



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 novembre 2015

KETODERM 2 %, gel en récipient unidose

B/1 récipient unidose polyéthylène de 20 g (CIP : 34009 333 066 6 3)

KETODERM 2 %, gel en sachet-dose

B/8 sachets-dose aluminium polyester polyéthylène de 6 g (CIP : 34009 333 069 5 3)

KETODERM 2 POUR CENT, crème

B/1 tube aluminium de 15 g (CIP : 34009 329 249 2 9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	kétoconazole
Code ATC	D01AC08 (Antifongiques à usage topique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• KETODERM 2 POUR CENT, crème : « Ce médicament est indiqué dans le traitement topique des infections de la peau à dermatophytes, des candidoses cutanées et du Pityriasis versicolor, chez l'adulte. » • KETODERM 2% gel en sachet-dose : « Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dermite séborrhéique de l'adulte. » • KETODERM 2% gel en récipient unidose : « Ce médicament est indiqué dans le traitement du Pityriasis versicolor. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	(procédure nationale) KETODERM® 2 POUR CENT, crème : 4 novembre 1985 KETODERM® 2 %, gel en récipient unidose : 1 ^{er} août 1990 KETODERM® 2 %, gel en sachet-dose : 1 ^{er} août 1990 Des demandes de modifications des RCP sont en cours d'évaluation à l'ANSM.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	D D01 D01A D01AC D01AC08	Médicaments dermatologiques Antifongiques à usage dermatologique Antifongiques à usage topique Dérivés imidazolés et triazolés kétoconazole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/09/2010 (JO du 22/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 octobre 2010, la Commission a considéré que le SMR des spécialités KETORDERM restait modéré dans l'ensemble de leurs indications.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- KETODERM 2 POUR CENT, crème :
« Ce médicament est indiqué dans le traitement topique des infections de la peau à dermatophytes, des candidoses cutanées et du Pityriasis versicolor, chez l'adulte. »
- KETODERM 2% gel en sachet-dose :
« Ce médicament est indiqué dans le traitement de la dermite séborrhéique de l'adulte. »
- KETODERM 2% gel en récipient unidose :
« Ce médicament est indiqué dans le traitement du Pityriasis versicolor. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les rapports actualisés de pharmacovigilance couvrant la période du 01/06/2009 au 31/05/2014. Il n'a pas été mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Des demandes de modifications des RCP sont en cours d'évaluation à l'ANSM :

Pour la spécialité KETODERM 2% crème, elles ont été déposées les 17/09/2009, 18/07/2011 et 06/06/2013 et concernent les rubriques : 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 et 5.3. Des projets de rectificatifs d'AMM ont été reçus et commentés en février 2015 et les rectificatifs d'AMM sont attendus rapidement.

Pour les spécialités KETODERM 2% gel en récipient unidose et gel en sachet-dose, les demandes ont été déposées les 17/09/2009, 06/08/2010, 03/03/2011, 06/06/2013 et 20/03/2014 et concernent les rubriques : 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 et 5.3. Des projets de rectificatifs d'AMM ont été reçus et commentés en février 2015 et les rectificatifs d'AMM sont attendus rapidement.

Les modifications soumises sont présentées ci-dessous :

KETODERM 2 POUR CENT, crème :

- rubrique 4.1 : les excipients à effet notoire ont été listés
- rubrique 4.2 : ajout de la mention selon laquelle KETODERM, crème est réservé à l'adulte uniquement ;
- rubrique 4.4 : nouvelles mises en garde et précautions concernant l'usage des dermocorticoïdes et mise en garde concernant l'usage ophtalmique ;
- rubrique 4.6 : ajouts d'informations concernant la grossesse et l'allaitement (pas de risque connu pendant la grossesse et l'allaitement). ;
- rubrique 4.8 : ajout des effets indésirables suivants : hypersensibilité, éruption bulleuse, rash, desquamation de la peau, peau poisseuse, prurit au site d'application, saignements au site d'application, gêne au site d'application, sécheresse au site d'application, inflammation au site d'application, paresthésie au site d'application, réaction au site d'application ;
- rubrique 4.9 : l'ingestion accidentelle a été abordée en précisant la démarche à suivre si l'événement survient ;
- rubrique 5.2 : ajout d'informations sur les propriétés pharmacocinétiques ;
- rubrique 5.3 : ajout de données concernant la sécurité préclinique.

KETODERM 2%, gel en sachet-dose :

- rubrique 4.1 : les excipients à effet notoire ont été listés ;
- rubrique 4.2 : ajout de la mention selon laquelle KETODERM 2%, gel en sachet dose est réservé à l'adulte et l'adolescent ;
- rubrique 4.4 : nouvelles mises en garde et précautions concernant l'usage des dermocorticoïdes et mise en garde concernant l'usage ophtalmique ;
- rubrique 4.6 : ajout d'informations concernant la grossesse et l'allaitement (pas de risque connu pendant l'allaitement) ;
- rubrique 4.8 : ajout des effets indésirables suivants et révision de leur fréquence : dysgueusie, folliculite, irritation oculaire, augmentation du larmoiement, acné, alopecie, dermatite de contact, sécheresse cutanée, texture des cheveux anormale, rash, sensation de brûlure de la peau, atteintes cutanées, desquamation de la peau, urticaire, érythème au niveau du site d'application, irritation au niveau du site d'application ;
- rubrique 5.2 : ajout d'informations sur les propriétés pharmacocinétiques ;
- rubrique 5.3 : ajout de données concernant la sécurité préclinique.

KETODERM 2%, gel en récipient unidose

- rubrique 4.1 : les excipients à effet notoire ont été listés ;
- rubrique 4.2 : ajout de la mention selon laquelle KETODERM 2%, gel en sachet dose est réservé à l'adulte et l'adolescent ;
- rubrique 4.4 : introduction de nouvelles mises en garde et précautions concernant l'usage de dermocorticoïdes et mise en garde concernant l'usage ophtalmique ;
- rubrique 4.6 : ajout d'informations concernant la grossesse et l'allaitement (pas de risque connu pendant l'allaitement) ;
- rubrique 4.8 : ajout des effets indésirables suivants et révision de leur fréquence : dysgueusie, folliculite, irritation oculaire, augmentation du larmoiement, acné, alopecie, dermatite de contact, sécheresse cutanée, texture des cheveux anormale, rash, sensation de brûlure de la peau, atteintes cutanées, desquamation de la peau, urticaire, érythème au niveau du site d'application, irritation au niveau du site d'application, hypersensibilité au niveau du site d'application, prurit au niveau du site d'application, pustules au niveau du site d'application, réaction au niveau du site d'application ;
- rubrique 5.2 : ajout d'informations sur les propriétés pharmacocinétiques ;
- rubrique 5.3 : introduction de données concernant la sécurité-préclinique.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), KETODERM a fait l'objet de 936 649 prescriptions :

- KETODERM 2 POUR CENT, crème : 426 962 prescriptions,
- KETODERM 2% gel en récipient unidose : 273 155 prescriptions,
- KETODERM 2% gel en sachet-dose : 236 532 prescriptions.

KETODERM est majoritairement prescrit dans les Pityriasis versicolor (24% des prescriptions), les dermites séborrhéiques, sans précision (16% des prescriptions) et les mycoses superficielles, sans précision (11% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique^{1,2,3,4,5,6,7}

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 06/10/2010, la place des spécialités KETODERM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

- Dans les indications candidoses cutanées et dermatophyties, KETODERM 2 POUR CENT crème est un médicament de première intention.
- Dans l'indication Pityriasis versicolor, KETODERM 2%, gel en récipient unidose est un traitement de première intention en raison de sa forme moussante, KETODERM 2 POUR CENT crème est un traitement de deuxième intention.
- Dans les formes de dermite séborrhéique nécessitant un traitement médical, KETODERM 2%, gel en sachet-dose est une alternative de première intention ; les alternatives antifongiques disposant de cette indication sont peu nombreuses.

Toutefois, un arrêt de commercialisation de la spécialité KETODERM 2% gel en récipient unidose a été enregistré par l'ANSM en date du 31 décembre 2014 ; une demande de radiation de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux sera déposée par le laboratoire dès que l'ensemble des unités en cours de distribution seront écoulées.

¹ Collège des Enseignants en Dermatologie En France. Item 87 — Infections cutané-muqueuses bactériennes et mycosiques : infections à dermatophytes de la peau glabre, des plis et des phanères. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2012 ; 139 : A47-A51

² CEDEF. Item 87 — Infections cutané-muqueuses bactériennes et mycosiques : Candida albicans. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2012 ; 139 : A40-A46

³ Bastide JM. Mallesioses. Encyclopédie médico-chirurgicale. 2014 ; 8-603-A-10

⁴ Naldi L et col. Clinical practice. Seborrheic dermatitis. N Engl J Med. 2009 ; 360 (4) : 387-96

⁵ CEDEF. Item 232 – Dermatoses faciales : dermatite séborrhéique. Annales de Dermatologie et de Vénérologie 2012 ; 139 : A201-A203

⁶ Dessinioti C et col. Seborrheic dermatitis: etiology, risk factors, and treatments: facts and controversies. Clin Dermatol. 2013 ; 31 (4) : 343-51.

⁷ Gupta AK et col. Pityriasis versicolor: an update on pharmacological treatment options. Expert Opin Pharmacother. 2014 ; 15 (12) : 1707-13

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 06/10/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

➤ *Traitement des dermatophyties et candidoses cutanées (KETODERM 2 pour cent crème)*

- ▮ Ces affections sont sans caractère de gravité. Elles n'induisent pas de dégradation marquée de la qualité de vie. Les intertrigos des orteils sont susceptibles d'induire des complications, en particulier un érysipèle de jambe.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ KETODERM 2 pour cent crème est un médicament de première intention dans cette indication.
- ▮ Il existe des alternatives à cette spécialité dans ces affections.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KETODERM 2 pour cent crème reste modéré dans le traitement des dermatophyties et des candidoses cutanées.

➤ *Traitement du pityriasis versicolor (KETODERM 2%, gel en récipient unidose et KETODERM 2 pour cent crème)*

- ▮ Le Pityriasis versicolor est une affection fréquente et sans caractère de gravité qui n'induit pas de dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ KETODERM 2%, gel en récipient unidose est un traitement de première intention dans cette indication en raison de sa forme moussante. KETODERM 2 pour cent crème est un traitement de deuxième intention.
- ▮ Il existe des alternatives à ces spécialités dans cette affection.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KETODERM 2%, gel en récipient unidose et KETODERM 2 pour cent crème, dans le traitement du Pityriasis versicolor reste modéré.

➤ *Traitement de la dermite séborrhéique (KETODERM 2%, gel en sachet-dose)*

- ▮ La dermatite séborrhéique est une dermatose inflammatoire chronique et récidivante, très fréquente, touchant le plus souvent le visage et le cuir chevelu. D'évolution chronique, elle peut affecter la qualité de vie par l'inconfort, la gêne esthétique et la fréquence des poussées.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ KETODERM 2%, gel en sachet-dose est un traitement de première intention dans cette indication.
- ▮ Il existe deux alternatives antifongiques dans cette indication ; les dermocorticoïdes peuvent également être efficaces dans la dermite séborrhéique du cuir chevelu mais leur utilisation est limitée par les effets indésirables au niveau du visage.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KETODERM 2%, gel en sachet-dose dans le traitement de la dermite séborrhéique reste modéré.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.