

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para revogação das Autorizações de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica (ver Anexo I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica estão indicados na desvitalização tópica indolor da polpa dentária. Estes medicamentos contêm anidrido arsenioso (trióxido de arsénio), substância que é utilizada para a cauterização da polpa (necrose da polpa do dente).

Os titulares das Autorização de Introdução no Mercado (titulares das AIM) (Septodont e A.T.O. Zizine) realizaram uma revisão da literatura, a qual revelou um potencial de genotoxicidade relacionada com a utilização de trióxido de arsénio. Paralelamente, o titular da AIM efetuou novos ensaios de genotoxicidade (teste de Ames e ensaio de micronúcleo *in vitro*) com extratos de pastas de dentes de Caustinerf arsenical, sendo que os resultados só foram positivos no ensaio de micronúcleo *in vitro*.

Com base nestes resultados positivos da genotoxicidade (clastogenicidade), os titulares das AIM informaram as Autoridades Competentes de um potencial impacto grave no perfil benefício-risco dos medicamentos.

Em junho de 2013, o titular da AIM criou um painel de peritos destinado a caracterizar os riscos e a avaliar adicionalmente a necessidade de potenciais alterações das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento em causa. O painel de peritos conclui que o perfil benefício-risco do medicamento era negativo.

Por conseguinte, os titulares das AIM submeteram às Autoridades Nacionais Competentes um pedido de Restrição Urgente de Segurança nos locais onde os medicamentos estão autorizados, propondo:

- restringir a indicação a uma utilização de segunda linha;
- introduzir uma contraindicação em crianças, mulheres grávidas e a amamentar;
- indicar na secção relevante do RCM que não é possível excluir o risco de carcinogenicidade e que existe um risco de necrose dos tecidos periodontais.

A Autoridade Nacional Competente (ANC) de França considerou que as modificações do RCM propostas pelos titulares das AIM não eram nem aceitáveis nem adequadas, tendo em conta os dados de genotoxicidade fornecidos e a recomendação do painel de peritos.

Por conseguinte, a ANC de França remeteu a questão para o CHMP para a emissão de um parecer, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, sobre se as AIM do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Em 24 de outubro de 2013, o CHMP iniciou um procedimento de consulta para o Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica.

Na sua avaliação, o CHMP considerou todos os dados disponíveis submetidos pelos titulares das AIM, bem como a literatura publicada e os dados disponibilizados aos Estados-Membros.

## Segurança pré-clínica e clínica

Os titulares das AIM forneceram uma revisão exaustiva de todos os dados disponíveis obtidos nos estudos pré-clínicos e clínicos e na experiência pós-comercialização no mercado. Foi revisto o risco de genotoxicidade, incluindo fertilidade humana, desenvolvimento fetal e carcinogenicidade, induzido pelo trióxido de arsénio.

Foi feita uma análise detalhada dos riscos de clastogenicidade ou/e aneugenicidade, dado que são reconhecidos como um fator de risco para o cancro (quando afetam as células somáticas), e de teratogenicidade, embriotoxicidade/abortos espontâneos e fertilidade masculina reduzida (quando afetam as células germinais).

Os titulares das AIM realizaram testes *in vitro* para avaliarem a genotoxicidade do medicamento Caustinerf arsenical, e forneceram os resultados de uma revisão exaustiva realizada por um perito em toxicologia relativamente ao impacto dos compostos de arsénio nas células somáticas. Do mesmo modo, na medida em que não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em animais com o Caustinerf arsenical ou o Yranicid arsenical, os titulares das AIM forneceram uma breve revisão dos dados disponíveis na literatura científica no que se refere aos efeitos do arsénio inorgânico na reprodução.

O CHMP conclui que o trióxido de arsénio:

- é genotóxico *in vitro* e *in vivo* em roedores (clastogenicidade), não permitindo um nível seguro de uso do trióxido de arsénio para a obtenção de concentrações ativas,
- é carcinogénico nos seres humanos, conforme indicado pela IARC (Grupo 1),
- tem impacto nas células germinais e é reprotóxico nos animais e seres humanos.

O CHMP considera que não é possível excluir o risco global de cancro, perda fetal precoce e impacto na fertilidade associado à utilização do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros medicamentos, e que as medidas de minimização dos riscos propostas pelos titulares das AIM não permitirão evitar o impacto na fertilidade humana.

Além disso, após uma revisão do dossiê de suporte integral da Autorização de Introdução no Mercado, o titular da AIM colocou a tónica numa nova informação relativa à passagem sistémica de arsénio que não pode ser excluída. O estudo fornecido demonstrou a existência de um nível sistémico baixo mas mensurável de arsénio após o uso dentário. O risco de carcinogenicidade é estabelecido pela passagem local ou sistémica de arsénio. O CHMP considera que a exposição sistémica notificada agrava a preocupação inicial relativamente à potencial genotoxicidade dos medicamentos.

O CHMP teve também em conta a descrição geral dos casos notificados submetida pelos titulares das AIM, a qual compila dados de segurança derivados de uma Base de Dados de Segurança Global, bem como da literatura publicada e dados disponibilizados aos Estados-Membros.

Os titulares das AIM não realizaram recentemente qualquer ensaio clínico com trióxido de arsénio em pastas de dentes.

O CHMP reconhece que:

- nenhuma norma orientadora relativa à prática clínica aprova a utilização de pasta de dentes com arsénio,
- têm sido notificados muitos casos de osteonecrose, necrose dentária e dos tecidos moles, fistula óssea e descoloração gengival, considerados efeitos adversos graves e cujo controlo é extremamente complicado,
- o risco de necrose para os tecidos periodontais é elevado em comparação com outros acontecimentos adversos graves, e a necrose dos tecidos periodontais, juntamente com complicações infecciosas, continua a ser um efeito adverso conhecido extremamente grave e difícil de tratar e de controlar, apesar das recomendações incluídas no RCM.

Para abordar adicionalmente os riscos de carcinogenicidade e necrose tecidual, e em resposta aos problemas pendentes levantados pelo CHMP, os titulares das AIM propõem as seguintes medidas adicionais de minimização dos riscos:

- alterações na informação do medicamento nas secções 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 e 5.3 do RCM:
  - restringir a indicação à utilização de última linha, ou seja, nas situações em que as técnicas anestésicas não estão disponíveis ou não podem ser utilizadas em doentes da UE;
  - contraindicar a utilização dos medicamentos em crianças, mulheres grávidas e a amamentar;
  - reforçar a indicação revista e as condições locais, a selagem da cavidade tratada de modo a minimizar a fuga direta do material e a difusão do arsénio, a redução da exposição (3 dias ao invés de 7 dias), com acompanhamento rigoroso e aviso da ocorrência de dor;
- Comunicação aos Profissionais de Saúde relativamente às instruções de utilização (através de uma Comunicação Direta aos Médicos e Profissionais de Saúde e materiais educacionais).
- Um estudo de utilização do medicamento (DUS - *drug utilisation study*) para verificar a compreensão da indicação, a sensibilização para a preocupação de segurança, as medidas de minimização no RCM em termos de restrição da indicação e a nova utilização precavida do medicamento num momento diferente (por exemplo, quando a indicação restrita é implementada/6 meses após a implementação/18 meses após a implementação).
- A monitorização e análise de casos notificados, incluindo um questionário específico para a recolha de evidências da indicação do medicamento (utilização em segunda intenção), selagem da cavidade e a duração da aplicação.

Depois de avaliar os dados disponíveis e as medidas de minimização dos riscos propostas pelos titulares das AIM, o CHMP considera que o risco de osteonecrose, necrose dentária e dos tecidos moles, fístula óssea e descoloração gengival é altamente difícil de minimizar ou evitar. Mesmo no caso da melhor prática, não é possível excluir as reações necróticas adversas devido às especificidades da anatomia dentária ou derrame acidental.

Além disso, o CHMP considera que as medidas propostas para mitigar o risco de necrose não são muito diferentes das recomendações atuais e dos conhecimentos comuns quanto às condições de utilização do medicamento, e concluiu que a eficácia dessas medidas atuais não mitigará o risco associado a esses medicamentos.

Relativamente ao DUS proposto, o CHMP considera que não seria eticamente aceitável expor os doentes ao trióxido de arsénio, relativamente ao qual um painel de peritos concluiu terem sido demonstrados riscos genotóxicos, reprotóxicos e carcinogénicos.

Por último, quanto à redução da exposição de 7 para 3 dias, o CHMP não considera estas medidas aceitáveis, na medida em que metade dos casos de necrose periodontal notificados no período pós-comercialização no mercado ocorreu no prazo de 3 dias.

Tendo em conta o benefício estimado do medicamento e as alternativas mais seguras existentes, o CHMP considera que este risco é inaceitável.

### **Eficácia**

A eficácia do medicamento baseia-se no supramencionado estudo único, pequeno, prospetivo e não comparativo datado de 1969, que calculou que a eficácia na desvitalização indolor da polpa é de 88 % em

circunstâncias ideais de utilização.

O CHMP constata que:

- a eficácia foi também alta quando não foi possível colocar o medicamento em contacto direto com a polpa,
- uma série de RAM apontaram para a ausência de efeito.

A conceção do estudo e o número reduzido de participantes incluídos não permitiram uma avaliação fiável da eficácia que permitisse uma comparação com o tratamento padrão atual. Além disso, no caso da avaliação de segurança, o CHMP constatou que este estudo curto não confirma a ausência de fuga de arsénio, granulomas ou diminuição da densidade óssea.

Por último, o CHMP constatou que a utilização de pastas de dentes com arsénio na prática clínica não é aprovada por qualquer norma orientadora nacional, europeia e internacional. Podem existir disponíveis técnicas alternativas (como diversos tipos de anestésicos locais/regionais, anestesia geral e gás de inalação).

### **Conclusão geral**

Depois de avaliar todos os dados disponíveis de estudos pré-clínicos, estudos clínicos, literatura publicada e experiência pós-comercialização no mercado relativamente ao Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados de medicamentos contendo trióxido de arsénio para utilização tópica fornecidos pelos titulares das AIM por escrito e no decurso de uma Explicação Oral, o Comité considerou que o uso do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica está associado a riscos de carcinogenicidade e reações necróticas adversas graves, por vezes com sequelas.

O Comité concluiu que o potencial para efeitos genotóxicos, carcinogénicos e reprotóxicos da exposição sistémica ao trióxido de arsénio, associado à ausência de conhecimentos quanto à extensão da exposição sistémica derivada do uso dentário da pasta com trióxido de arsénio, não é aceitável. Além disso, o Comité considera que não é possível excluir o risco de necrose tecidual, mesmo nas condições de uma prática dentária cuidadosa e segundo as recomendações propostas no RCM.

As medidas de minimização dos riscos propostas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, tais como alterações na informação do medicamento (restrições de utilização, adição de contraindicações na população pediátrica e durante a gravidez e o aleitamento), material de comunicação e um estudo de segurança pós-autorização (PASS), foram tidas em conta durante as discussões. O CHMP considera que estas medidas de minimização dos riscos não reduziram adequadamente os riscos associados a esses medicamentos.

A revisão dos dados de eficácia disponíveis (incluindo dados que ficaram disponíveis desde a Autorização de Introdução no Mercado inicial) demonstrou a eficácia limitada do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica na indicação aprovada, o que não se traduz por evidências de um benefício para os doentes, sobretudo no contexto atual da estratégia terapêutica, em que os conhecimentos adquiridos sobre a desvitalização da polpa e as técnicas de analgesia melhoraram significativamente, e quando existem disponíveis opções mais seguras.

Os titulares das AIM confirmaram que todos os dados disponíveis foram fornecidos e que não têm capacidade para fornecer eventuais dados adicionais que demonstrem o benefício clínico do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados de medicamentos contendo trióxido de arsénio para utilização tópica na anestesia local. O CHMP teve em conta a posição do titular da AIM.

Por último, o CHMP constatou que o atual consenso internacional para o reconhecimento de «*evidências suficientes nos seres humanos da carcinogenicidade*» do trióxido de arsénio, juntamente com a rigorosa limitação do trióxido de arsénio na água de beber, deixaram de suportar a utilização do trióxido de arsénio no âmbito do arsenal terapêutico.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que o perfil benefício-risco do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica na indicação de «*desvitalização tópica indolor da polpa dentária*» não é favorável.

O CHMP recomendou, assim, a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I.

### **Perfil benefício-risco**

O CHMP considerou que o Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados de medicamentos para utilização tópica estão associados a potenciais riscos de carcinogenicidade e necrose tecidular e demonstram uma eficácia limitada na indicação aprovada.

O CHMP teve em conta as alterações propostas pelos titulares das AIM no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo para mitigar estes riscos e concluiu que essas medidas de minimização dos riscos não reduziram adequadamente os riscos de reações adversas graves para um nível clinicamente aceitável.

Por conseguinte, o CHMP concluiu que o perfil benefício-risco dos medicamentos contendo trióxido de arsénio não é favorável.

### **Fundamentos para revogação das Autorização de Introdução no Mercado do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e nomes associados para utilização tópica**

Considerando que

- o CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica (ver Anexo I),
- o CHMP teve em conta a totalidade dos dados disponíveis relativos ao Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica relativamente à sua genotoxicidade e ao risco de carcinogenicidade. Tal incluiu as respostas dos Estados-Membros, os dados disponibilizados aos Estados-Membros e a literatura publicada disponível desde as Autorizações de Introdução no Mercado iniciais,
- o CHMP teve em conta a genotoxicidade do trióxido de arsénio e que a sua utilização está associada a um potencial risco de carcinogenicidade e reações adversas graves, como necrose tecidular, por vezes com sequelas,
- o CHMP concluiu que as medidas adicionais de minimização dos riscos propostas pelos titulares da Autorizações de Introdução no Mercado não reduziram de forma adequada o risco de carcinogenicidade e reações adversas graves para um nível clinicamente aceitável,
- o CHMP concluiu que os dados de eficácia disponíveis, incluindo dados que ficaram disponíveis desde as Autorizações de Introdução no Mercado do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e outros nomes associados para utilização tópica na sua indicação aprovada, são limitados.
- o CHMP avaliou a posição do titular da AIM de que foram fornecidos todos os dados disponíveis e que não existe qualquer possibilidade de fornecer dados adicionais para demonstrarem o benefício clínico do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e nomes associados para utilização tópica na desvitalização tópica indolor da polpa dentária,
- o CHMP concluiu, por conseguinte, tendo em conta os dados disponíveis, que a genotoxicidade, o risco de carcinogenicidade e necrose tecidular associados à utilização do Caustinerf arsenical,

Yranicid arsenical e nomes associados para utilização tópica no tratamento de desvitalização tópica indolor da polpa dentária são superiores aos benefícios limitados,

o CHMP concluiu, conseqüentemente, que o perfil benefício-risco do Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e nomes associados para utilização tópica não é favorável.

Por conseguinte, de acordo com o artigo 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a revogação das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos referidos no Anexo I, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE.