

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for suspendering af markeds- føringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder ketoconazol til oral anvendelse (se bilag I)

Ketoconazol blev første gang registreret som tabletter og oral suspension i december 1980. Derefter fulgte registreringen af topikale lægemiddelformer såsom creme/salve/shampoo. De topikale former er ikke omfattet af denne gennemgang.

I Europa er orale formuleringer af ketoconazol godkendt i 20 medlemsstater foruden Island og Norge. I flere medlemsstater har markedsføringstilladelsesindehaveren trukket markedsføringsgodkendelsen tilbage af kommercielle grunde, og kun 200 mg tabletformuleringen er endnu på markedet i EØS. Ketoconazol er ikke længere godkendt i nogen EØS-medlemsstat som oral suspension, 20 mg/ml, eller tabletter, 100 mg.

I EU er der godkendt forskellige indikationer for ketoconazol i forskellige medlemsstater. Følgende terapeutiske indikationer er indeholdt i den gældende version af det centrale datablad for det oprindelige produkt:

Infektioner i hud, hår og slimhinder med dermatofytter og/eller gærsvampe, der ikke kan behandles topikalt som følge af infektionsstedets beliggenhed, læsionens omfang eller dybden af infektionen i huden.

- *Dermatofytose*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia-follikulitis*
- *Kutan candidiasis*
- *Kronisk mukokutan candidiasis*
- *Orofaryngeal og esophageal candidiasis*
- *Kronisk recidiverende vaginal candidiasis*

Systemiske mykoser

Ketoconazol penetrerer ikke let centralnervesystemet. Mykotisk meningitis bør derfor ikke behandles oralt med ketoconazol.

- *Paracoccidioidomykose*
- *Histoplasmose*
- *Coccidioidomykose*
- *Blastomykose*

Den anbefalede dosering for voksne, der stort set er ens i alle EU's medlemsstater, er 200 mg dagligt, som kan øges til 400 mg ved utilstrækkelig respons. Hos børn er doseringsanbefalingerne også stort set ens og foreskriver 100 mg dagligt til børn mellem 15 og 30 kg, og samme dosis som til voksne hos børn over 30 kg.

Behandlingsvarigheden er fra fem på hinanden følgende dage (vaginal candidiasis) op til seks måneder ved systemiske mykoser såsom paracoccidioidomykose og histoplasmose.

Efter en gennemgang i 2011 konkluderede den franske nationale kompetente myndighed, at spontane indberetninger og litteratordata viser høj hepatotoksicitet ved oral anvendelse af ketoconazol. Risikoen synes at være højere end den, der ses med andre antimykotika.

Fra 1985 til 2010 blev der til de franske regionale lægemiddelovervågningscentre indberettet ca. 100 tilfælde af leversygdom med oralt ketoconazol, herunder hepatitis uden nærmere beskrivelse, toksisk hepatitis, cytolytisk hepatitis, kolestatisk hepatitis og leversvigt.

Desuden fandtes ved en litteratursøgning over 100 publikationer om hepatotoksicitet af ketoconazol. De akutte skader blev hovedsagelig karakteriseret som cytolyse og kan have alvorligt udfald, herunder levertransplantation. I nogle tilfælde blev der beskrevet positiv reeksponering. I litteraturen varierer forekomsten af akutte skader fra 1/2 000 eksponerede patienter til 12 %.

Baseret på en litteraturgennemgang syntes ketoconazol desuden at være det eneste antimykotiske middel, der sættes i forbindelse med udvikling af kronisk hepatitis og cirrhose.

På ovenstående baggrund afgjorde den franske lægemiddelmyndighed i juni 2011, at benefit/risk-forholdet for oralt ketoconazol var negativt, og suspendede de eksisterende markedsføringstilladelser i Frankrig og informerede sundhedspersoner og offentligheden om deres konklusioner. Sideløbende indledte Frankrig den 1. juli 2011 en indbringelse i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, som ændret. CHMP blev anmodet om at fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende ketoconazol til oral anvendelse og relaterede navne burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Sikkerhed

Vurderingen af den generelle sikkerhed af ketoconazol blev baseret på relevante oplysninger fra præ-kliniske undersøgelser, kliniske undersøgelser, spontane case-rapporter efter markedsføring, farmakoepidemiologiske undersøgelser og den publicerede litteratur. Opmærksomheden var især rettet mod hepatotoksicitet.

Resultaterne af ikke-kliniske toksicitetsundersøgelser viste, at leveren og det endokrine system er primære målorganer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgik udførligt mekanismen i hepatotoksicitet, bredt støttet med litteraturred data fra 1986 til 2007. Der er fundet flere mulige mekanismer bag den toksiske virkning, men der består fortsat usikkerheder.

Den kliniske sikkerhed af oralt ketoconazol blev vurderet hos 4 735 personer i 92 kliniske undersøgelser, der var sponsoreret af virksomheden og vedrørte ketoconazol tabletter (eller suspension), dels anvendt terapeutisk ved en række forskellige mykoser, dels givet til frivillige, raske forsøgspersoner. Ved analysen var punktestimatet for risikoen i de i produktresuméer sædvanligt anvendte hyppighedskategorier "almindelig" ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) for enhver unormal leverfunktionstest og "sjælden" ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) for hepatitis og/eller ikterus.

Ved at søge kumulativt frem til 15. juli 2011 efter bivirkninger kodet i henhold til foretrukne MedDRA betegnelser (version 14.0) på listen over de standardiserede MedDRA-søgetermer (SMQ) blev der for "Hepatic disorders" (brede betegnelser) fundet 1 512 tilfælde, hvoraf 1 505 var omfattet af undersøgetermen lægemiddelrelaterede hepatiske lidelser (udtømmende søgning, der undtog ikke-lægemiddelrelaterede hændelser såsom medfødte lidelser, infektioner og alkohol- og graviditetsrelaterede hændelser).

At de 1 505 tilfælde af interesse var de 880 (58 %) lægeligt valideret som alvorlige; heraf var der 18 livstruende tilfælde, som var uden konfunderende faktorer og således underbygger en kausal rolle af ketoconazol. Der blev indberettet syv fatale/livstruende tilfælde med hændelsesdato efter 2006, dvs. efter at det centrale datablad var blevet opdateret med bl.a. væsentlige hepatotoksicitetsrelaterede ændringer.

I scenarier med oral anvendelse af ketoconazol blev forekomsten af symptomatiske leverreaktioner i flere epidemiologiske undersøgelser anslået til mellem 1/10 000 og 1/15 000 patienter.

Markedsføringstilladelsesindehaverens gennemgang af litteraturdata og data efter markedsføring viste, at

- der er beskrevet hepatotoksicitet med ketoconazol ved dosis på 200 mg dagligt (median), som er den anbefalede daglige dosis,
- hyppigheden og alvorligheden af hepatotoksicitet ved oral anvendelse af ketoconazol er højere end med andre antimykotika til behandling af superficielle, subkutane og systemiske mykoser, idet bruttoraten af akutte leverskader pr. 10 000 patienter er den højeste blandt de orale antimykotika, og dets anvendelse er forbundet med udvikling af kronisk hepatitis og cirrhose (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999),
- hepatotoksicitet med ketoconazol indtræder sædvanligvis fra 1 til 6 måneder efter initiering af behandlingen (= 55 % af de tilfælde, hvor tiden til indsætten blev oplyst), men angives også at have fundet sted inden en måned (herunder få dage) efter initiering af behandlingen (35 % af de tilfælde, hvor tiden til indsætten blev oplyst)

Det blev konkluderet, at resultaterne af den aktuelle analyse af alle tilfælde af potentiel hepatotoksicitet med orale lægemidler indeholdende ketoconazol bekræfter, at der er risiko for alvorlig hepatotoksicitet ved oral anvendelse af ketoconazol, hvilket bedst fremgår af kausalitetsvurderingen ved fatale/livstruende tilfælde af hepatotoksicitet.

Virkning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde en udførlig gennemgang af virkningen af oralt ketoconazol for hver af de godkendte indikationer.

Generelt var de kliniske undersøgelser, der blev forelagt som dokumentation af virkningen af oralt ketoconazol, begrænsede og ikke udført i overensstemmelse med de nuværende retningslinjer. Denne mangel er ikke afhjulpet, da ketoconazol ikke har været anvendt som aktivt sammenligningsstof til nyere lægemidler siden 2001.

Undersøgelserne af virkningen af ketoconazol ved *Malassezia*-follikulitis, pityriasis versicolor, tinea capitis og tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis og tinea manuum var sparsomme.

Der var heller ikke tilstrækkelig evidens til at hævde eller afvise gavnlig virkning af noget antimykotisk middel til behandling af candidiasis, og de af markedsføringstilladelsesindehaverne forelagte undersøgelser om virkningen af ketoconazol ved infektioner med andre *Candida*-arter var begrænsede.

På baggrund af graden af ketoconazols virkning og dets dårlige fordeling i centralnervesystemet kan anvendelse af ketoconazol ved systemiske mykoser tænkes at udsætte patienterne for suboptimal behandling i henhold til behandlingsretningslinjerne.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog at trække alle de indikationer tilbage, der kræver længerevarende brug af høje doser, f.eks. systemiske mykoser, der kræver en behandlingstid på seks måneder eller længere, da hepatotoksicitet sædvanligvis er blevet indberettet efter omfattende kumulativ eksponering for ketoconazol, samt at begrænse indikationerne til *Malassezia*-follikulitis, tinea capitis og kronisk mukokutan candidiasis ved intolerance eller manglende respons på behandling med andre orale og/eller intravenøse antimykotika. Til påvisning af virkningen af ketoconazol ved disse indikationer fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen i alt 40 tilfælde, 19 tilfælde baseret på klinikbesøg hos to klinikere, der førte register over sådanne patienter, og 21 tilfælde baseret på en litte-

raturgennemgang. Bortset fra 5 tilfælde af tinea capitis svarede alle tilfældene til kronisk mukokutan candidiasis (n=16) (der var ingen tilfælde af Malassezia-follikulitis). Disse tilfælde var udledt af gamle publikationer (fra 1981 til 1986), skønt behandlingspraksis må forventes at have ændret sig i løbet af de mere end 25 år. Det bemærkes, at ketoconazol har været tilgængeligt siden 1982, hvorimod fluconazol og itraconazol først blev tilgængelige i 1990'erne.

Benefit / risk-forhold

Det hepatotoksiske potentiale er en klassevirkning af azol-antimykotika og er længe blevet beskrevet for ketoconazol af talrige ikke-kliniske og kliniske kilder.

Den aktuelle analyse af alle tilfælde af potentiel hepatotoksicitet med orale lægemidler indeholdende ketoconazol bekræfter risikoen for alvorlig hepatotoksicitet i forbindelse med brug af oralt ketoconazol, hvilket klart fremgår af kausalitetsvurderingerne af fatale/livstruende tilfælde af hepatotoksicitet.

Analysen viste også, at oralt ketoconazol var forbundet med den højeste bruttoforekomst af akut leverskade pr. 10.000 patienter blandt orale antimykotika og med udvikling af kronisk hepatitis og cirrhose.

Der er fortsat usikkerhed om mekanismen bag ketoconazols hepatotoksicitet. Da der ikke blev fremlagt yderligere undersøgelser, kunne hypotesen om, at høje kumulative doser af ketoconazol er en mulig risikofaktor for udvikling af alvorlig hepatotoksicitet, ikke støttes på dette stadium.

Skønt hepatotoksicitet er en klassevirkning af azoler, giver de kvantitative og kvalitative aspekter af ketoconazols hepatotoksicitet samlet set grund til særlig betænkelighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemgik fordele og risici ved oralt ketoconazol ved dermatofytoser (tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis og tinea manuum) pityriasis versicolor, Malassezia-follikulitis, infektioner forårsaget af Candida, kutan candidiasis, kronisk mukokutan candidiasis, orofaryngeal candidiasis, esophageal candidiasis, kronisk recidiverende vulvovaginal candidiasis, systemiske mykoser (paracoccidioidomykose, histoplasmose, coccidioidomykose, blastomykose) og konkluderede, at ketoconazol har en acceptabel sikkerhedsprofil ved anvendelse af lave doser i korte perioder i godartede tilfælde, men at anvendelse i høje doser gennem længere tid kun kunne støttes, når der var god virkning, og risiciene for hepatotoksicitet opvejedes af sygdommens dødelighed og alvorlige morbiditet.

For at minimere risiciene har indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslået at slette alle indikationer, der kræver længerevarende brug af høje doser, f.eks. systemiske mykoser, der kræver behandling i seks måneder eller længere, på baggrund af, at hepatotoksicitet sædvanligvis er blevet indberettet efter omfattende kumulativ eksponering for ketoconazol, og at begrænse indikationerne til at omfatte Malassezia-follikulitis, tinea capitis og kronisk mukokutan candidiasis i tilfælde med manglende tolerance eller respons over for andre orale og/eller intravenøse antimykotika.

Blandt andre risikominimeringsaktiviteter, der blev foreslået af markedsføringstilladelsesindehaveren, var, at ordinationsretten begrænses til læger med erfaring i behandling af sjældne mykotiske hudsygdomme og sjældne undergrupper af almindelige mykoser. Anvendelsen begrænses således til korte behandlingsperioder og til kun at omfatte infektioner med følsomme patogener (Candida); hertil kommer bedre oplysning om risiciene.

Efter gennemgang af de af markedsføringstilladelsesindehaveren forelagte data fandt CHMP ikke de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger tilstrækkelige til at nedsætte risiciene til et acceptabelt niveau i betragtning af de allerede gældende begrænsninger og advarsler. Desuden var det opfattelsen, at ingen begrænset anvendelse kunne underbygges tilstrækkeligt.

På anmodning af CHMP blev der den 3. september 2012 holdt et møde i den videnskabelige rådgivende gruppe (SAG) vedrørende antiinfektive midler. Eksperterne blev bedt om at drøfte alle begrænsede indikationer, hvor benefit/risk-forholdet kan anses for positivt i det nuværende armamentarium, herunder den begrænsede indikation, der var foreslået af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Eksperterne var samstemmende af den opfattelse, at der ikke fandtes videnskabelig evidens til støtte for markedsføringstilladelsesindehaverens forslag om en revideret indikation.

Gruppen var af den opfattelse, at der ikke er data, der støtter virkningen af ketoconazol ved behandlingssvigt af andre midler (herunder andre azoler) eller ved konstateret resistens. Den videnskabelige rådgivende gruppe fandt således, at aktiviteten af de nyere systemiske antimykotika forventes at være overlegen i forhold til ketoconazol. Desuden fandt eksperterne det vanskeligt at forvente nytte af ketoconazol, når der konstateres resistens over for et eller flere midler i klassen, da krydsresistens forekommer hyppigt, og da der mangler evidens om eventuel følsomhed for ketoconazol ved resistens over for andre azoler. I øvrigt fås test til følsomhedsbestemmelse over for ketoconazol ikke i handelen.

Den videnskabelige rådgivende gruppe fandt også, at den farmakokinetiske/farmakodynamiske profil af ketoconazol har samme begrænsninger som de andre systemiske antimykotika (dvs. begrænset absorption og fordeling), og at lægemiddelinteraktionsprofilen kan tænkes at være endnu dårligere.

Alle eksperterne var af den opfattelse, at sikkerhedsprofilen af ketoconazol er ringere end af de øvrige systemiske antimykotika, og at der ikke er evidens for, at ketoconazol repræsenterer et behandlingsalternativ, når andre azoler ikke tolereres. Endelig vedgik den videnskabelige rådgivende gruppe, at ketoconazol potentielt kunne anvendes som sidste behandlingsmulighed i visse meget sjældne tilfælde. Eksperterne udtalte imidlertid samstemmende, at der var tale om anekdotiske tilfælde, og at der ikke forelå videnskabelig evidens til støtte herfor. Desuden måtte anvendelse af ketoconazol i sådanne tilfælde forventes at kræve langvarig eller gentagen behandling, hvilket gruppen anså for betænkeligt i betragtning af stoffets hepatotoksiske profil.

Gruppen noterede sig virksomhedens bestræbelser på at underbygge anvendelsen af ketoconazol ved superficielle mykoser som redningsbehandling til andre azoler, men det begrænsede antal tilfælde kunne ikke tilstrækkeligt godtgøre lægemidlets fordele til redningsbehandling som påberåbt af virksomheden.

De påberåbte indikationer vedrører desuden superficielle mykoser, der hovedsagelig er begrænset til huden (også slimhinderne ved kronisk mukokutan candidiasis), og uanset den sociale byrde/ulempe ved denne type infektioner må det forhold, at de i de fleste tilfælde er godartede, også i sig selv holdes op mod stoffets grad af hepatotoksicitet.

I betragtning af alt det ovenstående kunne CHMP ikke udpege nogen situation, der berettiger at eksponere en patient for den hepatotoksicitet, der forbundet med oral anvendelse af ketoconazol.

Samlet konklusion

Udvalget kunne ikke udpege en mykotisk infektion, hvor lægemidlets grad af hepatotoksicitet opvejes af en fyldestgørende dokumenteret fordel, og konkluderede derfor, at fordelene ved oralt ketoconazol til behandling af alle ovennævnte antimykotiske indikationer ikke opvejer risiciene.

På grundlag af disse konklusioner anbefalede udvalget suspendering af markedsføringstilladelserne for alle lægemidler indeholdende ketoconazol til oral anvendelse.

Mindretalsudtalelser fremgår af bilag III.

Begrundelse for suspenderingen af markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende ketoconazol til oral anvendelse,
- udvalget gennemgik alle foreliggende data om virkning og sikkerhed af lægemidler indeholdende ketoconazol til oral anvendelse, navnlig data om risikoen for hepatotoksicitet, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremlagt skriftligt og ved de mundtlige fremlæggelser,
- udvalget fandt, at de foreliggende data fra prækliniske undersøgelser, kliniske undersøgelser, spontane indberetninger af case-rapporter efter markedsføring, farmakoepidemiologiske undersøgelser og den publicerede litteratur har vist, at anvendelse af orale lægemidler indeholdende ketoconazol er forbundet med høj risiko for alvorlig hepatotoksicitet, som klarest fremgår af kausalitetsvurderingerne ved fatale/livstruende tilfælde af hepatotoksicitet,
- udvalget kunne ikke udpege nogen mykose, hvor lægemidlets grad af hepatotoksicitet kunne opvejes af en fyldestgørende underbygget fordel; udvalget bemærkede, at der på nuværende tidspunkt er andre behandlingsmuligheder for mykoser,
- udvalget kunne ikke udpege yderligere passende foranstaltninger, der mindsker risiciene ved oral antimykotisk behandling med ketoconazol til et acceptabelt niveau.

Udvalget konkluderede derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende ketoconazol til oral anvendelse ikke er gunstigt til behandling af mykoser,

I medfør af artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CHMP derfor suspendering af markedsføringstilladelserne for alle lægemidler omhandlet i bilag I.

Betingelserne for ophævelse af suspenderingen af markedsføringstilladelserne fremgår af bilag III.