

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till återkallande av godkännanden för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk (se bilaga I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk är indicerade vid smärtfri lokal devitalisering av tandpulpan. Dessa läkemedel innehåller vit arsenik (arseniktrioxid) som används för kauterisering av pulpan (nekros av tandpulpan).

En litteraturgenomgång gjordes av innehavarna av godkännandet för försäljning (Septodont och A.T.O. Zizine). Denna visade att användning av arseniktrioxid är förknippad med potentiell gentoxicitet. Parallellt genomförde innehavarna av godkännande för försäljning nya gentoxicitetsanalyser (Ames test och mikrokärntest *in vitro*) med extrakt från dentalpasta med Caustinerf arsenical, och resultaten var positiva enbart för mikrokärntestet *in vitro*.

Baserat på detta positiva gentoxicitetsresultat (klastogenicitet) underrättade innehavarna av godkännande för försäljning behöriga myndigheter om att det fanns risk för betydande konsekvenser för risk/nytta-balansen.

I juni 2013 inrättade innehavarna av godkännande för försäljning en expertpanel som skulle beskriva riskerna och bedöma om godkännandena för försäljning av den berörda produkten behövde ändras. Expertpanelen fann produktens risk/nytta-balans negativ.

Innehavarna av godkännande för försäljning ansökte därför hos de nationella behöriga myndigheterna där läkemedlen är godkända om brådskande begränsningsåtgärder, med förslag om att

- begränsa indikationen till andra linjens användning,
- införa en kontraindikation för barn samt för gravida och ammande kvinnor,
- i relevant avsnitt av produktresumén betona att risken för carcinogenicitet inte kan uteslutas och att det finns risk för nekros i periodontal vävnad.

Den franska nationella behöriga myndigheten ansåg att de ändringar av produktresumén som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning inte var godtagbara eller lämpliga med tanke på de gentoxicitetsdata som tillhandahållits och mot bakgrund av expertpanelens rekommendation.

Den franska nationella behöriga myndigheten hänsköt därför i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG ärendet till CHMP för yttrande om huruvida godkännandena för försäljning av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk bör upprätthållas, ändras, upphävas tillfälligt eller återkallas.

Den 24 oktober 2013 inledde CHMP ett hänskjutningsförfarande för Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk.

Vid sin bedömning tog CHMP hänsyn till alla tillgängliga data som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning samt till publicerad litteratur och publicerade data som medlemsstaterna hade tillgång till.

Preklinisk och klinisk säkerhet

Innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahöll en omfattande genomgång av alla tillgängliga data från prekliniska studier, kliniska studier och rapporter efter godkännande för försäljning. Risken för gentoxicitet av arseniktrioxid granskades, inklusive påverkan på human fertilitet, fosterutveckling och carcinogenicitet.

En detaljerad analys gjordes av riskerna för dels klastogenicitet och/eller aneugenicitet, eftersom det är vedertaget att dessa är en riskfaktor för cancer när de påverkar somatiska celler, dels teratogenicitet, embryotoxicitet/spontan abort samt nedsatt manlig fertilitet vid påverkan av könsceller.

Innehavarna av godkännande för försäljning genomförde *in vitro*-tester för att bedöma gentoxiciteten av produkten Caustinerf arsenical och tillhandahöll resultaten från en omfattande granskning genomförd av en expert på toxikologi av arsenikföreningars inverkan på somatiska celler. Eftersom inga djurstudier av Caustinerf arsenicals eller Yranicid arsenicals reproduktionstoxicitet har genomförts, tillhandahöll innehavarna av godkännande för försäljning en sammanfattande genomgång av tillgängliga data i den vetenskapliga litteraturen om effekterna av oorganisk arsenik på reproduktionen.

CHMP drar slutsatsen att arseniktrioxid

- är gentoxiskt *in vitro* och *in vivo* för gnagare (klastogenicitet) vilket inte skulle medge någon säker nivå för användning av tillräcklig mycket arseniktrioxid för att uppnå aktiva koncentrationer,
- är carcinogent för människor enligt IARC (grupp 1),
- påverkar könsceller och är reproduktionstoxiskt för djur och människor.

CHMP anser att den totala risk för cancer, tidiga missfall och inverkan på fertiliteten som är förknippad med användning av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och andra läkemedel inte kan uteslutas och att de riskminimeringsåtgärder innehavarna av godkännande för försäljning föreslår inte räcker för att påverkan på mänsklig fertilitet ska kunna undvikas.

Efter en granskning av hela dokumentationen till godkännandet för försäljning tog innehavarna av godkännande för försäljning dessutom upp nya data när det gäller den systemiska passagen av arsenik, som inte kan förbises. Den tillhandahållna studien visade låga men mätbara halter av arsenik efter användning i samband med tandvård. Risken för carcinogenicitet är fastställd vid lokal eller systemisk passage av arsenik. CHMP anser att den rapporterade systemiska exponeringen stärker de tidigare betänkligheterna när det gäller läkemedlens gentoxiska potential.

CHMP tog även hänsyn till översikten av rapporterade fall som lämnades av innehavarna av godkännande för försäljning, där säkerhetsdata sammanstälts från såväl en global säkerhetsdatabas som från publicerad litteratur och publicerade data.

Innehavarna av godkännande för försäljning har inte gjort någon klinisk prövning med arseniktrioxid i dentalpasta på senare tid.

CHMP bekräftar att

- inga kliniska riktlinjer rekommenderar användning av dentalpasta med arsenik,
- många fall av osteonekros, mjukvävnads- och dentalnekros, fistelbildning och missfärgning av tandköttet har rapporterats, vilka betraktas som allvarliga biverkningar och är mycket komplicerade att behandla,
- risken för nekros i periodontala vävnader är hög jämfört med de övriga allvarliga biverkningarna, och nekros i periodontala vävnader i kombination med infektionskomplikationer är en mycket allvarlig biverkning som är svårbehandlad och svår att kontrollera trots rekommendationerna i produktresumén.

Innehavarna av godkännande för försäljning föreslår även följande ytterligare riskminimeringsåtgärder som svar på de kvarstående problem CHMP tar upp:

- Ändringar av produktinformationen i avsnitten 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 och 5.3 i produktresumén, som innebär
 - begränsning av indikationen till sista linjens användning, dvs. i situationer när anestesiteknik inte finns att tillgå eller inte går att använda på EU-patienter,
 - kontraindikation för användning av produkterna på barn samt på gravida och ammande kvinnor,
 - betoning av den ändrade indikationen och de lokala villkoren, försegling av den behandlade kaviteten för att minimera direkt läckage och diffusion av arseniken, begränsning av exponeringen (3 dagar i stället för 7 dagar) med noggrann övervakning och varning om smärta uppkommer.
- Information till vårdpersonal om bruksanvisningen (genom ett meddelande till hälso- och sjukvårdspersonal och utbildningsmaterial).
- En studie av förskrivningsmönster (DUS, drug utilisation study) för att bekräfta att indikationen tolkas korrekt, att användarna är medvetna om säkerhetsriskerna och minimeringsåtgärderna i produktresumén som gäller begränsning av indikationen, den nya användningen av produkten med större försiktighet och andra tidpunkter (t.ex. när den begränsade indikationen införs/6 månader efter att den införts/18 månader efter att den införts).
- Övervakning och analys av rapporterade fall, inklusive ett särskilt frågeformulär för insamling av data för indikationen av läkemedlet (användning vid sekundär intention), försegling av kaviteten och appliceringens varaktighet.

Efter att ha beaktat tillgängliga data och de riskminimeringsåtgärder som föreslås av innehavarna av godkännande för försäljning anser CHMP att risken för osteonekros, nekros i mjukvävnad och dentalnekros, fistelbildning och missfärgning av tandköttet är mycket svåra att minimera eller undvika. Inte heller vid bästa praxis kan biverkningar som medför nekros uteslutas, på grund av den dentala anatomin eller oavsiktligt spill.

CHMP anser dessutom att de föreslagna åtgärderna för att minska riskerna för nekros inte skiljer sig väsentligt från de nuvarande rekommendationerna och den allmänna kännedomen om användningsvillkoren för produkten och att dessa nuvarande åtgärder inte skulle minska de risker som är förknippade med dessa produkter.

När det gäller den föreslagna DUS anser CHMP att det inte skulle vara etiskt godtagbart att exponera patienter för arseniktrioxid, som en expertpanel har fastställt medför risk för gentoxicitet, reproduktionstoxicitet och carcinogenicitet.

När det slutligen gäller att förkorta exponeringen från 7 till 3 dagar anser CHMP inte att denna åtgärd är godtagbar eftersom hälften av de fall av periodontal nekros som rapporterats efter godkännandet för försäljning inträffade inom 3 dagar.

CHMP anser att denna risk inte är godtagbar med tanke på den uppskattade nyttan med produkten och att säkrare alternativ finns.

Effekt

Läkemedlets effekt bygger på den enda lilla prospektiva studie från 1969, utan jämförelseläkemedel, som nämns ovan, och där effekten i form av smärtfri devitalisering av pulpan var 88 procent under optimala användningsförhållanden.

CHMP noterar att

- effekten var hög även i fall där det inte gick att placera produkten i direkt kontakt med pulpan,
- i ett antal rapporter om misstänkta läkemedelsbiverkningar (ADR) har avsaknad av effekt rapporterats.

Studiedesignen och det begränsade antalet deltagare innebar att ingen tillförlitlig bedömning av effekten gick att göra som kunde jämföras med den nuvarande standardbehandlingen. När det gäller säkerhetsbedömningen noterade CHMP dessutom att denna kortvariga studie inte bekräftade frånvaro av arsenikläckage, granulom eller minskad bentäthet.

Slutligen noterade CHMP att det inte finns några nationella eller internationella riktlinjer som rekommenderar användning av dentalpasta med arsenik i klinisk praxis. Alternativa tekniker (t.ex. flera typer av lokala/regionala anestetika, narkos, inhalationsgas) kan finnas att tillgå.

Övergripande slutsats

Efter att ha beaktat alla tillgängliga data från prekliniska och kliniska studier, publicerad litteratur och rapporter efter godkännandet för försäljning för Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk som innehåller de produkter som tillhandahålls av innehavarna av godkännande för försäljning, skriftligen och vid en muntlig förklaring, ansåg CHMP att användning av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk är förknippat med risker för carcinogenitet och svåra biverkningar med nekros, i vissa fall med följd effekter.

CHMP ansåg att potentialen för gentoxiska, carcinogena och reproduktionstoxiska effekter vid systemisk exponering för arseniktrioxid i kombination med bristen på kunskap om den systemiska exponeringen vid användning i samband med tandvård innebär att användning av arseniktrioxidpasta inte är godtagbar. Dessutom anser CHMP att risken för vävnadsnekros inte kan uteslutas ens om försiktighet iaktas vid tandvårdsbehandlingen och rekommendationerna i produktresumén tillämpas.

De riskminimeringsåtgärder som innehavaren av godkännande för försäljning föreslår, såsom ändring av produktinformationen (begränsning av användningen, tillägg av kontraindikationer för den pediatrika populationen samt under graviditet och amning), informationsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och en PASS, behandlades vid diskussionerna. CHMP anser att dessa riskminimeringsåtgärder inte skulle kunna minska riskerna med produkterna tillräckligt mycket.

Granskning av tillgängliga effektdata (inklusive data som blivit tillgängliga sedan det ursprungliga godkännandet för försäljning) visar begränsad effekt av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk vid den godkända indikationen, vilket kan beskrivas som nytta för patienterna, särskilt med nuvarande behandlingsstrategi, när kunskapen om devitalisering av pulpan och smärtlindringstekniker har förbättrats och säkrare alternativ finns att tillgå.

Innehavarna av godkännande för försäljning bekräftade att alla tillgängliga data har tillhandahållits och att de inte kan lämna några fler data som visar den kliniska nyttan av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk vid lokalbedövning. CHMP tog hänsyn till den ståndpunkt innehavaren av godkännandet för försäljning intog.

Slutligen noterade CHMP följande: det råder internationell konsensus om att det finns *tillräckliga belägg för carcinogenicitet för människor* och begränsningen när det gäller tillåtna halter arseniktrioxid i dricksvatten är sträng, vilket innebär att det inte finns stöd för användning av arseniktrioxid som behandlingsalternativ.

CHMP drog därför slutsatsen att nytta/risk-balansen för Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokal användning vid indikationen *smärtfri lokal devitalisering av tandpulpan* inte är positiv.

CHMP rekommenderade därför att godkännandet för försäljning återkallas för de läkemedel som avses i bilaga I.

Nytta/risk-balans

CHMP ansåg att Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk är förknippade med potentiella risker för carcinogenicitet och vävnadsnekros samt visar begränsad effekt vid sin godkända indikation.

CHMP beaktade de ändringar av produktresumén och bipacksedeln som innehavarna av godkännande för försäljning föreslagit för att minska dessa risker, men drog slutsatsen att dessa riskminimeringsåtgärder inte skulle minska riskerna för allvarliga biverkningar till en kliniskt godtagbar nivå.

Därför drog CHMP slutsatsen att nytta/risk-balansen för läkemedel som innehåller arseniktrioxid inte är positiv.

Skäl till att återkalla godkännandena för försäljning av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk

Skälen är följande:

- CHMP genomförde förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk (se bilaga I).
- CHMP beaktade de sammantagna data som fanns att tillgå för Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk i förhållande till läkemedlens gentoxicitet och risker för carcinogenicitet. Detta inkluderade svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, data som finns tillgängliga för medlemsstaterna och publicerad litteratur som tillkommit sedan de ursprungliga godkännandena för försäljning beviljades.
- CHMP ansåg att arsenikoxids gentoxicitet och dess användning är förknippad med en potentiell risk för carcinogenicitet och allvarliga biverkningar såsom vävnadsnekros, som i vissa fall kan få följd effekter.
- CHMP ansåg att de ytterligare riskminimeringsåtgärder som innehavarna av godkännande för försäljning föreslår inte skulle räcka för att minska risken för carcinogenicitet och allvarliga biverkningar till en godtagbar nivå.
- CHMP ansåg att tillgängliga effektdata, inklusive data som tillkommit sedan de ursprungliga godkännandena utfärdades för försäljning av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk vid den godkända indikationen, är begränsade.
- CHMP tog hänsyn till ståndpunkten från innehavaren av godkännande för försäljning, att alla tillgängliga data har tillhandahållits och att det inte fanns någon möjlighet att tillhandahålla

ytterligare data för att visa klinisk nytta av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk för smärtfri lokal devitalisering av tandpulpan.

- CHMP drog därför slutsatsen att tillgängliga data för gentoxicitet, risk för carcinogenicitet och vävnadsnekros i samband med användning av Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk vid behandling för smärtfri devitalisering av pulpan, väger tyngre än den begränsade nyttan.

CHMP drog slutsatsen att risk/nytta-balansen för Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical och associerade namn för lokalt bruk inte är gynnsam.

I enlighet med artikel 32 i direktiv 2001/83/EG rekommenderar CHMP därför att godkännandena för försäljning av alla läkemedel som avses i bilaga I återkallas, i enlighet med artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.