

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zrušenia povolení na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie (pozri prílohu I)

Lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie sú indikované na bezbolestnú topickú devitalizáciu zubnej drene. Tieto lieky obsahujú anhydrid arzénu (oxid arzenitý), ktorý sa používa na kauterizáciu drene (nekrózu zubnej drene).

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh (spoločnosti Septodont a A.T.O. Zizine) uskutočnili prieskum literatúry, ktorý odhalil potenciálnu genotoxicitu v súvislosti s používaním oxidu arzenitého. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh súčasne uskutočnil nové testy genotoxicity (Amesov test a test mikrojadier *in vitro*) s extraktmi dentálnej pasty Caustinerf arsenical, pričom výsledky boli pozitívne iba v teste mikrojadier *in vitro*.

Na základe týchto pozitívnych výsledkov genotoxicity (klastogenicity) držiteľ povolenia na uvedenie na trh informovali príslušné orgány o potenciálne závažnom vplyve na pomer prínosu a rizika týchto liekov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vytvoril v júni 2013 panel odborníkov, aby charakterizovali riziká a posúdili potrebu potenciálnych zmien v povoleniach na uvedenie na trh pre príslušný liek. Panel odborníkov dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre liek je negatívny.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh preto požiadal príslušné vnútroštátne orgány o USB v krajinách, kde sú tieto lieky povolené a navrhli:

- obmedziť indikáciu na použitie druhej línie,
- zaviesť kontraindikáciu u detí, gravidných a laktujúcich žien,
- uviesť v príslušnej časti súhrnu charakteristických vlastností lieku, že riziko karcinogenity sa nemôže vylúčiť a že existuje riziko nekrózy periodontálnych tkanív.

Príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku usúdil, že zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktoré navrhli držiteľ povolenia na uvedenie na trh, nie sú prijateľné ani vhodné vzhľadom na predložené údaje o genotoxicite a odporúčanie panelu odborníkov.

Príslušný vnútroštátny orgán vo Francúzsku preto predložil túto záležitosť výboru CHMP, aby vydal stanovisko podľa článku 31 smernice 2001/83/ES k tomu, či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Dňa 24. októbra 2013 výbor CHMP začal konanie o postúpení veci pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie.

Výbor CHMP vzal pri posudzovaní na vedomie všetky dostupné údaje, ktoré predložili držiteľ povolenia na uvedenie na trh, ako aj publikovanú literatúru a údaje dostupné pre členské štáty.

Predklinická a klinická bezpečnosť

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložili rozsiahly prehľad všetkých dostupných údajov z predklinických a klinických štúdií a skúsenosti po uvedení na trh. Preskúmalo sa riziko genotoxicity vrátane ľudskej fertility, fetálneho vývinu a karcinogenity indukovanej oxidom arzenitým.

Podrobná analýza rizík klastogenicity a/alebo aneugenicity, keďže sa uznávajú ako potenciálny rizikový faktor pre rakovinu, keď ovplyvňujú somatické bunky, a teratogenity, embryotoxicity/spontánnych potratov, ako aj poškodenia plodnosti mužov, keď ovplyvňujú zárodočné bunky.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uskutočnili testovanie *in vitro* na posúdenie genotoxicity lieku

Caustinerf arsenical a predložili výsledky jedného rozsiahleho výskumu o vplyve zlúčenín arzénu na somatické bunky, ktorý uskutočnil istý odborník na toxikológiu. Keďže s liekom Caustinerf arsenical alebo Yranicid arsenical sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách, držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili stručný prehľad dostupných údajov z odbornej literatúry ohľadom účinkov anorganického arzénu na reprodukciu.

Výbor CHMP dospel k záveru, že oxid arzenitý:

- je genotoxický u hlodavcov v podmienkach *in vitro* aj *in vivo* (klastogenicita), v dôsledku čoho by sa oxid arzenitý menohol používať na bezpečnej úrovni na dosiahnutie účinných koncentrácií,
- je karcinogénny u ľudí, ako uvádza IARC (skupina 1),
- má vplyv na zárodočné bunky a je reprotoxický u zvierat a ľudí.

Výbor CHMP dospel k názoru, že celkové riziko rakoviny, straty plodu v počiatocnom štádiu a vplyv na fertilitu súvisiace s používaním liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalších liekov sa nemôže vylúčiť a opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, nezabránia vplyvu na ľudskú fertilitu.

Po preskúmaní celej dokumentácie na podporu povolenia na uvedenie na trh držiteľ povolenia na uvedenie na trh zdôraznil nové informácie týkajúce sa systémového prechodu arzénu, ktorý sa nedá vylúčiť. Predložená štúdia preukázala nízku, ale merateľnú systémovú hladinu arzénu po dentálnom použití. Riziko karcinogenity je stanovené na základe lokálneho alebo systémového prechodu arzénu. Výbor CHMP dospel k názoru, že uvádzaná systémová expozícia prehlbuje skoršiu výhradu týkajúcu sa potenciálnej genotoxicity liekov.

Výbor CHMP vzal tiež na vedomie prehľad hlásených prípadov, ktorý predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh a ktorý zahŕňa bezpečnostné údaje z globálnej databázy bezpečnosti, ako aj publikovanú literatúru a údaje dostupné pre členské štáty.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh v poslednom čase neuskutočnili žiadne klinické skúšanie s oxidom arzenitým v dentálnej paste.

Výbor CHMP uznáva, že:

- žiadne usmernenie ku klinickej praxi neschvaľuje používanie dentálnej pasty obsahujúcej arzén,
- bolo hlásených veľa prípadov osteonekrózy, nekrózy mäkkých tkanív a dentálnej nekrózy, kostnej fistuly a zmeny zafarbenia ďasien, čo sa považuje za závažný nežiaduci účinok, ktorého manažment je veľmi komplikovaný,
- riziko nekrózy periodontálnych tkanív je vysoké v porovnaní s ďalšími závažnými nežiaducimi udalosťami a nekróza periodontálnych tkanív spolu s infekčnými komplikáciami je stále veľmi závažný známy nežiaduci účinok, ktorý je ťažko liečiteľný a ťažko kontrolovateľný napriek odporúčaniam v súhrne charakteristických vlastností lieku.

V rámci riešenia rizík karcinogenity a nekrózy tkanív a v rámci odpovede na nevyriešené otázky, ktoré vyslovil výbor CHMP, držiteľia povolenia na uvedenie na trh navrhli nasledujúce ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík:

- zmeny v informáciách o výrobku v častiach 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 a 5.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku:
 - obmedziť indikáciu na použitie poslednej línie, t. j. v situáciách, keď nie sú k dispozícii anestetické metódy alebo sa nemôžu použiť u pacientov v EÚ,
 - kontraindikovať použitie liekov u detí, gravidných a laktujúcich žien,
 - zdôrazniť revidovanú indikáciu a lokálne podmienky, uzavrieť liečenú dutinu na minimalizáciu priameho úniku materiálu a difúzie arzénu, znížiť expozíciu (3 dni namiesto 7 dní) spolu s pozorným sledovaním a upozornením na výskyt bolesti,

- oznámenie pokynov na použitie zdravotníckym pracovníkom (prostredníctvom listu určenému zdravotníckym pracovníkom a vzdelávacích materiálov),
- uskutočnenie štúdie o používaní lieku na overenie pochopenia indikácie, zvýšenie povedomia o výhrade týkajúcej sa bezpečnosti, opatreniach na minimalizáciu rizík v súhrne charakteristických vlastností lieku ohľadom obmedzenia indikácie, nového upozornenia v súvislosti s používaním lieku v inom čase (napr. keď je implementovaná obmedzená indikácia/6 mesiacov po implementácii/18 mesiacov po implementácii),
- monitorovanie a analyzovanie hlásených prípadov vrátane konkrétneho dotazníka na získanie dôkazov o indikácii lieku (použitie druhej línie), uzavretie dutiny a trvanie aplikácie.

Výbor CHMP vzal na vedomie dostupné údaje a opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh, pričom dospel k názoru, že riziko osteonekrózy, dentálnej nekrózy a nekrózy mäkkých tkanív, kostnej fistuly a zmeny zafarbenia ďasien je veľmi ťažké minimalizovať alebo mu zabrániť. Ani v prípade najlepšej praxe sa nemôžu vylúčiť nekrotické nežiaduce udalosti vzhľadom na špecifiká dentálnej anatómie alebo náhodný únik.

Výbor CHMP dospel tiež k názoru, že navrhnuté opatrenia na zníženie rizika nekrózy sa veľmi neodlišujú od aktuálnych odporúčaní a bežných poznatkov o podmienkach používania lieku a účinnosť týchto aktuálnych opatrení aj tak neznižuje riziko súvisiace s týmito liekmi.

Pokiaľ ide o navrhnutú štúdiu o používaní lieku, výbor CHMP dospel k názoru, že by nebolo eticky prijateľné vystaviť pacientov oxidu arzenitému, v prípade ktorého panel odborníkov dospel k záveru, že sa preukázalo genotoxické, reprotoxické a karcinogénne riziko.

Pokiaľ ide o zníženie expozície zo 7 na 3 dni, výbor CHMP nepovažuje toto opatrenie za prijateľné, keďže polovica prípadov periodontálnej nekrózy hlásených v období po uvedení na trh sa vyskytla do 3 dní.

Výbor CHMP usudzuje, že toto riziko je neprijateľné vzhľadom na odhadnutý prínos lieku a existujúce bezpečnejšie alternatívy.

Účinnosť

Účinnosť lieku je založená na vyššie uvedenej malej perspektívnej nekomparatívnej štúdii z roku 1969, v ktorej sa odhadla účinnosť pri bezbolestnej devitalizácii zubnej drene na 88 % za optimálnych okolností použitia.

Výbor CHMP poznamenal, že:

- účinnosť bola vysoká aj v prípade, keď nebolo možné umiestniť liek priamo v kontakte so zubnou dreňou,
- bolo hlásených niekoľko prípadov nedostatočného účinku lieku.

Rozvrh štúdie a nízky počet účastníkov štúdie neumožnil spoľahlivé posúdenie účinnosti tak, aby sa výsledky mohli porovnať so súčasnou štandardnou liečbou. Pokiaľ ide o posúdenie bezpečnosti, výbor CHMP poznamenal, že táto krátka štúdia nepotvrdzuje neprítomnosť úniku arzenu, granulómov alebo zníženie hustoty kosti.

Výbor CHMP napokon uviedol, že žiadne vnútroštátne európske ani medzinárodné usmernenie neschvaľuje použitie dentálnej pasty obsahujúcej arzén v klinickej praxi. K dispozícii môžu byť alternatívne metódy (napríklad niekoľko typov lokálnych/regiónálnych anestetík, celková anestézia, inhalačný plyn).

Celkový záver

Výbor zvážil všetky dostupné údaje z predklinických a klinických štúdií, publikovanej literatúry a

skúsenosti po uvedení na trh s liekmi Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia a usúdil, že použitie liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie je spojené s rizikom karcinogenity a závažnými nežiaducimi nekrotickými reakciami, ktoré majú niekedy následky.

Výbor usúdil, že možné genotoxické, karcinogénne a reprotoxické účinky systémovej expozície oxidu arzenitému spolu s nedostatočnými poznatkami o rozsahu systémovej expozície pri dentálnom použití pasty obsahujúcej oxid arzenitý nie sú prijateľné. Výbor dospel tiež k názoru, že riziko nekrózy tkanív sa nemôže vylúčiť ani v podmienkach starostlivej dentálnej praxe a navrhnutých odporúčaní v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Počas diskusií sa vzali na vedomie opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, napríklad zmeny v informáciách o výrobku (obmedzenie použitia, prídanie kontraindikácií v pediatrickej populácii a počas gravidity a laktácie), komunikačný materiál a PASS. Výbor CHMP dospel k názoru, že tieto opatrenia na minimalizáciu rizík nebudú môcť primerane znížiť riziká súvisiace s týmito liekmi.

Preskúmanie dostupných údajov o účinnosti (vrátane údajov dostupných od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh) preukázalo obmedzenú účinnosť liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie v schválenej indikácii, čo sa nepremieta do dôkazu o prínose pre pacientov, najmä v súčasnom kontexte terapeutickú stratégiu, keď sa výrazne zlepšili poznatky o devitalizácii zubnej drene a metódach analgézie, pričom sú k dispozícii bezpečnejšie možnosti.

Držitelia povolenia na uvedenie na trh potvrdili, že boli predložené všetky dostupné údaje a že nebudú môcť predložiť žiadne ďalšie údaje na preukázanie klinického prínosu liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie v lokálnej anestézii. Výbor CHMP vzal na vedomie stanovisko držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP napokon poznamenal, že súčasný medzinárodný konsenzus na uznanie *dostatočných dôkazov karcinogenity oxidu arzenitého u ľudí* spolu s prísnyim obmedzením oxidu arzenitého v pitnej vode už nepodporuje používanie oxidu arzenitého v rámci terapie.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie v indikácii „*bezbolestná topická devitalizácia zubnej drene*“ nie je priaznivý.

Výbor CHMP preto odporučil zrušenie povolení na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I.

Pomer prínosu a rizika

Výbor CHMP usúdil, že lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie sú spojené s potenciálnym rizikom karcinogenity a nekrózou tkanív a preukázal obmedzenú účinnosť v schválenej indikácii.

Výbor CHMP zvážil zmeny, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh v súhrne charakteristických vlastností lieku a písomnej informácii pre používateľa na zníženie týchto rizík a dospel k záveru, že tieto opatrenia na minimalizáciu rizík nebudú môcť primerane znížiť riziko závažných nežiaducich reakcií na klinicky prijateľnú úroveň.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce oxid arzenitý nie je priaznivý.

Odôvodnenie zrušenia povolení na uvedenie na trh pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a súvisiace názvy na topické použitie

Kedže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie (pozri prílohu I),
- výbor CHMP vzal na vedomie všetky dostupné údaje o liekoch Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie v súvislosti s genotoxicitou týchto liekov a rizikom karcinogenity. Tieto údaje zahŕňali odpovede držiteľov povolenia na uvedenie na trh, údaje dostupné pre členské štáty a publikovanú literatúru dostupnú od vydania pôvodných povolení na uvedenie na trh,
- výbor CHMP vzal na vedomie genotoxicitu oxidu arzenitého a skutočnosť, že jeho použitie je spojené s potenciálnym rizikom karcinogenity a so závažnými nežiaducimi reakciami, ako je napríklad nekróza tkanív, čo niekedy vedie k následkom,
- výbor CHMP usúdil, že ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, nebudú môcť primerane znížiť riziko karcinogenity a závažné nežiaduce reakcie na klinicky prijateľnú úroveň,
- výbor CHMP usúdil, že dostupné údaje o účinnosti vrátane údajov dostupných od vydania pôvodných povolení na uvedenie na trh pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a ďalšie súvisiace názvy na topické použitie v schválenej indikácii sú obmedzené,
- výbor CHMP vzal na vedomie stanovisko držiteľa povolenia na uvedenie na trh, že boli predložené všetky dostupné údaje a že nie je možné predložiť ďalšie údaje na preukázanie klinického prínosu liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a súvisiace názvy na topické použitie pri bezbolestnej topickej devitalizácii zubnej drene,
- výbor CHMP preto vzhľadom na dostupné údaje dospel k záveru, že genotoxicita, riziko karcinogenity a nekrózy tkanív súvisiace s použitím liekov Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a súvisiace názvy na topické použitie pri bezbolestnej topickej devitalizácii zubnej drene prevyšujú obmedzené prínosy.

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical a súvisiace názvy na topické použitie nie je priaznivý.

Výbor preto v súlade s článkom 32 smernice 2001/83/ES odporúča zrušenie povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I podľa článku 116 smernice 2001/83/ES.