i laktacji;
- zaznaczenie w odpowiedniej części ChPL, że nie można wykluczyć ryzyka rakotwórczości oraz że istnieje ryzyko wystąpienia martwicy tkanek przyzębia.

Właściwy organ narodowy Francji uznał, że zmiany w ChPL zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne są niedopuszczalne i nieodpowiednie, biorąc pod uwagę przedłożone dane dotyczące genotoksyczności oraz zalecenia grupy ekspertów.

W związku z powyższym zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE francuski organ narodowy zwrócił się do CHMP o wydanie opinii dotyczącej utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego.

W dniu 24 października 2013 r. CHMP wszczął procedurę arbitrażową dotyczącą produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego.

W swojej ocenie CHMP rozważył wszystkie dostępne dane przedłożone przez podmioty odpowiedzialne, jak również opublikowane piśmiennictwo i dane dostępne dla państw członkowskich.

### **Badania przedkliniczne i kliniczne dotyczące bezpieczeństwa**

Podmioty odpowiedzialne dostarczyły obszerny przegląd wszystkich dostępnych danych z badań przedklinicznych, klinicznych oraz informacji zebranych po wprowadzeniu produktów do obrotu. Dokonano oceny ryzyka wystąpienia genotoksyczności, w tym dotyczącego płodności, rozwoju płodu oraz rakotwórczości dla ludzi, w związku ze stosowaniem trójtlenku arsenu.

Przeprowadzono szczegółową analizę ryzyka wystąpienia klastogenności lub/i aneugenności, uznawanych za czynniki ryzyka wystąpienia raka z uwagi na wpływ na komórki somatyczne, oraz teratogenności, toksyczności względem zarodka/samoistnych poronień oraz zaburzeń płodności u mężczyzn z uwagi na wpływ na komórki rozrodcze.

Podmioty odpowiedzialne przeprowadziły testy in vitro w celu oceny genotoksyczności produktu Caustinerf arsenical oraz dostarczyły wyniki dokładnej oceny przeprowadzonej przez grupę ekspertów w dziedzinie toksykologii, dotyczącej wpływu związków arsenu na komórki somatyczne. Ponadto, ponieważ nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt związanego ze stosowaniem produktów Caustinerf arsenical lub Yranicid arsenical, podmioty odpowiedzialne przedstawiły krótki przegląd danych z publikacji naukowych dotyczących wpływu nieorganicznego arsenu na reprodukcję.

CHMP uznał, że trójtlenek arsenu:

- jest genotoksyczny in vitro oraz in vivo względem gryzoni (klastogenność), co nie pozwala na ustalenie bezpiecznego czynnego stężenia trójtlenku arsenu;
- jest rakotwórczy u ludzi, jak podaje Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) (grupa 1);
- ma wpływ na komórki rozrodcze i działa szkodliwie na rozrodczość u zwierząt oraz ludzi.

CHMP jest zdania, że nie można wykluczyć ogólnego ryzyka wystąpienia raka, wczesnego poronienia i wpływu na płodność, związanego ze stosowaniem produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych produktów leczniczych oraz że zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie eliminują wpływu na płodność u ludzi.

Ponadto po dokonaniu przeglądu całości dokumentacji uzasadniającej utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu podmiot odpowiedzialny podkreślił istotność nowych informacji, że nie można wykluczyć układowego przemieszczania się arsenu. Dostarczone badania wykazały niskie, ale mierzalne stężenie układowe arsenu po zastosowaniu stomatologicznym. Ryzyko rakotwórczości ustala się na podstawie miejscowego i układowego przemieszczania się arsenu. CHMP jest zdania, że zgłoszone narażenie układowe podkreśla wcześniejsze obawy dotyczące potencjalnej genotoksyczności produktów.

CHMP wziął również pod uwagę przegląd zgłoszonych przypadków przedłożony przez podmioty odpowiedzialne, zawierający dane o bezpieczeństwie z ogólnością bazy danych oraz opublikowane piśmiennictwo i dane dostępne dla państw członkowskich.

W ostatnim czasie podmioty odpowiedzialne nie przeprowadziły żadnych badań klinicznych z użyciem pasty dentystycznej z trójtlenkiem arsenu.

CHMP uznał, że:

- nie ma wytycznych w zakresie praktyki klinicznej zatwierdzających stosowanie pasty dentystycznej z arsenem;
- zgłoszono wiele przypadków martwicy kości, tkanek miękkich i martwicy zębowej, przetoki kostnej oraz odbarwienia dziąseł, co uznaje się za poważne działania niepożądane, których leczenie jest bardzo skomplikowane;
- ryzyko wystąpienia martwicy tkanek przyzębia jest wysokie w porównaniu do innych poważnych zdarzeń niepożądanych, a martwica tkanek przyzębia wraz z powikłaniami w postaci zakażeń jest bardzo poważnym rozpoznaniem działaniem niepożądanym, trudnym w leczeniu i kontrolowaniu pomimo zaleceń zawartych w ChPL.

Aby dalej odnieść się do ryzyka rakotwórczości i martwicy tkanek oraz w odpowiedzi na nierozwiązane problemy wyrażone przez CHMP, podmioty odpowiedzialne zaproponowały następujące działania służące zminimalizowaniu ryzyka:

- Wprowadzenie zmian w informacji o produkcie w punktach 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 i 5.3 ChPL dotyczących:
  - ograniczenia wskazania do stosowania w leczeniu ostatniej linii, tj. w sytuacjach, gdy techniki znieczulania są niedostępne lub niemożliwe do zastosowania u pacjentów z obszaru UE;
  - przeciwwskazania stosowania produktów u dzieci oraz kobiet w okresie ciąży i laktacji;
  - podkreślenia zmienionego wskazania i warunków lokalnych, uszczelniania leczonych ubytków w celu zminimalizowania bezpośredniego wycieku materiału i dyfuzji arsenu, zmniejszenia narażenia (3 dni zamiast 7) z dokładną kontrolą i ostrzeżeniem dotyczącym wystąpienia bólu.
- Poinformowania personelu medycznego o instrukcji stosowania (za pośrednictwem pisma do personelu medycznego oraz materiałów edukacyjnych).
- Badania nad stosowaniem leku w celu weryfikacji zrozumienia wskazania, świadomości zagrożenia związanego z bezpieczeństwem, działań służących zminimalizowaniu ryzyka zawartych w ChPL w odniesieniu do ograniczenia wskazania, nowego sposobu (w odniesieniu do środków ostrożności) stosowania produktu w różnych okresach (np. w momencie wprowadzenia ograniczonego wskazania/6 miesięcy po wprowadzeniu/18 miesięcy po wprowadzeniu).
- Monitorowania i analizy zgłoszonych przypadków, w tym specjalnego kwestionariusza do gromadzenia danych dotyczących wskazania do stosowania produktu (w leczeniu drugiej linii), uszczelniania ubytku i czasu nakładania.

Po uwzględnieniu dostępnych danych i działań służących zminimalizowaniu ryzyka zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne CHMP był zdania, że minimalizacja lub uniknięcie ryzyka wystąpienia martwicy kości, tkanek miękkich i martwicy zębowej, przetoki kostnej oraz odbarwienia dziąseł, są bardzo trudne. Nawet w przypadku najlepszych praktyk nie można wykluczyć reakcji niepożądanych związanych z martwicą z uwagi na specyfikę budowy anatomicznej uzębienia lub przypadkowe rozlanie materiału.

Dodatkowo CHMP jest zdania, że proponowane działania służące zminimalizowaniu ryzyka wystąpienia martwicy nie różnią się wiele od obecnych zaleceń i powszechnej wiedzy na temat warunków stosowania produktu oraz że nie są one w stanie zmniejszyć ryzyka związanego ze stosowaniem tych produktów.

W odniesieniu do proponowanego badania nad stosowaniem leku CHMP jest zdania, że z punktu widzenia etycznego niedopuszczalne jest narażanie pacjentów na działanie trójtlenku arsenu, w przypadku którego grupa ekspertów stwierdziła, że wykazane zostało ryzyko genotoksyczności, szkodliwego wpływu na rozrodczość i rakotwórczości.

Wreszcie, w odniesieniu do skrócenia czasu narażenia z 7 do 3 dni CHMP uznał je za niedopuszczalne, ponieważ połowa przypadków martwicy tkanek przyzębia zgłoszonych w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu miała miejsce w ciągu pierwszych 3 dni.

CHMP uznał, że to ryzyko jest niedopuszczalne, biorąc pod uwagę oszacowane korzyści produktu i istniejące inne opcje leczenia, które są bezpieczniejsze.

### **Skuteczność**

Skuteczność produktu oparto na wyżej wspomnianym małym, prospektywnym i nieporównawczym badaniu z 1969 r., w którym oszacowano skuteczność produktu w bezbolesnej dewitalizacji miazgi na 88% w optymalnych warunkach stosowania.

CHMP zauważył, że:

- skuteczność produktu była również wysoka w przypadku, gdy nie było możliwe jego umieszczenie w bezpośrednim kontakcie z miazgą zębową;

- w wielu tabelach niepożądanych działań leku zgłoszono brak takich działań.

Projekt badania i niewielka liczba osób badanych nie pozwoliły na wiarygodną ocenę skuteczności, w sposób umożliwiający porównanie z obecnie stosowaną standardową metodą leczenia. Ponadto w przypadku oceny bezpieczeństwa CHMP zauważył, że to krótkie badanie nie potwierdziło braku wycieku arsenu do tkanek przyzębia, występowania ziarniaków, czy też zmniejszenia gęstości tkanki kostnej.

W końcu CHMP zauważył, że żadne krajowe, europejskie i międzynarodowe wytyczne nie zatwierdzają stosowania w praktyce klinicznej pasty dentystycznej z arsenem. Mogą być dostępne alternatywne techniki (takie jak różne rodzaje lokalnych/regionalnych środków znieczulających, ogólne znieczulenie, gaz do inhalacji).

## **Wniosek ogólny**

Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane z badań przedklinicznych, badań klinicznych, opublikowanego piśmiennictwa oraz informacje zebrane po wprowadzeniu produktów do obrotu, dotyczące produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego, dostarczone przez podmioty odpowiedzialne na piśmie i w trakcie wyjaśnień ustnych, Komitet uznał, że stosowanie produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego wiąże się z ryzykiem rakotwórczości i poważnych reakcji niepożądanych związanych z martwicą, z występującymi niekiedy następstwami.

Komitet uznał, że potencjalne działania genotoksyczne, rakotwórcze i szkodliwy wpływ na rozrodczość związane z układowym narażeniem na trójtlenek arsenu, w połączeniu z brakiem wiedzy na temat stopnia układowego narażenia podczas stomatologicznych zastosowań pasty dentystycznej z arsenem są niedopuszczalne. Dodatkowo Komitet jest zdania, że nie można wykluczyć ryzyka wystąpienia martwicy tkanek, nawet w warunkach ostrożnej praktyki stomatologicznej i w odniesieniu do proponowanych zaleceń w ChPL.

Podczas dyskusji rozważono zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny działania służące zminimalizowaniu ryzyka, takie jak zmiany w informacji o produkcie (ograniczenia stosowania, dodanie przeciwwskazań do stosowania u dzieci oraz kobiet w okresie ciąży i laktacji), materiały informacyjne i badanie PASS. CHMP jest zdania, że te działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie będą w stanie w wystarczającym stopniu zmniejszyć ryzyka związanego ze stosowaniem tych produktów.

Przegląd dostępnych danych dotyczących skuteczności (w tym danych udostępnionych od momentu wydania pierwszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu) wykazał ograniczoną skuteczność produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego w zatwierdzonym wskazaniu, co nie przekłada się na dowody świadczące o korzyściach dla pacjentów, w szczególności w kontekście obecnej strategii leczenia, gdy wiedza zdobyta na temat technik dewitalizacji miazgi i analgezji jest znacznie szersza oraz gdy dostępne są bezpieczniejsze opcje leczenia.

Podmioty odpowiedzialne potwierdziły, że wszystkie dostępne dane zostały przedłożone i nie ma możliwości przedstawienia dalszych danych w celu wykazania korzyści klinicznej ze stosowania produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego w znieczuleniu miejscowym. Stanowisko podmiotu odpowiedzialnego zostało wzięte pod uwagę przez CHMP.

W końcu CHMP zauważył, że obowiązujący międzynarodowy standard rozpoznawania „wystarczających dowodów na istnienie rakotwórczości u ludzi” w związku ze stosowaniem trójtlenku arsenu oraz bezwzględnych ograniczeń dotyczących zawartości trójtlenku arsenu w wodzie pitnej nie dostarcza uzasadnienia jego stosowania wśród wachlarza terapeutycznego.

CHMP uznał więc, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego we wskazaniu

*„bezbolesna, powierzchniowa dewitalizacja miazgi zębowej” jest niekorzystny.*

Dlatego CHMP zalecił cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I.

### **Stosunek korzyści do ryzyka**

CHMP uznał, że stosowanie produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego wiąże się z potencjalnym ryzykiem rakotwórczości i martwicy tkanek oraz że wykazano ograniczoną skuteczność tych produktów w zatwierdzonym wskazaniu.

CHMP rozważył zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne zmiany w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta w celu zmniejszenia ryzyka i stwierdził, że te działania służące zminimalizowaniu ryzyka nie będą w stanie w wystarczający sposób zmniejszyć ryzyka wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych na poziomie dopuszczalnym klinicznie.

W związku z tym CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających trójtlenek arsenu jest niekorzystny.

### **Podstawy do cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego**

Zważywszy, że

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, dotyczącą produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego (patrz Aneks I);
- CHMP rozważył całość dostępnych danych dotyczących produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego w odniesieniu do ich genotoksyczności oraz ryzyka rakotwórczości. Dane obejmowały odpowiedzi podmiotów odpowiedzialnych, dane dostępne dla państw członkowskich i opublikowane piśmiennictwo, które zostały udostępnione po wydaniu pierwszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu;
- CHMP stwierdził genotoksyczność trójtlenku arsenu oraz fakt, że jego stosowanie jest związane z potencjalnym ryzykiem rakotwórczości i występowania poważnych reakcji niepożądanych, takich jak martwica tkanek oraz jej ewentualne następstwa;
- CHMP uznał, że dodatkowe działania służące zminimalizowaniu ryzyka zaproponowane przez podmioty odpowiedzialne nie byłyby w stanie w wystarczający sposób zmniejszyć ryzyka rakotwórczości i wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych na poziomie dopuszczalnym klinicznie;
- CHMP uznał, że dostępne dane dotyczące skuteczności, w tym dane udostępnione od momentu wydania pierwszych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego w zatwierdzonych wskazaniach do stosowania były ograniczone;
- CHMP wziął pod uwagę stanowisko podmiotu odpowiedzialnego, że wszystkie dostępne dane zostały przedłożone i nie ma możliwości przedstawienia dalszych danych w celu wykazania korzyści klinicznej wynikającej ze stosowania produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego w bezbolesnej, powierzchniowej dewitalizacji miazgi zębowej.
- W związku z tym w oparciu o dostępne dane CHMP stwierdził, że genotoksyczność, ryzyko rakotwórczości oraz martwicy tkanek związane ze stosowaniem produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego

przewyższają ograniczone korzyści ich stosowania w zabiegach bezbolesnej, powierzchniowej dewitalizacji miazgi zębowej.

W rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical i innych nazw produktów związanych do stosowania powierzchniowego jest niekorzystny.

W związku z tym zgodnie z art. 32 dyrektywy 2001/83/WE CHMP zaleca cofnięcie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I, zgodnie z art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.