

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé global de l'évaluation scientifique des produits contenant du kétoconazole par voie orale (voir Annexe I)

Le kétoconazole a été enregistré pour la première fois sous forme de comprimés et de suspension orale en décembre 1980. Ceci a été suivi par l'enregistrement de formes pharmaceutiques topiques telles que crème/pommade/shampooing. Les formes topiques ne sont pas concernées par le présent examen.

En Europe, des formulations orales de kétoconazole sont actuellement approuvées dans 20 États membres ainsi qu'en Islande et en Norvège. Les autorisations de mise sur le marché ont été retirées par le titulaire de l'AMM dans plusieurs États membres pour des raisons commerciales et seule la formulation en comprimés de 200 mg est toujours disponible dans l'EEE. Les formulations de kétoconazole en suspension orale de 20 mg/ml et de kétoconazole en comprimés de 100 mg ne sont plus autorisées dans aucun des États membres de l'EEE.

Au sein de l'UE, les indications approuvées pour les produits contenant du kétoconazole varient selon les États membres. Les indications thérapeutiques incluses dans la version actuelle de la fiche de données principale de la société (Company Core Data Sheet, CCDS) du produit d'origine sont les suivantes:

Infections de la peau, des cheveux, et des muqueuses, causées par des dermatophytes et/ou des levures qui ne peuvent pas être traitées de façon topique en raison du site ou de l'étendue de la lésion ou de l'infection profonde de la peau.

- *Dermatophytose*
- *Pityriasis versicolor*
- *Folliculite à Malassezia*
- *Candidose cutanée*
- *Candidose mucocutanée chronique*
- *Candidose oropharyngée et oesophagienne*
- *Candidose vaginale chronique, récurrente*

Infections fongiques systémiques.

Le kétoconazole ne pénètre pas bien dans le système nerveux central. Par conséquent, les méningites fongiques ne doivent pas être traitées par le kétoconazole par voie orale.

- *Paracoccidioïdomycose*
- *Histoplasmose*
- *Coccidioïdomycose*
- *Blastomycose*

Les recommandations posologiques chez l'adulte sont largement cohérentes à travers les États membres, à 200 mg par jour qui peut être augmentée à 400 mg dans les cas où il n'y a pas de réponse adéquate. Chez l'enfant, les recommandations posologiques sont également globalement cohérentes avec 100 mg par jour pour les enfants de 15 à 30 kg et la même dose que chez l'adulte pour les enfants pesant plus de 30 kg.

La durée du traitement varie de 5 jours consécutifs (candidose vaginale) jusqu'à 6 mois pour les infections fongiques systémiques telles que paracoccidioïdomycose et histoplasmose.

En 2011, un examen effectué par l'autorité nationale compétente française a conclu que les déclarations spontanées et les données de la littérature indiquent que le kétoconazole par voie orale est associé à un niveau élevé de toxicité hépatique. Le niveau de risque semble être plus élevé que celui observé avec d'autres agents antifongiques.

De 1985 à 2010, environ une centaine de cas de troubles hépatiques avec le kétoconazole par voie orale ont été signalés au réseau des centres régionaux de pharmacovigilance français, y compris hépatite non spécifiée, hépatite toxique, hépatite cytolytique, hépatite cholestatique, insuffisance hépatique.

En outre, une revue de la littérature a extrait plus de 100 publications portant sur l'hépatotoxicité du kétoconazole. Les caractéristiques des lésions aiguës comprennent principalement une cytolyse et peuvent entraîner des conséquences graves, y compris une transplantation hépatique. Un effet positif à la reprise du médicament a été noté dans certains cas. Dans la littérature, l'incidence des lésions aiguës est variable, allant de 1/2 000 patients exposés à 12 %.

En outre, d'après l'examen de la littérature, le kétoconazole semblait être le seul agent antifongique associé au développement d'hépatite chronique et de cirrhose.

Compte tenu de ce qui précède, l'Agence française a considéré en juin 2011 que le rapport bénéfique/risque du kétoconazole par voie orale était négatif, a suspendu les autorisations de mise sur le marché existantes en France et a informé les professionnels de santé et le grand public de ses conclusions. En parallèle, le 1^{er} juillet 2011, la France a déclenché une saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Il a été demandé au CHMP de rendre un avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du kétoconazole et noms associés par voie orale.

Innocuité

Afin d'évaluer l'innocuité générale du kétoconazole, des informations pertinentes provenant d'études pré-cliniques, d'essais cliniques, de rapports de cas spontanés après mise sur le marché, d'études pharmaco-épidémiologiques et de la littérature publiée ont été évaluées. Une attention particulière a été portée à la question de l'hépatotoxicité.

Les résultats des études de toxicité non-cliniques ont indiqué le foie et le système endocrinien comme principaux organes cibles. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a longuement examiné le mécanisme de l'hépatotoxicité, largement soutenu par les données de la littérature de 1986 à 2007. Plusieurs mécanismes potentiels pour cette toxicité ont été identifiés mais des incertitudes demeurent.

La tolérance clinique du kétoconazole par voie orale a été évaluée chez 4 735 sujets dans 92 essais cliniques subventionnés par la société sur le kétoconazole sous forme de comprimés (ou de suspension), administré soit pour traiter diverses infections fongiques chez des patients, soit chez des sujets volontaires en bonne santé. Sur la base de cette analyse, le risque d'estimation ponctuelle, en termes de catégories de fréquence couramment utilisées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), était «fréquent» ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) pour un des tests de la fonction hépatique anormal, et «rare» ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) pour l'hépatite et/ou la jaunisse.

Une recherche cumulative au 15 juillet 2011 pour les événements indésirables codés dans les Termes privilégiés (TP) du MedDRA (version 14.0) mentionnés dans les requêtes MedDRA standardisées (RMS) sur les troubles hépatiques (termes généraux) a extrait 1 512 cas, dont 1 505 faisaient partie de la sous-requête RMS des troubles hépatiques liés aux médicaments (recherche exhaustive excluant les

événements non liés aux médicaments tels que les événements congénitaux, les infections, l'alcool et la grossesse).

Parmi les 1 505 cas d'intérêt, 880 (58 %) ont été médicalement validés comme graves dont 18 cas potentiellement mortels ne présentaient pas de facteurs de confusion et étaient donc en faveur d'un rôle causal du kétoconazole. Sept cas fatals/potentiellement mortels ont été signalés à des dates d'événements se situant après 2006, c.-à-d. après la mise à jour de la CCDS qui contenait des révisions importantes liées à l'hépatotoxicité.

L'incidence de réactions hépatiques symptomatiques dans le cadre d'un traitement avec le kétoconazole par voie orale a été estimée dans plusieurs études épidémiologiques comme se situant entre 1/10 000 et 1/15 000 patients.

L'examen des données de la littérature et des données après mise sur le marché fournies par les titulaires de l'AMM a montré que

- l'hépatotoxicité avec le kétoconazole a été rapportée à une dose quotidienne de 200 mg (médiane) qui est la dose journalière recommandée;
- l'incidence et la gravité de l'hépatotoxicité associée à l'utilisation du kétoconazole par voie orale sont plus élevées qu'avec l'utilisation d'autres antifongiques dans le traitement des infections fongiques superficielles, sous-cutanées et systémiques, avec un taux brut d'incidence le plus élevé par 10 000 patients pour les lésions hépatiques aiguës parmi tous les autres antifongiques par voie orale et avec une utilisation associée au développement de l'hépatite chronique et de la cirrhose (Chien et al., 1997; Garcia et al., 1999);
- l'apparition d'une hépatotoxicité avec le kétoconazole survient généralement entre 1 et 6 mois après le début du traitement (55 % des cas lorsque le délai d'apparition a été documenté), mais a également été rapportée comme survenant avant un délai d'un mois (y compris quelques jours) après le début du traitement (35 % des cas lorsque le délai d'apparition a été documenté);

Il a été conclu que les résultats de l'analyse actuelle de tous les cas d'hépatotoxicité potentielle avec les médicaments contenant du kétoconazole par voie orale confirment le risque d'hépatotoxicité grave associé à l'utilisation du kétoconazole par voie orale, démontré de la meilleure façon par les évaluations de causalité des cas d'hépatotoxicité fatals/potentiellement mortels.

Efficacité

Le titulaire de l'AMM a fourni un rapport détaillé examinant l'efficacité du kétoconazole par voie orale pour l'indication approuvée.

En général, les études cliniques soumises à l'appui de l'efficacité du kétoconazole par voie orale étaient limitées et n'étaient pas conduites en conformité avec les lignes directrices actuelles. Cette question n'a pas été allégée parce que le kétoconazole n'a pas été utilisé en tant que comparateur actif pour des médicaments plus récents depuis 2001.

Les études d'efficacité du kétoconazole sur la folliculite à *Malassezia*, le pityriasis versicolor, la tinea capitis et la tinea barbae, la tinea corporis, la tinea cruris, la tinea pedis, et la tinea manuum étaient rares.

Il y avait aussi une insuffisance de preuves pour affirmer ou infirmer un avantage pour tout agent antifongique dans le traitement des candidoses et les études présentées par les titulaires de l'AMM sur l'efficacité du kétoconazole sur d'autres infections à *Candida* spp. étaient limitées.

Compte tenu de son niveau d'efficacité et de sa mauvaise distribution dans le système nerveux central, l'utilisation du kétoconazole dans les mycoses systémiques peut entraîner une prise en charge sous-optimale des patients, tel qu'exposé dans les directives thérapeutiques.

Le titulaire de l'AMM a proposé de retirer toutes les indications qui nécessitent un traitement prolongé à fortes doses, par exemple dans le cas des mycoses systémiques nécessitant un traitement sur 6 mois ou plus en tenant compte du fait que l'hépatotoxicité a généralement été rapportée après une exposition cumulée prolongée au kétoconazole, et de limiter les indications à la folliculite à *Malassezia*, la tinea capitis et la candidose mucocutanée chronique chez les patients qui avaient soit développé une intolérance, soit n'avaient pas répondu à une autre thérapie antifongique orale et/ou IV. Afin de démontrer l'efficacité du kétoconazole dans ces indications, le titulaire de l'AMM a présenté un total de 40 cas, dont 19 cas fondés sur les visites cliniques de deux cliniciens qui ont tenu un registre de ces patients et 21 cas basés sur une revue de la littérature. Tous ces cas, à l'exception de 5 cas de tinea capitis (aucun cas de folliculite à *Malassezia*), correspondaient à une candidose mucocutanée chronique (n = 16). En outre, ces cas ont été tirés de publications anciennes (de 1980 à 1986) tandis que des changements pourraient être attendus dans la prise en charge des patients sur plus de 25 ans. Fait à noter, alors que le kétoconazole était disponible depuis 1982, le fluconazole et l'itraconazole sont devenus disponibles plus tard dans les années 1990.

Rapport bénéfice/risque

Le potentiel d'hépatotoxicité est un effet de classe des antifongiques azolés et a été rapporté depuis longtemps pour le kétoconazole dans de nombreuses références non cliniques et cliniques.

Les résultats de l'analyse actuelle de tous les cas d'hépatotoxicité éventuelle avec les médicaments contenant du kétoconazole par voie orale ont confirmé le risque d'hépatotoxicité grave associé à l'utilisation du kétoconazole par voie orale, démontré de la meilleure façon par les évaluations de causalité des cas d'hépatotoxicité fatals/potentiellement mortels.

L'analyse a également montré que l'utilisation de kétoconazole par voie orale a été associée avec le taux d'incidence brut le plus élevé par 10 000 patients de lésion hépatique aiguë parmi les autres antifongiques par voie orale ainsi qu'avec le développement d'hépatite chronique et de cirrhose.

Des incertitudes demeurent encore sur le mécanisme de toxicité hépatique du kétoconazole. Étant donné qu'aucune étude supplémentaire n'a été fournie, l'hypothèse selon laquelle une dose cumulative élevée de kétoconazole est un facteur de risque possible pour le développement d'hépatotoxicité grave ne pouvait pas être soutenue à ce stade.

Dans l'ensemble, bien que l'hépatotoxicité soit un effet de classe des azolés, les aspects quantitatifs et qualitatifs de l'hépatotoxicité du kétoconazole sont particulièrement préoccupants.

Les bénéfices et les risques du kétoconazole par voie orale dans les dermatophytoses (tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis et tinea manuum), le pityriasis versicolor, la folliculite à *Malassezia*, les infections dues aux espèces de *Candida*, la candidose cutanée, la candidose mucocutanée chronique, la candidose oropharyngée, la candidose œsophagienne, la candidose vulvo-vaginale récurrente chronique, les mycoses systémiques (paracoccidioïdomycose, histoplasmosse, coccidioïdomycose, blastomycose) ont été examinés par le titulaire de l'AMM qui a conclu que le kétoconazole avait un profil d'innocuité acceptable lorsqu'il est utilisé à faible dose pendant de courtes périodes dans les maladies bénignes, mais que son utilisation à dose élevée pendant des périodes prolongées ne pouvait être soutenue que dans les situations où il y avait une bonne efficacité et où les risques d'hépatotoxicité étaient compensés par la mortalité et la morbidité grave de la maladie.

Afin de minimiser les risques, le titulaire de l'AMM a proposé d'éliminer toutes les indications qui nécessitent un traitement prolongé à forte dose, par exemple, les mycoses systémiques nécessitant un traitement pendant 6 mois ou plus, en tenant compte du fait que l'hépatotoxicité a généralement été rapportée après une exposition cumulée prolongée au kétoconazole, et de limiter les indications à la folliculite à *Malassezia*, à tinea capitis et à la candidose mucocutanée chronique chez les patients qui avaient soit développé une intolérance, soit qui n'avaient pas répondu à une autre thérapie antifongique orale et/ou IV.

Parmi les autres activités de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM, on comptait la restriction de la prescription aux médecins expérimentés dans le traitement des maladies fongiques de peau rares et des sous-groupes rares de maladies fongiques courantes. Limitation de l'utilisation: périodes de traitement courtes et traitement uniquement des agents pathogènes infectieux sensibles (*Candida*) et une meilleure communication sur les risques.

Le CHMP, après avoir examiné les données présentées par le titulaire de l'AMM, a émis l'avis que les activités de minimisation des risques proposées n'étaient pas appropriées pour réduire les risques à un niveau acceptable en tenant compte des restrictions et des avertissements déjà en place. Il a également été considéré qu'aucune utilisation restrictive ne pourrait être justifiée de façon adéquate.

À la demande du CHMP, une réunion du groupe consultatif scientifique sur les anti-infectieux (SAG) s'est tenue le 3 septembre 2012. Les experts ont été invités à discuter de toute indication de restriction où le rapport bénéfice/risque pouvait être considéré comme positif dans l'arsenal thérapeutique actuel, et en particulier de l'indication de restriction proposée par le TMM. Les experts ont convenu à l'unanimité qu'il n'y avait aucune preuve scientifique pour appuyer la proposition d'indication révisée du titulaire de l'AMM.

Le SAG était d'avis qu'il n'y a pas de données pour appuyer l'efficacité du kétoconazole lorsque les autres traitements (y compris les autres azolés) ont échoué ou qu'une résistance a été détectée. En effet, le SAG a considéré que l'activité des antifongiques systémiques les plus récents est censée être supérieure à celle du kétoconazole. En outre, les experts ne pourraient pas facilement prévoir l'utilité du kétoconazole alors qu'une résistance à un ou des agents de la classe de type résistance croisée est détectée et fréquente, et il y a un manque de preuves autour de la sensibilité éventuelle au kétoconazole lorsqu'une résistance aux autres azolés se produit. Par ailleurs, des tests de sensibilité au kétoconazole ne sont pas disponibles dans le commerce.

Le SAG était également d'avis que le profil pharmacocinétique/pharmacodynamique du kétoconazole présente les mêmes limites que les autres traitements antifongiques systémiques (c.-à-d. absorption et distribution limitées) et que le profil d'interaction médicamenteuse pourrait être encore pire.

Les experts étaient unanimement d'accord sur le fait que le profil de sécurité du kétoconazole était pire que les autres traitements antifongiques systémiques, et il n'y a aucune preuve qu'il représenterait une option lorsque les autres azolés ne sont pas tolérés. Enfin, le SAG a reconnu que le kétoconazole pouvait potentiellement être utilisé comme une option de traitement de dernier recours dans certains cas très rares. Toutefois, les experts ont unanimement convenu que ces cas étaient anecdotiques et qu'il n'y avait aucune preuve scientifique pour appuyer cette affirmation. En outre, l'utilisation du kétoconazole dans ces cas nécessiterait vraisemblablement un traitement à long terme ou répété qui serait source de préoccupation pour le SAG compte tenu du profil d'hépatotoxicité du composé.

Bien que les efforts de la société pour justifier l'utilisation du kétoconazole dans la thérapie de secours des autres azolés dans les infections fongiques superficielles aient été reconnus, les séries de cas étaient limitées et ne pouvaient pas suffisamment établir le bénéfice du médicament dans le traitement de secours tel que revendiqué par la société.

En outre, les indications revendiquées concernent les infections fongiques superficielles qui se limitent principalement à une atteinte de la peau (ainsi que les muqueuses pour la CMC), et bien que le poids social/l'inconvénient de ce type d'infections ne soit pas nié, le fait qu'elles soient pour la plupart bénignes doit également en soi être mis en balance avec le niveau d'hépatotoxicité du médicament.

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP n'a pas pu identifier de situation permettant de justifier d'exposer un patient au niveau d'hépatotoxicité du kétoconazole par voie orale.

Conclusion générale

Le Comité n'a pas pu identifier une infection fongique pour laquelle le niveau d'hépatotoxicité du médicament pourrait être compensé par un bénéfice prouvé de façon adéquate et a donc conclu que les bénéfices du kétoconazole par voie orale dans le traitement de toutes les indications antifongiques énumérées ci-dessus ne sont pas supérieurs aux risques.

Sur la base de ces conclusions, le Comité a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché de tous les produits contenant du kétoconazole par voie orale.

Les positions divergentes sont présentées à l'annexe III.

Motifs de la suspension des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le Comité a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du kétoconazole administrés par voie orale;
- le Comité a examiné toutes les données disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments contenant du kétoconazole par voie orale, en particulier les données relatives au risque d'hépatotoxicité fournies par les titulaires de l'AMM par écrit et par explications orales;
- le Comité a considéré que les données disponibles provenant d'études pré-cliniques, d'essais cliniques, des rapports de cas spontanés après mise sur le marché, des études pharmaco-épidémiologiques et de la littérature publiée ont montré que l'utilisation de produits contenant du kétoconazole par voie orale est associée à un risque élevé d'hépatotoxicité grave, démontré de la meilleure façon par les évaluations de causalité de cas d'hépatotoxicité fatals/potentiellement mortels;
- le Comité n'a pas pu identifier une infection fongique pour laquelle le niveau d'hépatotoxicité du médicament pourrait être compensé par un bénéfice prouvé de façon adéquate; le Comité a noté qu'il existe actuellement d'autres traitements disponibles pour le traitement des infections fongiques;
- le Comité n'a pas pu identifier de mesures adéquates supplémentaires pour réduire les risques du kétoconazole par voie orale comme traitement antifongique à un niveau acceptable.

Le Comité, en conséquence, a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits contenant du kétoconazole par voie orale n'est pas favorable dans le traitement des infections fongiques.

Par conséquent, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché pour le ou les médicaments visés à l'annexe I.

Les conditions pour la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché sont exposées à l'annexe III.