

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della revoca delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico (vedere Allegato I)

Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico sono indicati nella devitalizzazione topica indolore della polpa dentaria. Questi prodotti contengono anidride arseniosa (arsenico triossido), utilizzata per la cauterizzazione della polpa (necrosi della polpa dentaria).

Un riesame della letteratura, eseguito dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (Septodont e A.T.O. Zizine), ha rivelato un potenziale di genotossicità correlato all'uso dell'arsenico triossido. Parallelamente, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno condotto nuovi test di genotossicità (test di Ames e test del micronucleo in vitro) con estratti di pasta dentale di Caustinerf arsenical, che hanno evidenziato risultati di positività solo nel test del micronucleo in vitro.

Sulla base di questi risultati positivi ai test di genotossicità (clastogenicità), i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno informato le autorità competenti di un grave impatto potenziale sul rapporto rischi/benefici dei prodotti.

Nel giugno 2013 i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno costituito un gruppo di esperti, al fine di caratterizzare i rischi e valutare ulteriormente la necessità di potenziali modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio del prodotto interessato. Il gruppo di esperti ha concluso che il rapporto rischi/benefici del prodotto è negativo.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno pertanto richiesto un provvedimento restrittivo urgente per motivi di sicurezza alle autorità nazionali competenti dei paesi in cui i prodotti sono autorizzati, proponendo di:

- limitare l'indicazione all'utilizzo di seconda linea;
- introdurre una controindicazione per bambini, donne in gravidanza e allattamento;
- evidenziare, nel paragrafo pertinente del riassunto delle caratteristiche del prodotto, che il rischio di cancerogenicità non può essere escluso e che esiste il rischio di necrosi dei tessuti parodontali.

L'autorità nazionale francese competente ha ritenuto che le modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non fossero accettabili né adeguate, in considerazione dei dati di genotossicità forniti e della raccomandazione espressa dal gruppo di esperti.

L'autorità nazionale francese competente ha quindi deferito la questione al CHMP, per la formulazione di un parere, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, sulla necessità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico.

Il 24 ottobre 2013 il CHMP ha avviato una procedura di deferimento per Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico.

Nella sua valutazione il CHMP ha preso in esame tutti i dati disponibili presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché la letteratura pubblicata e i dati a disposizione degli Stati membri.

Sicurezza preclinica e clinica

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un'ampia rassegna di tutti i dati disponibili derivati dagli studi preclinici e clinici e dall'esperienza post-immissione in commercio. È stato riesaminato il rischio di genotossicità, inclusi fertilità umana, sviluppo fetale e cancerogenicità, indotto

dall'arsenico triossido.

È stata condotta un'analisi dettagliata dei rischi di clastogenicità e/o aneugenicità, poiché sono riconosciute come fattori di rischio di tumore, quando hanno un effetto sulle cellule somatiche, e di teratogenicità, embriotossicità/aborto spontaneo e alterata fertilità maschile, quando hanno un effetto sulle cellule germinali.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno condotto test in vitro per valutare la genotossicità di Caustinerf arsenical e hanno fornito i risultati di un ampio riesame, eseguito da un esperto di tossicologia, sull'impatto dei composti di arsenico sulle cellule somatiche. Inoltre, non essendo stati condotti studi di tossicità per la riproduzione negli animali con Caustinerf arsenical o Yranicid arsenical, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito una breve rassegna dei dati disponibili nella letteratura scientifica, riguardo agli effetti dell'arsenico inorganico sulla riproduzione.

Il CHMP è giunto alla conclusione che l'arsenico triossido:

- è genotossico in vitro e in vivo nei roditori (clastogenicità), il che non consentirebbe un livello di impiego sicuro dell'arsenico triossido per il raggiungimento delle concentrazioni attive;
- è cancerogeno nell'uomo, come affermato dall'IARC (gruppo 1);
- ha un impatto sulle cellule germinali ed è tossico per la riproduzione negli animali e nell'uomo.

Il CHMP è del parere che il rischio complessivo di tumore, perdita fetale precoce e impatto sulla fertilità, associato all'uso di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altri medicinali, non possa essere escluso e che le misure di minimizzazione del rischio proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non consentano di evitare l'impatto sulla fertilità umana.

Inoltre, in seguito a un riesame dell'intero fascicolo presentato a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio, è stata evidenziata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio una nuova informazione relativa all'impossibilità di escludere il passaggio sistemico dell'arsenico. Lo studio fornito ha dimostrato la presenza di un livello sistemico basso ma misurabile di arsenico, in seguito all'uso dentale. Il rischio di cancerogenicità è costituito dal passaggio locale o sistemico di arsenico. Il CHMP è del parere che l'esposizione sistemica riferita aggravi il problema espresso in precedenza riguardo alla potenziale genotossicità dei prodotti.

Il CHMP ha preso in esame anche la panoramica dei casi segnalati, fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che contiene una compilazione dei dati di sicurezza provenienti da una banca dati sulla sicurezza globale, nonché la letteratura pubblicata e i dati a disposizione degli Stati membri.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno condotto di recente alcuna sperimentazione clinica con arsenico triossido in pasta dentale.

Il CHMP prende atto che:

- nessuna linea guida di pratica clinica approva l'uso di pasta dentale a base di arsenico;
- sono stati segnalati molti casi di osteonecrosi, necrosi dentale e dei tessuti molli, fistola ossea e alterazione del colore delle gengive, considerati un effetto avverso grave, il cui trattamento è molto complicato;
- il rischio di necrosi dei tessuti parodontali è elevato in confronto agli altri eventi avversi gravi, e la necrosi dei tessuti parodontali, unitamente a complicanze infettive, rimane un noto effetto avverso molto grave, difficile da trattare e da controllare, nonostante le raccomandazioni riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Per affrontare ulteriormente i rischi di cancerogenicità e necrosi tissutale, e in risposta alle questioni in sospeso espresse dal CHMP, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio propongono le seguenti misure supplementari di minimizzazione del rischio:

- modifiche alle informazioni sul prodotto, nei paragrafi 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 e 5.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto:
 - limitare l'indicazione all'utilizzo di ultima linea, ossia in situazioni in cui tecniche di anestesia non sono disponibili o non possono essere utilizzate nei pazienti dell'UE;
 - controindicare l'uso dei prodotti nei bambini, nelle donne in gravidanza e in allattamento;
 - ribadire l'indicazione rivista e le condizioni locali, la sigillatura della cavità trattata, al fine di ridurre al minimo la fuoriuscita diretta del materiale e la diffusione dell'arsenico, la riduzione dell'esposizione (3 giorni anziché 7) con attento monitoraggio e avvertenza sulla comparsa di dolore;
- comunicazione agli operatori sanitari riguardo alle istruzioni per l'uso (tramite una comunicazione diretta agli operatori sanitari e materiale formativo);
- studio sull'utilizzazione del medicinale, al fine di verificare la comprensione dell'indicazione, la conoscenza del problema di sicurezza, le misure di minimizzazione nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in termini di limitazione dell'indicazione, il nuovo uso prudente del prodotto in tempi diversi (ad esempio, quando viene attuata l'indicazione limitata/6 mesi dopo l'attuazione/18 mesi dopo l'attuazione);
- il monitoraggio e l'analisi dei casi segnalati, fra l'altro sulla base di un questionario specifico per raccogliere prove dell'indicazione del prodotto (uso in seconda intenzione), della sigillatura della cavità e della durata dell'applicazione.

Considerati i dati disponibili e le misure di minimizzazione del rischio proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP è del parere che il rischio di osteonecrosi, necrosi dentale e dei tessuti molli, fistola ossea e alterazione del colore delle gengive sia estremamente difficile da minimizzare o evitare. Anche in caso di applicazione della miglior prassi, non è possibile escludere reazioni avverse necrotiche, a causa della specificità dell'anatomia dentale o della fuoriuscita accidentale.

Inoltre, il CHMP ritiene che le misure proposte per mitigare il rischio di necrosi non siano così diverse dalle raccomandazioni attuali e dalla conoscenza comune sulle condizioni di impiego del prodotto e che, comunque, l'efficacia di tali misure attuali non attenuerebbe il rischio associato a tali prodotti.

Con riferimento allo studio sull'utilizzazione del medicinale proposto, il CHMP è del parere che non sarebbe accettabile dal punto di vista etico esporre i pazienti all'arsenico triossido, per il quale, secondo le conclusioni di un gruppo di esperti, sono stati dimostrati rischi di genotossicità, tossicità per la riproduzione e cancerogenicità.

Infine, il CHMP non ritiene accettabile la misura relativa alla riduzione dell'esposizione da 7 a 3 giorni, poiché metà dei casi di necrosi parodontale segnalati nel periodo post-immissione in commercio si è verificata entro 3 giorni.

Il CHMP ritiene che questo rischio sia inaccettabile, tenuto conto del beneficio stimato del prodotto e delle alternative più sicure esistenti.

Efficacia

L'efficacia del prodotto si basa sul succitato studio singolo prospettico, di piccole dimensioni, non comparativo, del 1969, che ha stimato un'efficacia dell'88 % nella devitalizzazione indolore della polpa, in circostanze d'uso ottimali.

Il CHMP osserva che:

- l'efficacia è stata elevata anche nei casi in cui non era stato possibile collocare il prodotto in diretto contatto con la polpa;

- nell'ambito di una serie di reazioni avverse è stata riferita una mancanza d'effetto.

Il disegno dello studio e il basso numero di soggetti inclusi non hanno consentito una valutazione affidabile dell'efficacia, tale da avere un confronto con il trattamento standard attuale. Inoltre, per la valutazione della sicurezza, il CHMP ha osservato che questo breve studio non conferma l'assenza di fuoriuscita di arsenico, granulomi o diminuzione della densità ossea.

Infine, il CHMP ha osservato che nessuna linea guida nazionale, europea o internazionale approva l'uso della pasta dentale a base di arsenico nella pratica clinica. Possono essere disponibili tecniche alternative (come diversi tipi di anestetici locali/regionali, anestesia generale, gas per inalazione).

Conclusione generale

Considerati tutti i dati disponibili tratti da studi preclinici, studi clinici, letteratura pubblicata ed esperienza post-immissione in commercio su Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico, forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e in spiegazioni verbali, il comitato ritiene che l'uso di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico sia legato a rischi di cancerogenicità e gravi reazioni avverse di necrosi, talvolta con postumi.

Il comitato ha ritenuto inaccettabile il potenziale di effetti di genotossicità, cancerogenicità e tossicità per la riproduzione connessi all'esposizione sistemica all'arsenico triossido, insieme alla scarsa conoscenza in merito all'entità dell'esposizione sistemica conseguente all'uso dentale dell'arsenico triossido. Inoltre, il comitato è del parere che il rischio di necrosi tissutale non possa essere escluso, anche nelle condizioni di pratica odontoiatrica attenta e delle raccomandazioni proposte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Durante le discussioni, sono state prese in esame le misure di minimizzazione del rischio proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, come modifiche alle informazioni sul prodotto (limitazioni d'uso, aggiunta di controindicazioni nella popolazione pediatrica e durante la gravidanza e l'allattamento), materiale di comunicazione e uno studio sulla sicurezza dei medicinali dopo l'autorizzazione. Il CHMP è del parere che queste misure di minimizzazione del rischio non siano in grado di ridurre adeguatamente i rischi associati a tali prodotti.

Il riesame dei dati di efficacia disponibili (inclusi i dati resisi disponibili dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale) ha dimostrato un'efficacia limitata di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico nell'indicazione approvata, che non si traduce in una prova di beneficio per i pazienti, in particolare nell'attuale contesto della strategia terapeutica, in cui la conoscenza acquisita sulla devitalizzazione della polpa dentaria e sulle tecniche di analgesia è migliorata notevolmente e in cui sono disponibili opzioni più sicure.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno confermato che sono stati presentati tutti i dati disponibili e che non saranno in grado di fornire ulteriori dati per dimostrare il beneficio clinico dei prodotti contenenti Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico nell'anestesia locale. Il CHMP ha tenuto conto della posizione dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Infine, il CHMP ha osservato che l'attuale consenso internazionale per il riconoscimento di *"prove sufficienti nell'uomo di cancerogenicità"* dell'arsenico triossido, unitamente alla severa limitazione dell'arsenico triossido nell'acqua potabile, non corroborano più l'uso di arsenico triossido nell'ambito degli strumenti terapeutici.

Il CHMP ha concluso, pertanto, che il rapporto rischi/benefici di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico, nell'indicazione di *"devitalizzazione topica indolore della polpa dentaria"* non è favorevole.

Il CHMP ha quindi raccomandato la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i

medicinali riportati nell'allegato I.

Rapporto rischi/benefici

Il CHMP ha ritenuto che i prodotti Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico siano associati a rischi potenziali di cancerogenicità e necrosi tissutale e che mostrino un'efficacia limitata nell'indicazione approvata.

Il CHMP ha preso in esame le modifiche proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglio illustrativo al fine di mitigare tali rischi, giungendo alla conclusione che queste misure di minimizzazione del rischio non sono in grado di ridurre adeguatamente i rischi di reazioni avverse gravi a un livello accettabile dal punto di vista clinico.

Il CHMP ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti arsenico triossido non è favorevole.

Motivi della revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e denominazioni associate per uso topico

Considerando che

- il CHMP ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico (vedere Allegato I);
- il CHMP ha preso in esame la totalità dei dati disponibili per Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico, in relazione alla genotossicità e al rischio di cancerogenicità. Questi comprendevano le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, i dati a disposizione degli Stati membri e la letteratura pubblicata resasi disponibile dopo le autorizzazioni all'immissione in commercio iniziali;
- il CHMP ha preso in esame la genotossicità dell'arsenico triossido e il fatto che il suo impiego è associato a un rischio potenziale di cancerogenicità e reazioni avverse serie, quali necrosi tissutali talvolta con postumi;
- il CHMP ha ritenuto che le misure di minimizzazione del rischio supplementari proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non siano in grado di ridurre adeguatamente il rischio di cancerogenicità e di reazioni avverse gravi a un livello accettabile dal punto di vista clinico;
- il CHMP ha ritenuto limitati i dati di efficacia disponibili, inclusi i dati resisi disponibili dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e altre denominazioni associate per uso topico nell'indicazione approvata;
- il CHMP ha tenuto conto della posizione dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo cui sono stati presentati tutti i dati disponibili e non vi è la possibilità di fornire ulteriori dati a dimostrazione del beneficio clinico di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e denominazioni associate per uso topico nella devitalizzazione topica indolore della polpa dentaria;
- il CHMP ha pertanto concluso, alla luce dei dati disponibili, che la genotossicità, il rischio di cancerogenicità e la necrosi tissutale, associati all'uso di Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e denominazioni associate per uso topico nel trattamento della devitalizzazione topica indolore della polpa dentaria, superano i limitati benefici.

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici per Caustinerf arsenical, Yranicid arsenical e denominazioni associate per uso topico non è favorevole.

Pertanto, in conformità all'articolo 32 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali citati nell'allegato I, ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.