

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru revocarea autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic (vezi Anexa I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic sunt indicate în devitalizarea nedureroasă a pulpei dentare prin aplicare topică. Aceste produse conțin anhidridă arsenioasă (trioxid de arsen), care se utilizează pentru cauterizarea pulpei dentare (necroza pulpei dintelui).

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (Septodont și A.T.O. Zizine) au efectuat o evaluare a datelor din literatura de specialitate, care a indicat un potențial de genotoxicitate asociată utilizării trioxidului de arsen. În paralel, deținătorul unei autorizații de punere pe piață a efectuat teste noi de genotoxicitate (testul Ames și testul micronucleilor *in vitro*) cu extracte din pasta dentară Caustinerf arsenical, iar rezultatele au fost pozitive numai în testul micronucleilor *in vitro*.

Pe baza acestui rezultat pozitiv la genotoxicitate (clastogenitate), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au informat autoritățile competente cu privire la un potențial impact grav asupra raportului beneficiu-risc al produselor.

În iunie 2013, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au înființat un grup de experți pentru a identifica riscurile și pentru a evalua, în plus, necesitatea efectuării unor modificări potențiale în autorizațiile de punere pe piață pentru produsul în cauză. Grupul experților a concluzionat că raportul beneficiu-risc al produsului este negativ.

Prin urmare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au depus o cerere pentru o procedură de restricție urgentă din motive de siguranță la autoritățile naționale competente în cadrul cărora au fost autorizate produsele, propunând:

- restricționarea indicației la utilizarea ca tratament de linia a doua;
- introducerea unei contraindicații la copii, la gravide și la femeile care alăptează;
- indicarea la punctul relevant din RCP a faptului că nu se poate exclude riscul de carcinogenitate și că există un risc de necrozare a țesuturilor periodontale.

Autoritatea națională competentă franceză a considerat că modificările din RCP-uri propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu erau nici acceptabile, nici adecvate, ținând cont de datele de genotoxicitate furnizate și de recomandarea grupului de experți.

Prin urmare, autoritatea națională competentă franceză a sesizat CHMP cu privire la această chestiune pentru a emite un aviz în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru produse de uz topic trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

La 24 octombrie 2013, CHMP a inițiat o procedură de sesizare pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic.

În cadrul evaluării sale, CHMP a analizat toate datele disponibile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și informațiile din literatura de specialitate publicată și datele aflate la dispoziția statelor membre.

Siguranța preclinică și clinică

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au furnizat o evaluare aprofundată a tuturor datelor disponibile obținute din studii preclinice, clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață. Au fost evaluate riscurile de genotoxicitate, inclusiv de afectare a fertilității, a dezvoltării fetale și de carcinogenitate la om, induse de trioxidul de arsen.

A fost prezentată o analiză detaliată a riscurilor de clastogenitate și/sau aneugenitate, deoarece acestea sunt recunoscute drept factori de risc cu potențial cancerigen atunci când au impact asupra celulelor somatice și drept factori de risc de teratogenitate, embriotoxicitate/avorturi spontane și afectarea fertilității masculine atunci când au impact asupra celulelor embrionare.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au efectuat testări *in vitro* pentru a evalua genotoxicitatea produsului Caustinerf arsenical și au furnizat rezultatele unei evaluări ample efectuate de un specialist în toxicologie cu privire la impactul compușilor care conțin arsen asupra celulelor somatice. De asemenea, întrucât nu au fost efectuate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale prin utilizarea Caustinerf arsenical sau a Yranicid arsenical, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat o evaluare succintă a datelor disponibile din literatura științifică referitoare la efectele arsenului anorganic asupra funcției de reproducere.

CHMP concluzionează că trioxidul de arsen:

- este genotoxic *in vitro* și *in vivo* la rozătoare (clastogenitate), ceea ce nu ar permite un nivel de siguranță a utilizării trioxidului de arsen în obținerea concentrațiilor de substanță activă,
- prezintă potențial cancerigen la om, astfel cum a declarat IARC (Agenția internațională pentru cercetare în domeniul cancerului) (Grupa 1),
- are un impact asupra celulelor embrionare și prezintă toxicitate asupra funcției de reproducere la animale și la om,

CHMP consideră că nu pot fi excluse riscurile generale de potențial cancerigen, de avort spontan și impact asupra fertilității, asociate cu utilizarea Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și a altor medicamente și că măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu vor permite evitarea impactului negativ asupra fertilității la om.

În plus, în urma unei evaluări a întregului dosar care susține autorizația de punere pe piață, deținătorul autorizației de punere pe piață a subliniat o informație nouă referitoare la pasajul sistemic al arsenului care nu poate fi exclus. Studiul prezentat a demonstrat prezența la nivel sistemic a unor concentrații mici de arsen, însă care sunt detectabile, după utilizarea stomatologică. Riscul de carcinogenitate este stabilit de pasajul local sau sistemic al arsenului. CHMP consideră că expunerea sistemică raportată amplifică motivele de îngrijorare formulate anterior cu privire la potențialul de genotoxicitate al produselor.

De asemenea, CHMP a analizat rezumatul cazurilor raportate prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață care compilează datele de siguranță dintr-o Bază globală de date privind siguranța, precum și din literatura de specialitate publicată și datele aflate la dispoziția statelor membre.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu au efectuat recent niciun studiu clinic cu trioxidul de arsen din pasta dentară.

CHMP recunoaște că:

- niciun ghid de practică clinică nu aprobă utilizarea pastei dentare cu arsen,

- au fost raportate numeroase cazuri de osteonecroză, necroză dentară și a țesuturilor moi, fistule osoase și decolorare gingivală, care sunt considerate efecte adverse grave și a căror gestionare terapeutică este foarte complicată.
- riscul de necrozare a țesuturilor periodontale este mare, comparativ cu celelalte evenimente adverse grave, iar necroza țesuturilor periodontale în asociere cu complicațiile infecțioase continuă să fie un efect advers cunoscut foarte grav, care se tratează greu și se controlează cu dificultate în pofida recomandărilor din RCP.

Pentru a gestiona mai bine riscurile de carcinogenitate și necroză tisulară și pentru a răspunde la aspectele importante formulate de CHMP, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață propun următoarele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor:

- modificarea informațiilor referitoare la produs de la punctele 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 și 5.3 din RCP:
 - restricționarea indicației la utilizarea ca ultimă opțiune de tratament, adică în situațiile în care tehnicile de anestezie nu sunt disponibile sau nu este posibilă utilizarea acestora la pacienții din UE;
 - contraindicarea utilizării produselor la copii, la gravide și la femeile care alăptează;
 - sublinierea indicației revizuite și a afecțiunilor locale, sigilarea cavității tratate pentru a reduce la minimum scurgerile directe de material și răspândirea arsenului, reducerea perioadei de expunere (3 zile în loc de 7 zile) împreună cu monitorizarea atentă și atenționarea cu privire la apariția durerilor;
- comunicarea către profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la instrucțiunile de utilizare (prin intermediul unei Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății și al materialelor informative);
- desfășurarea unui studiu privind utilizarea medicamentului pentru a verifica dacă indicația este înțeleasă, dacă motivele de îngrijorare privind siguranța sunt conștientizate, dacă sunt luate măsurile de reducere la minimum a riscurilor formulate în RCP referitoare la restricționarea indicației și pentru a verifica la intervale de timp diferite dacă sunt aplicate noile atenționări legate de utilizarea produsului (de exemplu, în momentul implementării indicației restricționate/la 6 luni după implementare/la 18 luni după implementare);
- monitorizarea și analiza cazurilor raportate, inclusiv un chestionar specific în care să fie colectate dovezi privind indicația produsului (utilizarea ca tratament de linia a doua), sigilarea cavității tratate și durata de aplicare.

În urma analizării datelor disponibile și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, CHMP consideră că este extrem de dificil ca riscurile de osteonecroză, necroză dentară și a țesuturilor moi, fistulă osoasă și decolorare gingivală să fie reduse la minimum sau să fie evitate. Chiar și în cazul punerii în aplicare a celei mai bune practici, apariția reacțiilor adverse de necroză nu poate fi exclusă din cauza particularităților anatomice ale dinților sau a împrăstierii accidentale a produsului.

În plus, CHMP consideră că măsurile propuse pentru reducerea riscurilor de necroză nu diferă atât de mult de recomandările actuale și de cunoștințele generale privind condițiile de utilizare a produsului și, cu toate acestea, eficacitatea acestor măsuri actuale nu ar reduce riscurile asociate cu produsele respective.

Referitor la studiul privind utilizarea medicamentelor, CHMP consideră că nu ar fi acceptabil din punct de vedere etic ca pacienții să fie expuși la trioxidul de arsen, substanță pentru care un grup de experți

a concluzionat că au fost demonstrate riscurile de genotoxicitate, toxicitate pentru reproducere și carcinogenitate.

În final, în ceea ce privește reducerea expunerii de la 7 la 3 zile, CHMP nu consideră că aceste măsuri sunt acceptabile deoarece jumătate din cazurile de necroză periodontală raportate în perioada ulterioară punerii pe piață s-au manifestat într-un interval de 3 zile.

CHMP consideră că acest risc nu este acceptabil, ținând cont de beneficiile estimate ale produsului și de alternativele existente care prezintă mai multă siguranță.

Eficacitate

Eficacitatea produsului se bazează pe singurul studiu prospectiv, non-comparativ, efectuat pe un număr mic de subiecți și care este menționat mai sus, realizat în anul 1969, care a estimat eficacitatea în devitalizarea pulpară nedureroasă la 88% în condiții optime de utilizare.

CHMP observă că:

- eficacitatea a fost, de asemenea, ridicată în cazurile în care nu a fost posibilă aplicarea produsului astfel încât să vină în contact direct cu pulpa,
- o serie de rapoarte privind reacțiile adverse la medicament au indicat lipsa efectului.

Proiectul studiului și numărul mic de subiecți înrolați nu au permis evaluarea fiabilă a eficacității în așa fel încât să se poată face o comparație cu tratamentul standard actual. În plus, pentru evaluarea siguranței, CHMP a remarcat că acest studiu de mică amploare nu confirmă absența scurgerilor de arsen, a granuloamelor sau scăderea densității osoase.

În final, CHMP a remarcat că niciun ghid național, european și internațional nu aprobă utilizarea pastei dentare cu arsen în practicile clinice. Sunt disponibile tehnici alternative care pot fi utilizate (cum ar fi câteva tipuri de anestezice locale/regionale, anestezia generală, gaz anestezic pentru inhalare).

Concluzie generală

Ca urmare a analizării tuturor datelor disponibile din studii preclinice, clinice, din literatura de specialitate publicată și din experiența ulterioară punerii pe piață a Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate ale produselor pentru uz topic care conțin arsen, date care au fost furnizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în scris și în timpul explicației orale, comitetul a considerat că utilizarea Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic este asociată cu riscuri de carcinogenitate și cu reacții adverse grave de necrozare, uneori cu sechele.

Comitetul a considerat că potențialul de apariție a efectelor genotoxice, cancerigene și de toxicitate pentru reproducere datorate expunerii sistemice la trioxidul de arsen, în asociere cu lipsa cunoștințelor privind gradul de expunere sistemică în urma utilizării stomatologice a pastei cu trioxid de arsen, nu este acceptabil. În plus, comitetul consideră că nu poate fi exclus riscul de necroză tisulară, nici măcar în condițiile de aplicare a unor practici stomatologice atente și a recomandărilor propuse din RCP.

În timpul dezbaterilor, au fost analizate măsurile de reducere la minimum a riscurilor propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, cum ar fi modificări ale informațiilor referitoare la produs (restricții de utilizare, adăugarea contraindicațiilor la copii și adolescenți și în timpul sarcinii și al alăptării), materiale pentru comunicare și un studiu de siguranță în perioada post-autorizare (PASS). CHMP consideră că aceste măsuri de reducere la minimum a riscurilor nu ar putea să reducă în mod adecvat riscurile asociate cu aceste produse.

Evaluarea datelor de eficacitate disponibile (inclusiv datele care au devenit disponibile de la obținerea autorizației inițiale de punere pe piață) a demonstrat eficacitatea limitată a Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic în indicația aprobată, care nu se traduce în dovada unui beneficiu pentru pacienți, în special în contextul actual al strategiei terapeutice, în care cunoștințele dobândite în domeniul tehnicilor de devitalizare pulpară și de utilizare a analgezicelor s-au îmbunătățit considerabil și în care sunt disponibile opțiuni mai sigure.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au confirmat că au fost furnizate toate datele disponibile și că nu vor putea să furnizeze date suplimentare pentru a demonstra beneficiul clinic al Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate ale produselor pentru uz topic care conțin arsen pentru anestezie locală. CHMP a ținut cont de poziția deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață.

În final, CHMP a remarcat că acordul internațional actual privind recunoașterea „*dovezilor suficiente de riscuri de carcinogenitate la om*” referitoare la utilizarea trioxidului de arsen, împreună cu limitarea strictă a trioxidului de arsen în apa de băut, nu mai susține utilizarea trioxidului de arsen în arsenalul terapeutic.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic în indicația „*devitalizare nedureroasă a pulpei dentare prin aplicare topică*” nu este favorabil.

Prin urmare, CHMP a recomandat revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I.

Raportul beneficiu-risc

CHMP a considerat că Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate ale produselor pentru uz topic sunt asociate cu riscuri potențiale de carcinogenitate, necroză tisulară și dovedesc o eficacitate limitată în indicația aprobată.

CHMP a analizat modificările propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață la rezumatul caracteristicilor produsului și la prospect în vederea reducerii acestor riscuri și a concluzionat că aceste măsuri de reducere la minimum a riscurilor nu ar putea să reducă în mod adecvat riscurile de apariție a reacțiilor adverse grave până la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic.

Prin urmare, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin trioxid de arsen nu este favorabil.

Motive pentru revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic

Întrucât

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic (vezi Anexa I).
- CHMP a analizat toate datele disponibile pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic în raport cu genotoxicitatea și riscul de carcinogenitate al acestora. Acestea au cuprins răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, datele aflate la dispoziția statelor membre și datele din literatura de specialitate publicată care au devenit disponibile de la obținerea autorizațiilor inițiale de punere pe piață.
- CHMP a analizat genotoxicitatea trioxidului de arsen și a considerat că utilizarea acestuia este asociată cu un potențial risc de carcinogenitate și cu reacții adverse grave, cum ar fi necroza tisulară care conduce uneori la sechele.

- CHMP a considerat că măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscurilor propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață nu ar putea reduce în mod adecvat riscurile de carcinogenitate și de apariție a reacțiilor adverse grave la un nivel acceptabil din punct de vedere clinic.
- CHMP a considerat că datele de eficacitate disponibile, inclusiv datele care au devenit disponibile de la obținerea autorizațiilor inițiale de punere pe piață pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic în indicația aprobată au fost limitate.
- CHMP a ținut cont de poziția deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, potrivit căreia au fost furnizate toate datele disponibile și nu era posibilă furnizarea unor date suplimentare care să demonstreze beneficiul clinic al Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic în devitalizarea nedureroasă a pulpei dentare prin aplicare topică.
- Prin urmare, având în vedere datele disponibile, CHMP a concluzionat că riscurile de genotoxicitate, carcinogenitate și necroză tisulară asociate utilizării Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic în tratamentul de devitalizare nedureroasă a pulpei dentare prin aplicare topică sunt mai mari decât beneficiile limitate.

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical și denumirile asociate pentru uz topic nu este favorabil.

Prin urmare, în conformitate cu articolul 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă revocarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în Anexa I, în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83/CE.