

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van ketoconazol bevattende producten voor oraal gebruik (zie bijlage I)

Ketoconazol werd in december 1980 voor het eerst geregistreerd als tabletten en orale suspensie. Dit werd gevolgd door de registratie van topische farmaceutische vormen zoals crème/zalf/shampoo. Topische vormen zijn in de huidige beoordeling niet in overweging genomen.

In Europa zijn orale formuleringen van ketoconazol momenteel goedgekeurd in twintig lidstaten, alsook in IJsland en Noorwegen. In verscheidene lidstaten heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om commerciële redenen de vergunningen voor het in de handel brengen ingetrokken, en in de EER is alleen de tabletformulering van 200 mg nog steeds verkrijgbaar. Ketoconazol 20 mg/ml orale suspensie en ketoconazol 100 mg tabletformuleringen zijn niet langer toegelaten in welke lidstaat van de EER dan ook.

Binnen de EU verschillen de indicaties die zijn goedgekeurd voor ketoconazol bevattende producten tussen lidstaten. De therapeutische indicaties die zijn opgenomen in de huidige versie van het Company Core Data Sheet (CCDS) van het oorspronkelijk ontwikkelde product zijn als volgt:

*Infecties van de huid, het haar en de mucosa, geïnduceerd door dermatofyten en/of gisten, die niet topisch kunnen worden behandeld wegens de plaats of de omvang van de laesie of de diepe infectie van de huid.*

- *Dermatofytose*
- *Pityriasis versicolor*
- *Malassezia folliculitis*
- *Cutane candidose*
- *Chronische mucocutane candidose*
- *Orofaryngeale en oesofageale candidose*
- *Chronische, zich herhalende vaginale candidose*

*Systemische schimmelinfecties.*

*Ketoconazol dringt niet goed door in het centraal zenuwstelsel. Daarom mag schimmelmeningitis niet worden behandeld met oraal ketoconazol.*

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

De doseringsaanbevelingen voor volwassenen komen grotendeels overeen in de verschillende lidstaten, namelijk 200 mg per dag; deze dosis kan worden verhoogd tot 400 mg in gevallen waar de respons niet toereikend is. Voor kinderen komen de doseringsaanbevelingen ook grotendeels overeen, namelijk 100 mg per dag voor kinderen die 15-30 kg wegen en dezelfde dosis als voor volwassenen bij kinderen die meer dan 30 kg wegen.

De behandelingsduur varieert van vijf opeenvolgende dagen (vaginale candidose) tot maximaal zes maanden voor systemische schimmelinfecties zoals paracoccidioïdomycose en histoplasmose.

In 2011 werd op basis van een door de Franse nationale bevoegde instantie uitgevoerde beoordeling geconcludeerd dat spontane meldingen en literatuurgegevens aangeven dat oraal ketoconazol

geassocieerd wordt met een hoog niveau van levertoxiciteit. Het risiconiveau blijkt hoger te zijn dan dat wat wordt waargenomen met andere antischimmelmiddelen.

Van 1985 tot 2010 werden ongeveer honderd gevallen van leveraandoeningen met oraal ketoconazol aan het netwerk van Franse regionale centra voor geneesmiddelenbewaking gemeld, waaronder niet anders omschreven hepatitis, toxische hepatitis, cytolytische hepatitis, cholestatische hepatitis en leverfalen.

Bovendien werden in een literatuuroverzicht meer dan honderd publicaties in verband met de levertoxiciteit van ketoconazol gevonden. Kenmerken van acute letsels omvatten hoofdzakelijk cytolyse, en de letsels kunnen leiden tot ernstige uitkomsten waaronder levertransplantatie. In sommige gevallen werd een positieve 'rechallenge' opgemerkt. In de literatuur is de incidentie van acute letsels variabel en varieerde deze van 1/2 000 van de blootgestelde patiënten tot 12%.

Bovendien leek ketoconazol, op basis van het literatuuroverzicht, het enige antischimmelmiddel te zijn dat werd geassocieerd met de ontwikkeling van chronische hepatitis en cirrose.

Gelet op het bovenstaande oordeelde het Franse agentschap in juni 2011 dat de baten-  
risicoverhouding van oraal ketoconazol negatief was, schorste het de bestaande vergunningen voor het in de handel brengen in Frankrijk en informeerde het de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en het publiek over zijn conclusies. Tegelijkertijd startte Frankrijk op 1 juli 2011 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd. Het CHMP werd gevraagd zijn advies te geven over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die ketoconazol voor oraal gebruik bevatten, en verwante namen, moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

## **Veiligheid**

Om de algemene veiligheid van ketoconazol te beoordelen, werd relevante informatie uit preklinische onderzoeken, klinische proeven, spontane case reports na het in de handel brengen, farmaco-epidemiologische onderzoeken en gepubliceerde literatuur bestudeerd. Er werd speciale aandacht geschonken aan het probleem levertoxiciteit.

Resultaten uit niet-klinische toxiciteitsonderzoeken gaven aan dat de lever en het endocriene systeem primaire doelorganen zijn. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen besprak uitgebreid het mechanisme van levertoxiciteit, goed ondersteund door literatuurgegevens uit 1986 tot 2007. Er zijn verscheidene mogelijke mechanismen voor deze toxiciteit geïdentificeerd, maar er blijven nog altijd onduidelijkheden bestaan.

De klinische veiligheid van oraal ketoconazol werd beoordeeld bij 4 735 proefpersonen in 92 bedrijfsgesponsorde klinische proeven met ketoconazoltabletten (of -suspensie), hetzij toegediend ter behandeling van een verscheidenheid aan schimmelinfecties bij patiënten, hetzij toegediend aan gezonde vrijwilligers. Gebaseerd op deze analyse was de puntschatting van het risico, in termen van de algemeen gebruikte frequentie categorieën in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC's), "vaak" ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ) voor abnormale resultaten van leverfunctietests, en "zelden" ( $\geq 1/10 000$  tot  $< 1/1 000$ ) voor hepatitis en/of geelzucht.

Een cumulatieve zoekbewerking tot en met 15 juli 2011 voor bijwerkingen gecodeerd volgens de MedDRA (versie 14.0)-voorkeurstermen die zijn vermeld in de gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's) voor leveraandoeningen (algemene termen) leverde 1 512 gevallen op, waarvan 1 505 gevallen deel uitmaakten van de sub-SMQ voor geneesmiddelgerelateerde leveraandoeningen (uitgebreide zoekbewerking waarbij niet aan geneesmiddelen gerelateerde

voorvallen zoals geboorte-, infectie-, alcohol- en zwangerschapsgerelateerde voorvallen werden uitgesloten).

Van de 1 505 gevallen van belang waren er 880 (58%) ernstig, zoals medisch gevalideerd, waarvan 18 levensbedreigende gevallen geen verstoringe variabelen vertoonden en daarom een causale rol voor ketoconazol ondersteunen. Er werden zeven fatale/levensbedreigende gevallen gemeld met voorvaldatum na 2006, d.w.z. na de CCDS-update die aanzienlijke levertoxiciteitsgerelateerde herzieningen bevatte.

De incidentie van symptomatische leverreacties in het kader van behandeling met oraal ketoconazol werd voor verscheidene epidemiologische onderzoeken berekend, en bedroeg tussen 1/10 000 en 1/15 000 patiënten.

De beoordeling van de literatuur en de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte post-marketinggegevens toonde aan dat

- levertoxiciteit met ketoconazol is gemeld bij een dagelijkse dosis van 200 mg (mediaan), de aanbevolen dagelijkse dosis;
- de incidentie en ernst van de levertoxiciteit die is geassocieerd met het gebruik van oraal ketoconazol, hoger zijn dan met het gebruik van andere antischimmelmiddelen bij de behandeling van oppervlakkige, subcutane en systemische schimmelinfecties, waarbij sprake was van het hoogste ruwe incidentiecijfer per 10 000 patiënten voor acuut leverletsel, vergeleken met andere orale antischimmelmiddelen, en waarbij het gebruik ervan geassocieerd wordt met de ontwikkeling van chronische hepatitis en cirrose (Chien *et al.*, 1997; Garcia *et al.*, 1999);
- de eerste symptomen van levertoxiciteit met ketoconazol gewoonlijk optreden tussen één en zes maanden na het begin van de behandeling (55% van de gevallen wanneer de tijd tot de eerste symptomen werd gedocumenteerd), maar minder dan één maand (waaronder een paar dagen) na het begin van de behandeling is ook gemeld (35% van de gevallen wanneer de tijd tot de eerste symptomen werd gedocumenteerd);

Geconcludeerd werd dat de resultaten van de huidige analyse van alle gevallen van mogelijke levertoxiciteit met oraal ketoconazol bevattende geneesmiddelen, het risico bevestigen van ernstige levertoxiciteit die wordt geassocieerd met het gebruik van oraal ketoconazol, wat het best wordt gedemonstreerd aan de hand van de vaststelling van de oorzakelijkheid bij gevallen van fatale/levensbedreigende levertoxiciteit.

## **Werkzaamheid**

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte een gedetailleerd rapport waarin de werkzaamheid van oraal ketoconazol aan de hand van goedgekeurde indicaties werd onderzocht.

De klinische onderzoeken die werden overgelegd ter ondersteuning van de werkzaamheid van oraal ketoconazol, waren in het algemeen beperkt en waren niet uitgevoerd overeenkomstig de huidige richtsnoeren. Dit probleem is niet minder geworden omdat ketoconazol sinds 2001 niet is gebruikt als een actieve comparator voor nieuwere geneesmiddelen.

Onderzoeken naar de werkzaamheid van ketoconazol bij malassezia folliculitis, pityriasis versicolor, tinea capitis en tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis en tinea manuum waren schaars.

Er was ook onvoldoende bewijsmateriaal om een voordeel te claimen of te weerleggen voor welk antischimmelmiddel dan ook bij de behandeling van candidiasis, en de door de houders van de

vergunning voor het in de handel brengen gepresenteerde onderzoeken naar de werkzaamheid van ketoconazol bij andere infecties met *Candida* spp. waren beperkt.

Gezien zijn niveau van werkzaamheid en zijn slechte distributie in het centraal zenuwstelsel zou het gebruik van ketoconazol bij systemische mycosen patiënten kunnen blootstellen aan een suboptimale behandeling, zoals vertaald in de therapeutische richtsnoeren.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde voor om alle indicaties in te trekken die langdurige behandeling bij hogere doseringen vereisen, bv. systemische mycosen die een behandeling van zes maanden of langer vereisen, daarbij rekening houdend met het feit dat levertoxiciteit gewoonlijk is gemeld na een uitgebreide cumulatieve blootstelling aan ketoconazol. Ook stelde hij voor om de indicaties voor malassezia folliculitis, tinea capitis en chronische mucocutane candidiasis bij patiënten die intolerantie hadden ontwikkeld of niet op alternatieve orale en/of intraveneuze antischimmeltherapie reageerden, te beperken. Om de werkzaamheid van ketoconazol bij deze indicaties aan te tonen, overlegde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen een totaal van 40 gevallen, 19 gevallen op basis van klinische bezoeken van twee medici die een register bijhielden van dergelijke patiënten, en 21 gevallen op basis van een beoordeling van de literatuur. Alle gevallen, behalve 5 gevallen van tinea capitis (geen gevallen van malassezia folliculitis), correspondeerden met chronische mucocutane candidiasis (n=16). Bovendien waren deze gevallen afgeleid uit oude publicaties (van 1980 tot 1986), terwijl veranderingen zouden kunnen worden verwacht bij de behandeling van patiënten gedurende meer dan 25 jaar. Opgemerkt dient te worden dat, terwijl ketoconazol sinds 1982 verkrijgbaar was, fluconazol en itraconazol later beschikbaar kwamen in de jaren '90.

### **Baten-risicoverhouding**

Het vermogen tot levertoxiciteit is een klasse-effect van azol-antischimmelmiddelen, en is voor ketoconazol sinds lang gemeld in talrijke niet-klinische en klinische referenties.

De resultaten van de huidige analyse van alle gevallen van mogelijke levertoxiciteit met oraal ketoconazol bevattende geneesmiddelen, bevestigden het risico van ernstige levertoxiciteit die wordt geassocieerd met het gebruik van oraal ketoconazol, wat het best wordt gedemonstreerd aan de hand van de vaststelling van de oorzakelijkheid bij gevallen van fatale/levensbedreigende levertoxiciteit.

De analyse toonde ook aan dat het gebruik van oraal ketoconazol geassocieerd was met het hoogste ruwe incidentiecijfer per 10 000 patiënten voor acuut leverletsel, vergeleken met andere orale antischimmelmiddelen, alsook met de ontwikkeling van chronische hepatitis en cirrose.

Er blijven nog altijd onduidelijkheden bestaan over het mechanisme van levertoxiciteit van ketoconazol. Omdat geen aanvullend onderzoek werd overgelegd, kon de hypothese dat een hoge cumulatieve dosis ketoconazol een mogelijke risicofactor is voor de ontwikkeling van ernstige levertoxiciteit in dit stadium niet worden ondersteund.

In het algemeen vormen de kwantitatieve en kwalitatieve aspecten van de levertoxiciteit van ketoconazol, hoewel levertoxiciteit een klasse-effect van azolen is, een uitzonderlijk probleem.

De baten en de risico's van oraal ketoconazol bij dermatofytose (tinea capitis, tinea barbae, tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis en tinea manuum), pityriasis versicolor, malassezia folliculitis, infecties door *Candida*-soorten, cutane candidiasis, chronische mucocutane candidose, orofaryngeale candidose, oesofageale candidose, chronische, zich herhalende vulvovaginale candidose en systemische mycosen (paracoccidioïdomycose, histoplasmose, coccidioïdomycose, blastomycose) werden beoordeeld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, en er werd geconcludeerd dat ketoconazol een aanvaardbaar veiligheidsprofiel had wanneer gebruikt voor korte

perioden bij een lage dosis bij goedaardige ziekten, maar dat het gebruik ervan gedurende langere perioden bij hoge doses alleen kon worden ondersteund wanneer er sprake was van goede werkzaamheid en de risico's van levertoxiciteit minder zwaar wogen dan de mortaliteit en ernstige morbiditeit van de ziekte.

Om de risico's tot een minimum te beperken heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen voorgesteld om alle indicaties te verwijderen die langdurige behandeling bij hogere doseringen vereisen, bv. systemische mycosen die een behandeling van zes maanden of langer vereisen, daarbij rekening houdend met het feit dat levertoxiciteit gewoonlijk is gemeld na een uitgebreide cumulatieve blootstelling aan ketoconazol. Ook heeft hij voorgesteld om de indicaties voor malassezia folliculitis, tinea capitis en chronische mucocutane candidiasis bij patiënten die intolerantie hadden ontwikkeld of niet reageerden op alternatieve orale en/of intraveneuze antischimmeltherapie, te beperken.

Een van de risicobeperkende maatregelen die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen werden voorgesteld, was de beperking van het voorschrijven door artsen met ervaring in de behandeling van zeldzame schimmelhuidziekten en zeldzame ondergroepen van gewone schimmelziekten, de beperking van het gebruik (korte behandelingsperioden en alleen behandeling van gevoelige infecterende pathogenen (Candida)) en meer berichtgeving over de risico's.

Na de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen overgelegde gegevens te hebben bestudeerd, was het CHMP van mening dat de voorgestelde risicobeperkende maatregelen niet geschikt waren om de risico's tot een aanvaardbaar niveau te verminderen, daarbij rekening houdend met de beperkingen en waarschuwingen die al van kracht zijn. Ook werd in aanmerking genomen dat geen enkel beperkend gebruik voldoende kon worden onderbouwd.

Op verzoek van het CHMP vond op 3 september 2012 een bijeenkomst van de Wetenschappelijke Adviesgroep (SAG) Infectieziekten plaats. De deskundigen werd gevraagd alle beperkte indicaties te bespreken waarbij de baten-risicoverhouding als positief zou kunnen worden beschouwd met het huidige armamentarium, en in het bijzonder de beperkte indicatie die werd voorgesteld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. De deskundigen kwamen unaniem overeen dat er geen wetenschappelijk bewijs was ter ondersteuning van het voorstel van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tot wijziging van de indicaties.

De SAG was van mening dat er geen gegevens zijn die de werkzaamheid van ketoconazol ondersteunen wanneer andere behandelingen (waaronder andere azolen) zijn mislukt of wanneer resistentie is gedetecteerd. Sterker nog, de SAG was van mening dat de activiteit van de nieuwere systemische antischimmelmiddelen naar verwachting beter is dan die van ketoconazol. Bovendien verwachten de deskundigen niet zonder meer dat ketoconazol nuttig zou zijn wanneer resistentie tegen (een) middel(en) van de klasse wordt gedetecteerd, omdat kruisresistentie vaak voorkomt en aanwijzingen voor de mogelijke gevoeligheid voor ketoconazol ontbreken wanneer er sprake is van resistentie tegen andere azolen. Daar komt nog bij dat tests voor de gevoeligheid voor ketoconazol niet in de handel verkrijgbaar zijn.

De SAG was ook van mening dat het profiel van de farmacokinetiek/farmacodynamiek van ketoconazol beperkingen laat zien die vergelijkbaar zijn met die van de andere systemische antischimmelbehandelingen (d.w.z. beperkte absorptie, distributie), en het geneesmiddelinteractieprofiel zou zelfs slechter kunnen zijn.

De deskundigen waren het er allemaal over eens dat het veiligheidsprofiel van ketoconazol slechter was dan dat van de andere systemische antischimmelbehandelingen, en er zijn geen aanwijzingen dat ketoconazol een optie zou kunnen zijn wanneer andere azolen niet worden verdragen. Ten slotte erkende de SAG dat ketoconazol mogelijk zou kunnen worden gebruikt als een laatste

behandelingsoptie in een aantal zeer zeldzame gevallen. De deskundigen waren echter unaniem in hun conclusie dat deze gevallen anekdotisch waren en dat er geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar was om deze stelling te ondersteunen. Bovendien zou het gebruik van ketoconazol in die gevallen waarschijnlijk een langetermijn- of herhaalde behandeling omvatten, waarover de SAG zich zorgen zou maken gezien het levertoxiciteitsprofiel van de verbinding.

Hoewel er erkenning was voor de inspanningen van het bedrijf om het gebruik van ketoconazol als reddingstherapie voor andere azolen bij oppervlakkige schimmelinfecties te bevestigen, waren de patiëntenreeksen beperkt en kon het door het bedrijf aangevoerde voordeel van het geneesmiddel bij reddingstherapie niet voldoende worden geverifieerd.

Bovendien betreffen de geclaimde indicaties oppervlakkige schimmelinfecties die voornamelijk zijn beperkt tot de huid (ook slijmvliezen voor CMC), en hoewel de sociale last/het ongemak van dit type infecties niet wordt ontkend, moet het feit dat ze in het algemeen goedaardig zijn als zodanig ook worden afgewogen tegen de mate van levertoxiciteit van het geneesmiddel.

Het CHMP kon, na al het bovenstaande in aanmerking te hebben genomen, geen situatie vaststellen waarmee kon worden gerechtvaardigd dat een patiënt wordt blootgesteld aan het niveau van levertoxiciteit van ketoconazol bij oraal gebruik.

### **Algehele conclusie**

Het Comité kon geen schimmelinfectie identificeren waarbij tegenover het niveau van levertoxiciteit van het geneesmiddel een voldoende onderbouwd voordeel kon worden gezet, en concludeerde daarom dat de voordelen van oraal ketoconazol bij de behandeling van alle bovenvermelde schimmelindicaties niet opwegen tegen de risico's.

Gebaseerd op die conclusies deed het Comité de aanbeveling om de vergunningen voor het in de handel brengen voor alle ketoconazol bevattende producten voor oraal gebruik te schorsen.

Afwijkende meningen worden in aanhangsel III beschreven.

### **Redenen voor schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen**

Overwegende dat

- het Comité de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor ketoconazolbevattende producten voor oraal gebruik, in aanmerking heeft genomen;
- het Comité alle beschikbare gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van ketoconazol bevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik heeft bestudeerd, in het bijzonder gegevens met betrekking tot het risico van levertoxiciteit die schriftelijk en door mondelinge toelichting door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen zijn overgelegd;
- het Comité van mening was dat beschikbare gegevens uit preklinische onderzoeken, klinische proeven, spontane case reports na het in de handel brengen, farmaco-epidemiologische onderzoeken en gepubliceerde literatuur hebben aangetoond dat het gebruik van oraal ketoconazol bevattende producten geassocieerd wordt met een hoog risico van ernstige levertoxiciteit, wat het best wordt gedemonstreerd aan de hand van de vaststelling van de oorzakelijkheid bij gevallen van fatale/levensbedreigende levertoxiciteit;
- het Comité geen schimmelinfectie kon identificeren waarbij tegenover het niveau van levertoxiciteit van het geneesmiddel een voldoende onderbouwd voordeel kon worden gezet; het Comité merkte op dat er momenteel alternatieven beschikbaar zijn voor de behandeling van schimmelinfecties;

- het Comité geen verdere toereikende maatregelen kon identificeren voor het tot een aanvaardbaar niveau verlagen van de risico's van ketoconazol voor oraal gebruik als antischimmelbehandeling;

heeft het Comité daarom geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van ketoconazol bevattende producten voor oraal gebruik niet gunstig is bij de behandeling van schimmelinfecties.

Het CHMP beveelt daarom overeenkomstig artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG de schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen aan voor alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd.

De voorwaarden voor de opheffing van de schorsing van de vergunning(en) voor het in de handel brengen worden uiteengezet in bijlage III.