HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 mai 2013

MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal

B/ 3 comprimés avec applicateur (CIP : 34009 493986 6 9)

MYCOHYDRALIN, crème

B/1 tube de 20 g (CIP : 34009 341947 8 8)

Laboratoire BAYER SANTE FAMILIALE

DCI	clotrimazole
Code ATC (année)	D01AC01, G01AF02 (Antifongiques à usage topique : dérivés imidazolés et triazolés)
Motif de l'examen	**Inscription**
Liste concernée	**Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal - mycoses vaginales à levures sensibles. MYCOHYDRALIN, crème *Candidoses :* - Traitement des intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et péri anaux, des perlèches, des vulvites, des balanites. - Traitement d'appoint des onyxis et péri onyxis candidosiques. - Traitement d'appoint d'une surinfection à candidas d'une dermatose. Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif. *Dermatophyties :* - Traitement des dermatophyties de la peau glabre. - Traitement ou traitement d'appoint : o intertrigos génitaux et cruraux, o intertrigos des orteils. o des sycosis et kérions : un traitement systémique antifongique associé est à discuter. - Traitement d'appoint des teignes, des folliculites à Trichophyton rubrum. *Pityriasis versicolor.* *Érythrasma.*

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal : 26 mars 1982 MYCOHYDRALIN, crème : 13 juin 1977
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2012 D : Médicaments dermatologiques D01 : Antifongiques à usage dermatologique D01A : Antifongiques à usage topique D01AC : Dérivés imidazolés et triazolés D01AC01 : Clotrimazole

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription aux collectivités suite à la modification d'AMM concernant le changement de nom :

- de CANESTEN 1 pour cent crème (tube de 30 g, inscrit au collectivités à partir du 12/04/1996) en MYCOHYDRALIN, crème (tube de 20 mg) (resctificatif d'AMM du 8 décembre 2010).
- de TRIMYSTEN G 200 mg, comprimés vaginaux (inscrit aux collectivités à partir du 08/01/1984) en MYCOHYDRALIN, comprimé vaginal.

Compte-tenu de l'ancienneté des AMM de ces médicaments, un dossier actualisé des données cliniques a été présenté dans le cadre de cette demande d'inscription.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

MYCOHYDRALIN 200 mg, comprimé vaginal

« Elles sont limitées aux mycoses vaginales à levures sensibles.
En cas d'atteinte vulvaire associée, il est recommandé de compléter le traitement vaginal par l'application d'une crème au clotrimazole à 1 % sur les lésions ».

MYCOHYDRALIN, crème

« Candidoses :

Les candidoses cutanées rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

- Traitement des intertrigos, en particulier génito-cruraux, anaux et péri anaux, des perlèches, des vulvites, des balanites.
- Traitement d'appoint des onyxis et péri onyxis candidosiques.
- Traitement d'appoint d'une surinfection à candidas d'une dermatose.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

Dermatophyties :

- Traitement des dermatophyties de la peau glabre.
- Traitement ou traitement d'appoint :
  - o intertrigos génitaux et cruraux,
  - o intertrigos des orteils.
  - o des sycosis et kérions : un traitement systémique antifongique associé est à discuter.
- Traitement d'appoint des teignes, des folliculites à Trichophyton rubrum.

Pityriasis versicolor.

Érythrasma ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Ce sont les antifongiques à action locale ou antifongiques topiques destinés au traitement des mycoses superficielles de la peau et des muqueuses (candida et ou dermatophytes).

DCI (Spécialité)	Laboratoire
Topiques à large spectre (candida, dermatophytes)	
Dérivés imidazolés	
Bifinazole (AMYCOR, crème, solution, poudre)	MERCK SANTE
Econazole (PEVARYL, crème, lait, spray, poudre et solution, lotion ; GYNOPEVARYL, ovules)	JOHNSON & JOHNSON SANTE BEAUTE
Fenticonazole (LOMEXIN, crème vaginale, capsule molle vaginale ; TERLOMEXIN, capsule molle vaginale)	EFFIK
Isoconazole (FAZOL crème, émulsion, ovules, poudre)	SINCLAIR PHARMA
Kétoconazole (KETODERM, crème, gel moussant)	JANSSEN CILAG
Miconazole (DAKTARIN, poudre ; GYNODAKTARIN, ovules)	JANSSEN CILAG
Omoconazole (FONGAMIL, crème, solution)	BAILLEUL-BIORGA
Oxyconazole (FONX, crème, poudre, solution)	ASTELLAS PHARMA
Sertaconazole (MONAZOL, crème, ovule)	THERAMEX
Tioconazole (TROSYD, crème ; GYNO-TROSYD, ovule)	PFIZER
Cipropiroxolamine (MYCOSTER, crème, solution, vernis)	PIERRE FABRE DERMATOLOGIE
Topiques actifs électivement sur les dermatophytes	
Amorolfine (LOCERYL, vernis)	GALDERMA INTERNATIONAL
Terbinafine (LAMISIL, crème, solution, gel)	NOVARTIS SANTE FAMILIALE S.A.S

◗ Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les antifongiques locaux imidazolés à large spectre, ont une activité bien établie, en particulier sur les candida, les dermatophytes, les agents des pityrosporoses et sur certaines bactéries Gram+. Le clotrimazole étant le premier représentant de la classe, le dossier s'appuie sur une revue de la littérature comportant notamment des publications d'études cliniques dans lesquelles le clotrimazole a été utilisé comme médicament comparateur pour l'évaluation de nouveaux antifongiques.

05.1 Efficacité

MYCOHYDRALIN, comprimé vaginal

Le laboratoire a présenté un dossier actualisé[1], comportant des publications d'études cliniques conduites avec différents dosages et schéma posologiques du clotrimazole, en crème ou comprimé vaginal : 39 études contrôlées randomisées en double ou simple aveugle, 58 études contrôlées ouvertes et 59 études non contrôlées.

Dans la plupart des études, le critère principal d'efficacité a été le pourcentage de guérison de l'infection fongique en 2 semaines (première visite de suivi) et 4 semaines (deuxième visite de suivi) après arrêt du traitement. La majorité des femmes incluses dans les études étaient pré-ménopausées et avaient des symptômes cliniques de mycose vaginale. N'ont pas été inclus dans ces études, les femmes ayant une autre pathologie gynécologique, des maladies métaboliques telles que le diabète et celles prenant un traitement antibiotique ou des corticoïdes.

Dans les études cliniques contrôlées ayant évalué le clotrimazole selon le schéma posologique de l'AMM (200 mg/j pendant 3 jours), les pourcentages de succès clinique ont été d'au moins 80% à la 1ère visite de suivi (2 semaines après arrêt du traitement) et d'au moins 60 % à la deuxième visite (4 semaines après arrêt du traitement).

Ces études n'apportent pas de preuve suffisante de différence d'efficacité entre le clotrimazole administré selon le schéma posologique de l'AMM et les autres antifongiques topiques actuellement commercialisés, notamment les antifongiques topiques de même classe pharmaco-thérapeutique (dérivés imidazolés).

MYCOHYDRALIN, crème

Le laboratoire a présenté un dossier actualisé comportant 7 publications d'études cliniques contrôlées, randomisées, double aveugle :

- 5 études ayant comparé le clotrimazole 1% crème à d'autres formes topiques d'antifongiques :
  - 1 étude versus kétoconazole 2% dans les lésions interdigitales à tinea pedis[2],
  - 2 études versus eberconazole[3] et flutrimazole[4] (antifongiques non commercialisés en France) dans le traitement de mycoses cutanées à candida et dermatophytes,
  - 2 études[5,6] ayant comparé terbinafine topique pendant 1 semaine vs clotrimazole pendant 4 semaines chez des patients ayant une mycose à tinea pedis.

[1] Common Technical document. Clotrimazole for gynaecological indication. Module 2.5 Clinical overview. 17 July 2003.

[2] Suschka S, Fladung B, Merk HF. Clinical comparison of the efficacy and tolerability of once daily Canesten with twice daily Nizoral (clotrimazole 1% cream vs. ketoconazole 2% cream) during a 28-day topical treatment of interdigital tinea pedis. Mycoses. 2002;45(3-4):91-6.

[3] Del Palacio A, Ortiz FJ, Pérez A, Pazos C, Garau M, Font E. A double-blind randomized comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in Candida and dermatophyte skin infections. Mycoses. 2001;44(5):173-80.

[4] Binet O, Soto-Melo J, Delgadillo J, Videla S, Izquierdo I, Forn J. Flutrimazole 1% dermal cream in the treatment of dermatomycoses: a randomized, multicentre, double-blind, comparative clinical trial with 1% clotrimazole cream. Flutrimazole Study Group. Mycoses. 1994;37(11-12):455-9.

[5] Patel A, Brookman SD, Bullen MU, Marley J, Ellis DH, Williams T, Barnetson RS. Topical treatment of interdigital tinea pedis: terbinafine compared with clotrimazole. Australas J Dermatol. 1999;40(4):197-200.

[6] Evans EG, Dodman B, Williamson DM, Brown GJ, Bowen RG. Comparison of terbinafine and clotrimazole in treating tinea pedis. BMJ. 1993 Sep 11;307(6905):645-7.

- 2 études ayant comparé des formes orales d'antifongiques au clotrimazole 1% crème :
    - o fluconazole oral (150 mg en dose unique) vs clotrimazole topique pendant 1 semaine dans le traitement des balanites à candida[7],
    - o terbinafine oral (250 mg comprimé pendant une semaine) vs clotrimazole topique pendant 1 semaine dans le traitement de mycoses à dermatophytes[8].

Les critères d'évaluation de l'efficacité comprenaient des critères mycologiques et cliniques.

Les résultats des différentes études sont présentés dans le tableau 1.
Les études comparant le clotrimazole aux autres antifongiques topiques dérivés imidazolés (kétoconazole, eberconazole et flutrimazole) ont montré une efficacité comparable sur les dermatoses à *candida albicans* et les dermatophytes, notamment avec le kétoconazole 2% (seul commercialisé en France parmi les topiques étudiés). L'étude comparant le fluconazole par voie orale en dose unique au clotrimazole topique (pendant une semaine) dans le traitement de balanites à candida a montré une efficacité comparable des 2 traitements. En revanche, pour les mycoses à dermatophytes (notamment interdigitales à tinea pedis), la terbinafine topique ou orale a été plus efficace que le clotrimazole topique.

Tableau 1 : résultats des études cliniques avec le clotrimazole 1% crème dans les mycoses cutanées.

Référence de l'étude	**Traitements et population**	**Résultats d'efficacité**
Suschka, 2002	Clotrimazole 1% (C) : 1 appl/j vs Kétoconazole 2% (K): 2 appl/j Patients avec lésions interdigitales à Tinea pedis Effectif : 106 patients dont 100 analysables (50/50)	Guérison clinique à J28 (C vs K) : 62% vs 64% Mycologie : culture et examen microscopique négatifs. J14 : 53,1% vs 52,1% J 28 : 76% vs 79,2% J 56 : 83,7% vs 76,9%.
Del Palacio, 2001	Eberconazole (E) 1% : 2 appl/j, pdt 4 semaines. Clotrimazole (C) 1% : 2 appl/j, pdt 4 semaines. Effectif : 157 patients dont 24 (et 25 lésions) avec candida, et 133 (et 141 lésions) avec dermatophytes.	Succès en fin de Traitement (E vs C) : - Candida : 50% vs 73% - Dermatophytes : 61% vs 46% Succès total (6 semaines après arrêt de Tt) : 61% vs 72%
Patel, 1999	Terbinafine (T) 1% : 2 appl/j **pdt 1 semaine** Clotrimazole (C) 1% : 2 appl/j, **pdt 4 semaines**. Patients avec culture positive d'infection à dermatophyte (lésions interdigitales à Tinea pedis). Effectif : T = 217 et C = 104	Succès (cultures négatives à 1 semaine) : T : 84,6% vs C : 55,8%. Réponse plus rapide avec Terbinafine.
Barnetson, 1998	Terbinafine (T) 250 mg : 1 cp/jour **pdt 1 semaine**. Clotrimazole (C) 1% : 2 appl/j, **pdt 4 semaines**. Patients avec culture positive d'infection à dermatophyte (lésions interdigitales à Tinea pedis). Effectif : 269 et 137 évaluables (T : 63 et C : 74) pour l'efficacité.	Succès (Mycologie négatives en semaine 4) T: 72% C : 74%. Réponse plus rapide avec Terbinafine.
Stary, 1996	Fluconazole (F) oral 150 mg en dose unique Clotrimazole (C) 1% : 2 appl/j pdt 7 jours. Effectif : 157 patients avec balanites à candida. (F : 64 et C : 68, évaluables à court terme)	Guérison clinique (F vs C) : 92% vs 91% Eradication de *C. albicans* : 78% vs 83%. Temps moyen de sédation de l'érythème : 6 vs 7 jours.
Binet, 1994	Flutrimazole 1% (F), 2 appl/j, pdt 4 semaines Clotrimazole (C) 1%, 2 appl/j, pdt 4 semaines. Effectif : F 244 et C 240 patients avec mycoses : 59% de dermatophytes, 12% de Candida et 28% de Pityriasis.	Guérison mycologique à 4 semaines (F vs C) : 80 % vs 79%
Evans, 1993	Terbinafine 1% (T) 2 appl/j, pdt **1 semaine** vs Clotrimazole 1% (C) 2 appl/j, pdt **4 semaines**. Patients avec culture positive d'infection à dermatophyte (lésions interdigitales à Tinea pedis). Effectif : 256, évaluables : 211(T : 107 et C : 104)	Mycologie : semaine 4 : T : 93,5% versus C : 73,1% (p=0,0001) Semaine 6 : 97,2% versus 83,7%. (p=0,001) Clinique+mycologie : Sem 4 : 89,7% versus 58,7% (p=0,0001) Sem 6 : 89,7% versus 73,1% (p=0,002)

[7] Stary A, Soeltz-Szoets J, Ziegler C, Kinghorn GR, Roy RB. Comparison of the efficacy and safety of oral fluconazole and topical clotrimazole in patients with candida balanitis. Genitourin Med. 1996;72(2):98-102.
[8] Barnetson RS, Marley J, Bullen M, Brookman S, Cowen P, Ellis D, Comparison of one week of oral terbinafine (250 mg/day) with four weeks of treatment with clotrimazole 1% cream in interdigital tinea pedis. Williams TBr J Dermatol. 1998;139(4):675-8.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données disponibles ne soulèvent pas de signal de pharmacovigilance particulier avec le clotrimazole dans ces différentes indications. D'une manière général, le profil de tolérance du clotrimazole est comparable avec celui des autres antifongiques topiques imidazolés.
Au cours des essais cliniques dans le traitement des mycoses vaginales, l'incidence des effets indésirables a été faible (≤ 3%). Les effets observés ont été d'intensité légère à modérée à type d'irritation locale (brûlure, rougeur), douleur abdominale ou vaginale ; la brûlure locale étant l'effet indésirable le plus fréquemment observé (environ 2%). Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été exceptionnels (environ 0,2% des cas).
Au cours des essais cliniques dans le traitement des mycoses cutanées avec la crème de clotrimazole, les effets indésirables ont été rares et de faible intensité à type d'irritation et érythème transitoire. Selon le RCP, du fait du faible taux de résorption du clotrimazole sur une peau saine, on peut pratiquement exclure le risque d'apparition d'effets systémiques. Cependant, sur une peau lésée, une grande surface et chez le nourrisson il faut être attentif à cette éventualité. Localement, les rares manifestations d'intolérance sont des sensations de brûlures, ou parfois prurit ou rougeur de la peau ; ces manifestations n'entrainent que rarement l'arrêt du traitement (environ 2,7% des cas).

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

06.1 Candidoses

Le traitement des candidoses superficielles est en règle générale local. De nombreuses molécules antifongiques sont disponibles pour le traitement de ces affections. Les topiques imidazolés, sont des traitements de première intention dans ces indications.
Le traitement par un antifongique systémique est nécessaire pour certaines candidoses graves, étendues, récidivantes ou inaccessibles au traitement local simple.

06.2 Dermatophyties

Le choix de la voie d'administration de l'antifongique dépend de la localisation, de l'étendue, de l'ancienneté des lésions ou d'une atteinte phanérienne associée (poils, ongles). Pour des atteintes isolées des plis, limitées en nombre et en étendue, pour les lésions de la peau glabre, les topiques imidazolés, sont des traitements de première intention.
Les antifongiques locaux actifs sur les dermatophytes sont nombreux.
Un traitement systémique est nécessaire en cas de lésions étendues, multiples, anciennes et/ou récidivantes ou d'atteinte unguéale, en particulier matricielle.

06.3 Pityriasis versicolor

Le traitement local est le plus souvent suffisant. Parmi les formes topiques, les formes gels moussants, lotions moussantes constituent les traitements de première intention. Un traitement oral est exceptionnellement nécessaire en cas d'infection répandue ne répondant pas aux traitements topiques.

06.4 Érythrasma

Le traitement consiste en des soins d'hygiène quotidiens avec un savon antiseptique et une antibiothérapie par voie locale ou orale. Les traitements topiques antifongiques (imidazolés) sont parfois utilisés.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 Service Médical Rendu

Dans les indications :
- Candidoses : vaginales, intertrigos des grands plis et des petits plis, vulvite, anite
- Dermatophyties : dermatophyties de la peau glabre, intertrigos génitaux et cruraux, intertrigos des orteils.

Ces affections relevant de ces spécialités sont habituellement 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.
Les mycoses vaginales et vulvovaginales peuvent induire une gène importante (douleur, prurit).
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans ces indications est modéré.
Ces spécialités sont des médicaments de première intention.
Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités, notamment autres antifongiques topiques de même classe pharmaco-thérapeutique (dérivés imidazolés).
Le service médical rendu est modéré dans ces indications.

La commission rappelle que tout intertrigo inter orteils n'est pas nécessairement fongique. Le diagnostic d'une localisation plantaire et/ou d'une onychomycose nécessite la positivité du prélèvement mycologique. Un simple intertrigo inter orteils répond en général à un traitement antifongique local. La récidive doit faire rechercher une autre source de contamination (autre localisation, environnement …).

Dans les indications :
- Pityriasis versicolor
- Erythrasma
Le Pityriasis versicolor est une affection fréquente et sans caractère de gravité qui n'induit pas de dégradation marquée de la qualité de vie. L'érythrasma est une affection fréquente, bénigne, provoquée par une corynébactérie : *Corynebacterium minutissimum*.
La spécialité MYCOHYDRALIN crème entre dans le cadre d'un traitement curatif.
Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans ces indications est modéré.
Cette spécialité est un médicament de deuxième intention dans le traitement du Pityriasis versicolor et de l'érythrasma.
Il existe de nombreuses alternatives à ces spécialités, notamment autres antifongiques topiques de même classe pharmaco-thérapeutique (dérivés imidazolés).
Le service médical rendu est modéré dans ces indications.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités MYCOHYDRALIN est modéré dans les indications de l'AMM.

07.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.