

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivazioni della sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica di prodotti contenenti ketoconazolo per uso orale (vedere allegato I)

Il ketoconazolo è stato registrato per la prima volta nel dicembre 1980 nella formulazione di compresse e sospensione orale. In seguito sono state registrate le forme farmaceutiche topiche come crema/unguento/shampoo. Le forme topiche non sono state considerate nella presente revisione.

In Europa, le formulazioni orali di ketoconazolo sono attualmente approvate in 20 Stati membri, come anche in Islanda e in Norvegia. Le autorizzazioni all'immissione in commercio sono state ritirate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di molti Stati membri per ragioni commerciali e solo la formulazione in compresse da 200 mg è ancora disponibile nello SEE. Le formulazioni di ketoconazolo sospensione orale 20 mg/ml e di ketoconazolo compresse 100 mg non sono più autorizzate in nessuno Stato membro dello SEE.

All'interno dell'UE, le indicazioni approvate per i prodotti contenenti ketoconazolo variano tra gli Stati membri. Le indicazioni terapeutiche incluse nella versione attuale del *company core data sheet* (CCDS) (fogli informativo dell'azienda) del prodotto iniziatore sono le seguenti:

Infezioni della pelle, dei capelli e delle mucose, indotte da dermatofiti e/o lieviti, che non possono essere trattate per via topica a causa del sito o del grado della lesione o della profondità d'infezione della pelle.

- *Dermatofitosi*
- *Pitiriasi versicolor*
- *Follicolite da Malassezia*
- *Candidosi cutanea*
- *Candidosi mucocutanea cronica*
- *Candidosi orofaringea ed esofagea*
- *Candidosi vaginale cronica, ricorrente*

Infezioni micotiche sistemiche.

Il ketoconazolo non penetra in modo completo nel sistema nervoso centrale. Pertanto, le meningiti micotiche non devono essere trattate con il ketoconazolo orale.

- *Paracoccidiodomicosi*
- *Istoplasmosi*
- *Coccidiodomicosi*
- *Blastomicosi*

Le raccomandazioni di dosaggio per gli adulti sono ampiamente coerenti tra gli Stati membri e sono poste a 200 mg al giorno, che possono essere aumentati a 400 mg nei casi in cui non vi sia una risposta adeguata. Anche nei bambini le raccomandazioni di dosaggio sono ampiamente coerenti, con 100 mg al giorno per bambini di peso 15-30 kg e con lo stesso dosaggio degli adulti per bambini di peso superiore a 30 kg.

La durata di trattamento oscilla tra 5 giorni consecutivi (candidosi vaginale) fino a 6 mesi per le infezioni micotiche sistemiche come la paracoccidiodomicosi e l'istoplasmosi.

Nel 2011, una revisione condotta dalle autorità nazionale competenti francesi ha concluso che le segnalazioni spontanee e i dati della letteratura indicano che il ketoconazolo orale è associato a livelli

elevati di tossicità epatica. Il livello di rischio sembra essere maggiore di quello osservato con altri agenti antimicotici.

Dal 1985 al 2010, sono stati segnalati circa cento casi di disturbi epatici con il ketoconazolo orale alla rete dei centri regionali di farmacovigilanza francese, inclusa epatite NOS, epatite tossica, epatite citolitica, epatite colestatica, insufficienza epatica.

Inoltre, in un riesame della letteratura sono state recuperate più di 100 pubblicazioni correlate all'epatotossicità del ketoconazolo. Le caratteristiche delle lesioni acute includevano principalmente la citolisi e possono portare a gravi esiti, incluso il trapianto di fegato. In alcuni casi è stata notata una riesposizione positiva. Nella letteratura, l'incidenza di lesioni acute è variabile e oscilla tra 1/2000 pazienti esposti al 12%.

Inoltre, sulla base della revisione della letteratura, il ketoconazolo sembra essere l'unico agente antimicotico associato allo sviluppo di epatite cronica e cirrosi.

Alla luce di quanto sopra, nel giugno 2011 l'agenzia francese ha considerato che il rapporto rischi/benefici del ketoconazolo orale fosse negativo, ha sospeso le autorizzazioni all'immissione in commercio esistenti in Francia e ha informato gli operatori sanitari e il pubblico in merito alle sue conclusioni. In parallelo, l'1 luglio 2011 la Francia ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. È stato richiesto al CHMP un parere circa il mantenimento, la variazione, la sospensione o il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti ketoconazolo per uso orale, e denominazioni associate.

Sicurezza

Per valutare la sicurezza generica del ketoconazolo, sono state valutate le informazioni pertinenti di studi pre-clinici, sperimentazioni cliniche, segnalazioni di casi spontanee post-immissione in commercio, studi farmaco-epidemiologici e letteratura pubblicata. È stata dedicata particolare attenzione al problema dell'epatotossicità.

I risultati degli studi di tossicità non clinici hanno indicato il fegato e il sistema endocrino come principali organi bersaglio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha trattato in modo estensivo il meccanismo dell'epatotossicità, supportato ampiamente dai dati della letteratura tra il 1986 e il 2007. Alcuni meccanismi potenziali di questa tossicità sono stati identificati, ma permangono ancora delle incertezze.

La sicurezza clinica del ketoconazolo orale è stata valutata in 4 735 soggetti in 92 sperimentazioni cliniche sponsorizzate dalla società per ketoconazolo compresse (o sospensione), somministrato per trattare diverse infezioni micotiche in pazienti o in soggetti volontari sani. In base a questa analisi, la stima puntuale del rischio, in termini di categorie di frequenza comunemente usate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), era "Comune" (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$) per qualsiasi tipo di test di funzionalità epatica risultato anomalo e "Raro" (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) per epatiti e /o ittero.

Una ricerca cumulativa fino al 15 luglio 2011 per gli eventi avversi codificati come termini preferiti (PT) del MedDRA (versione 14.0) elencati nelle domande standardizzate del MedDRA (SMQ) sui disturbi epatici (termini ampi) ha recuperato 1 512 casi, dei quali 1 505 casi erano parte delle sub-SMQ del farmaco correlate a disturbi epatici (ricerca completa che esclude gli eventi non correlati al farmaco come gli eventi congeniti, infettivi e correlati all'uso di alcol e alla gravidanza).

Sui 1 505 casi d'interesse, 880 (58%) sono stati giudicati clinicamente gravi tra cui 18 casi pericolosi per la vita che non presentavano alcun fattore di confondimento e pertanto supportano l'ipotesi di un ruolo causale del ketoconazolo. Sono stati segnalati sette casi fatali/pericolosi per la vita con date di

evento successive al 2006, ovvero dopo l'aggiornamento dei CCDS che contenevano revisioni sostanziali correlate all'epatotossicità.

L'incidenza delle reazioni epatiche sintomatiche nelle impostazioni di trattamento con ketoconazolo orale è stata stimata in diversi studi epidemiologici tra 1/10 000 e 1/15 000 pazienti.

La revisione della letteratura e i dati post-immissione in commercio forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno mostrato che

- è stata riportata epatotossicità con ketoconazolo a una dose giornaliera di 200 mg (media), che è la dose giornaliera raccomandata;
- l'incidenza e la gravità dell'epatotossicità associata all'uso orale di ketoconazolo sono maggiori rispetto a quelle associate all'uso di altri antimicotici nel trattamento delle infezioni micotiche superficiali, sottocutanee e sistemiche, con la più elevata percentuale d'incidenza grezza su 10 000 pazienti con lesioni epatiche acute rispetto ad altri antimicotici orali e con il suo uso associato allo sviluppo di epatite cronica e cirrosi (Chien *et al*, 1997; Garcia *et al*, 1999);
- l'esordio dell'epatotossicità con ketoconazolo avviene solitamente nell'intervallo tra 1 e 6 mesi dall'inizio del trattamento (55% dei casi in cui è stato documentato il momento di esordio), ma è stata anche riportata prima di 1 mese (inclusi pochi giorni) dall'inizio del trattamento (35% dei casi in cui è stato documentato il momento di esordio).

È stato concluso che i risultati dell'analisi attuale di tutti i casi di epatotossicità potenziale con medicinali contenenti ketoconazolo orale confermano il rischio di epatotossicità grave associata all'uso di ketoconazolo orale, dimostrata al meglio dalle valutazioni di causalità dei casi di epatotossicità fatale/pericolosa per la vita.

Efficacia

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un rapporto dettagliato che esamina l'efficacia del ketoconazolo orale per le indicazioni approvate.

In generale, gli studi clinici presentati a sostegno dell'efficacia del ketoconazolo orale erano limitati e non erano stati condotti in sintonia con le linee guida attuali. Questo problema non è stato mitigato, poiché il ketoconazolo non è stato usato come comparatore attivo per i farmaci più nuovi dal 2001.

Gli studi di efficacia del ketoconazolo su follicolite da *Malassezia*, *Pitiriasi versicolor*, *Tinea Capitis* e *Tinea Barbae*, *Tinea Corporis*, *Tinea Cruris*, *Tinea Pedis* e *Tinea Manuum* erano insufficienti.

Inoltre le evidenze per confermare o confutare un vantaggio rispetto a qualsiasi agente antimicotico nel trattamento della candidiasi erano insufficienti e gli studi presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sull'efficacia del ketoconazolo sulle altre infezioni da *Candida spp.* erano limitate.

Alla luce del suo livello di efficacia e della sua scarsa distribuzione nel sistema nervoso centrale, l'uso del ketoconazolo nelle micosi sistemiche può esporre i pazienti a una gestione sub-ottimale, come spiegato nelle linee guida terapeutiche.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di ritirare tutte le indicazioni che richiedono un trattamento prolungato ai dosaggi più elevati, ad es. micosi sistemiche che richiedono un trattamento di 6 mesi o più, in considerazione del fatto che l'epatotossicità è stata solitamente segnalata dopo un'estensiva esposizione cumulativa al ketoconazolo e di limitare le indicazioni per la follicolite da *Malassezia*, la *Tinea capitis* e le candidiasi mucocutanee croniche nei pazienti che hanno

sviluppato intolleranza o che non hanno risposto a terapie antimicotiche alternative orali e/o IV. Per dimostrare l'efficacia del ketoconazolo in queste indicazioni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito un totale di 40 casi, 19 basati su visite cliniche di due medici che tenevano un registro di tali pazienti e 21 casi basati su un riesame della letteratura. Tutti i casi eccetto 5 di tinea capitis (nessun caso di follicolite da Malassezia) corrispondevano a candidiasi mucocutanea cronica (n=16). In più, questi casi provenivano da vecchie pubblicazioni (tra il 1980 e il 1986) e si presume che la gestione dei pazienti in più di 25 anni sia stata modificata. Si noti che, mentre il ketoconazolo era disponibile dal 1982, il fluconazolo e l'itraconazolo sono stati resi disponibili più avanti negli anni '90.

Rapporto rischi/benefici

Il potenziale di epatotossicità è un effetto di categoria degli antimicotici azolici ed è stato a lungo segnalato per il ketoconazolo in numerosi riferimenti clinici e non clinici.

I risultati dell'analisi attuale di tutti i casi di epatotossicità potenziale con medicinali orali contenenti ketoconazolo hanno confermato il rischio di epatotossicità grave associata all'uso di ketoconazolo orale, dimostrata al meglio dalle valutazioni di causalità dei casi di epatotossicità fatale/pericolosa per la vita.

L'analisi ha anche mostrato che l'uso di ketoconazolo orale è stato associato alla più elevata percentuale di incidenza grezza su 10 000 pazienti con lesioni epatiche acute, rispetto ad altri antimicotici orali, così come allo sviluppo di epatite cronica e cirrosi.

Permangono ancora incertezze in merito al meccanismo di tossicità epatica del ketoconazolo. Poiché non è stato fornito nessuno studio aggiuntivo, non può essere supportata in questa fase l'ipotesi che l'alta dose cumulativa di ketoconazolo sia un possibile fattore di rischio per lo sviluppo di epatotossicità grave.

Nell'insieme, sebbene l'epatotossicità sia un effetto di categoria degli azoli, gli aspetti quantitativi e qualitativi dell'epatotossicità del ketoconazolo sono di particolare interesse.

I benefici e i rischi del ketoconazolo orale nella dermatofitosi (Tinea Capitis, Tinea Barbae, Tinea Corporis, Tinea Cruris, Tinea Pedis e Tinea Manuum), Pitiriasi Versicolor, follicolite da Malassezia, infezioni causate da specie della Candida, candidiasi cutanee, candidosi mucocutanee croniche, candidosi orofaringee, candidosi esofagee, candidosi vulvovaginali croniche ricorrenti, micosi sistemiche (paracoccidioidomicosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi, blastomicosi) sono stati riesaminati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, che ha concluso che il ketoconazolo ha un profilo di sicurezza accettabile se usato a basso dosaggio per brevi periodi in malattie benigne, ma che il suo uso a dosaggi elevati per lunghi periodi può essere sostenuto solo laddove esista una buona efficacia e i rischi di epatotossicità siano superati dalla mortalità e dalla grave morbidità della malattia.

Per minimizzare i rischi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di eliminare tutte le indicazioni che richiedono un trattamento prolungato ai dosaggi più elevati, ad es. micosi sistemiche che richiedono un trattamento di 6 mesi o più tenendo in considerazione che l'epatotossicità è stata solitamente segnalata dopo un'estensiva esposizione cumulativa al ketoconazolo e di limitare le indicazioni per la follicolite da Malassezia, la Tinea capitis e le candidiasi mucocutanee croniche nei pazienti che abbiano sviluppato intolleranza o che non abbiano risposto a terapie antimicotiche alternative orali e/o IV.

Tra le altre attività di minimizzazione dei rischi il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto la restrizione di prescrizione a medici che abbiano esperienza nel trattamento delle malattie micotiche cutanee rare e nei sotto-gruppi rari delle comuni malattie micotiche; limitazione d'uso: brevi periodi di trattamento e trattamento solo di patogeni infettanti sensibili (Candida) ed enfaticizzazione della comunicazione dei rischi.

Il CHMP, dopo aver considerato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ha espresso il parere che le attività di minimizzazione dei rischi proposte non fossero adeguate a ridurre i rischi a un livello accettabile, tenendo in considerazione le restrizioni e le avvertenze già esistenti. È stato anche considerato che non può essere adeguatamente dimostrato nessun uso restrittivo.

Il 3 settembre 2012 è stato convocato dietro richiesta del CHMP un gruppo consultivo scientifico anti-infettivo (SAG). È stato chiesto agli esperti di trattare ogni indicazione ristretta laddove il rapporto benefici/rischi potesse essere considerato positivo nell'attuale armamentario farmacologico e, in particolare, l'indicazione ristretta proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione. Gli esperti

hanno concordato all'unanimità che non esiste alcuna evidenza scientifica a sostegno della proposta di indicazione revisionata del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il SAG è stato del parere che non esistono dati a sostegno dell'efficacia del ketoconazolo dopo l'insuccesso degli altri trattamenti (inclusi degli altri azoli) o laddove sia stata rilevata resistenza. Infatti, il SAG ha tenuto in considerazione il fatto che si prevede che l'attività degli antimicotici sistemici più nuovi sia superiore a quella del ketoconazolo. Inoltre, gli esperti hanno difficoltà a prevedere l'utilità del ketoconazolo nel caso in cui sia rilevata resistenza a un agente(i) della classe, poiché le resistenze crociate sono frequenti e non esistono prove in merito alla potenziale sensibilità al ketoconazolo quando avviene resistenza verso gli altri azoli. Inoltre, non sono disponibili test per la sensibilità al ketoconazolo.

Il SAG è stato inoltre del parere che il profilo di farmacocinetica/farmacodinamica del ketoconazolo presenta limitazioni simili a quelle degli altri trattamenti antimicotici sistemici (cioè assorbimento e distribuzione limitata) e il profilo di interazione farmaco-farmaco può essere persino peggiore.

Tutti gli esperti sono stati dell'opinione che il profilo di sicurezza del ketoconazolo era peggiore di quello degli altri trattamenti antimicotici sistemici e che non esiste alcuna evidenza che esso rappresenti un'alternativa quando gli altri azoli non sono tollerati. Infine, il SAG ha riconosciuto che il ketoconazolo può essere potenzialmente usato come ultima possibilità di trattamento in alcuni casi molto rari. Tuttavia, gli esperti hanno concordato all'unanimità che tali casi sono aneddotici e che non esiste alcuna evidenza scientifica disponibile a sostegno di questa indicazione. Inoltre, l'uso del ketoconazolo in tali casi richiede verosimilmente un trattamento a lungo termine o ripetuto che può destare preoccupazioni per il SAG, a causa del profilo di epatotossicità del composto.

Pur riconoscendo gli sforzi della società per sostenere l'uso di ketoconazolo nella terapia di recupero da altri azoli nelle infezioni micotiche superficiali, la serie di casi era limitata e non può accertare adeguatamente il beneficio del farmaco nella terapia di recupero come indicato dalla società.

Inoltre, le indicazioni rivendicate riguardano le infezioni micotiche superficiali che sono principalmente confinate all'implicazione cutanea (anche delle membrane mucose per la CMC) e, pur riconoscendo l'onere/disturbo sociale di questo tipo d'infezioni, il fatto che si tratta di forme per la maggior parte benigne viene di per sé bilanciato dal livello di epatotossicità del farmaco.

Tenendo conto di quanto detto sopra, il CHMP non può identificare alcuna situazione che possa giustificare l'esposizione di un paziente al livello di epatotossicità del ketoconazolo per uso orale.

Conclusione generale

Il comitato non è riuscito a identificare un'infezione micotica per la quale il livello di epatotossicità del farmaco fosse bilanciato da un vantaggio adeguatamente dimostrato ed ha pertanto concluso che i vantaggi del ketoconazolo orale nel trattamento di tutte le indicazioni antimicotiche sopra elencate non superano i rischi.

In base a tali conclusioni, il comitato ha raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i prodotti per uso orale contenenti ketoconazolo.

Le posizioni divergenti sono presentate nell'appendice III.

Motivi per la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che:

- Il comitato ha tenuto conto della procedura a norma dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/CE per i medicinali per uso orale contenenti ketoconazolo.
- Il comitato ha revisionato tutti i dati disponibili sull'efficacia e la sicurezza dei medicinali per uso orale contenenti ketoconazolo, in particolare i dati in relazione al rischio di epatotossicità forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nelle loro spiegazioni scritte e orali.
- Il comitato ha considerato che tutti i dati disponibili da studi pre-clinici, sperimentazioni cliniche, segnalazioni spontanee di casi post-immissione in commercio, studi farmaco-epidemiologici e letteratura pubblicata hanno dimostrato che l'uso dei prodotti contenenti ketoconazolo per uso orale è associato ad un alto rischio di epatotossicità grave, dimostrata al meglio dalle valutazioni di causalità dei casi di epatotossicità fatale/pericolosa per la vita.
- Il comitato non è riuscito ad identificare un'infezione micotica per cui il livello di epatotossicità del farmaco fosse bilanciato da un vantaggio adeguatamente dimostrato; il comitato ha rilevato che esistono attualmente alternative disponibili per il trattamento delle infezioni micotiche.
- Il comitato non è riuscito a identificare nessuna ulteriore misura adeguata per ridurre ad un livello accettabile i rischi del ketoconazolo per uso orale come trattamento antimicotico.

Il comitato, di conseguenza, ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti per uso orale contenenti ketoconazolo non è favorevole per il trattamento delle infezioni micotiche.

Pertanto, a norma dell'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per tutti i medicinali riportati nell'allegato I.

Le condizioni per la revoca della sospensione dell'autorizzazione(i) all'immissione in commercio sono stabilite nell'allegato III.