

• 药事管理 •

EMA 暂停使用口服酮康唑的受益 - 风险评估

王玉珠, 萧惠来*

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100038

摘要: 欧洲药品管理局 (EMA) 经受益 - 风险评估后认为, 口服酮康唑治疗真菌感染的肝损害风险超过受益。因此, EMA 决定暂停这类药品在欧盟的上市许可。建议我国酮康唑口服制剂生产企业做酮康唑口服制剂的受益 - 风险评估, 决定下一步采取的安全性措施, 至少应修订药品说明书。在我国销售药品的生产企业应注意不断收集国外药品上市后的再评价信息, 并及时采取修订说明书、暂停销售或撤市等适当的风险控制措施, 确保用药安全。

关键词: 酮康唑; 欧洲药品管理局; 肝毒性; 受益 - 风险评估

中图分类号: R951 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)05-0099-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.01.022

Benefit-risk assessment on suspension of using oral ketoconazole by EMA

WANG Yu-Zhu, XIAO Hui-Lai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract: Based on the assessment of that the liver injury risk of oral ketoconazole used to cure fungus infection is greater than the benefit, EMA suspended marketing of this kind of drugs in EU. The national related pharmaceutical manufactures should startup the benefit-risk evaluation and decide the further safety measures, at least revise the instruction. The national pharmaceutical manufactures should pay more attention to collecting reevaluating information after drugs approved, and take necessary measures to control risk and ensure patients safety just like revising instructions, suspending marketing or withdrawal.

Key words: ketoconazole; EMA; hepatotoxicity; benefit-risk assessment

2013年7月, 欧洲药品管理局 (EMA) 宣布在欧盟暂停口服酮康唑上市许可。本文简要介绍其受益 - 风险评估依据, 目的是通过实例了解 EMA 如何通过技术审评, 决定药品暂停上市许可, 从中得到启示。同时, 希望对我国相关药品生产企业和监管部门再评价口服酮康唑制剂提供参考。

1 EMA 暂停口服酮康唑上市许可的通告^[1]

2013年7月26日, EMA 发出“暂停口服酮康唑上市许可”的通告, 摘要如下: 因口服酮康唑在治疗真菌感染中, 肝损害风险超过受益, 人用药品委员会 (CHMP) 建议, 应在全欧盟成员国暂停含口服酮康唑药物的上市许可。目前口服酮康唑治疗真菌感染的患者应预约医生, 讨论合适的替代治疗。医生不应再开

口服酮康唑处方并应考虑患者的治疗选择。

CHMP 认为, 虽然肝损害 (如肝炎) 是已知抗真菌药的副作用, 但是口服酮康唑肝损害的发生率和严重性高于其他抗真菌药物, 而且推荐剂量开始治疗早期就出现肝损害, 目前尚无充分降低该风险的措施。口服酮康唑的临床受益并不确定, 有效性数据有限且不符合现行标准, 而且替代治疗有效。CHMP 由此认为受益不超过风险。局部用酮康唑制剂 (如乳膏、软膏和洗发剂) 可以继续使用, 因为这些制剂全身吸收酮康唑的量很少。

1.1 给患者的信息

在评价显示较其他抗真菌药肝毒性大的数据后, EMA 已建议暂停使用口服酮康唑; 若您正在口

收稿日期: 2014-09-22

作者简介: 王玉珠, 女, 副研究员, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: wangyzh@cde.org.cn

*通信作者 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

服酮康唑治疗真菌感染,应通过常规预约,与您的医生讨论合适的替代治疗;若您正在使用酮康唑局部给药的制剂(如乳膏、软膏和洗发剂),可继续治疗,因为这些制剂的全身吸收酮康唑的量很低;若您有任何问题,应同您的医生或药师联系。

1.2 给医疗专业人员的信息

因为不再建议口服酮康唑,医生应复查正在用这种药治疗真菌感染的患者,考虑停止治疗或选择合适的替代治疗;局部用酮康唑制剂全身吸收很少,可继续使用目前已批准的局部用制剂;药师应把用口服酮康唑处方的真菌感染患者,交给其经治医生处理;虽然潜在的肝毒性是唑类抗真菌药的类效应,但数据评估表明,酮康唑肝毒性发生率和严重性比其他抗真菌药更大;报告的肝毒性病例包括肝炎、肝硬变和致命的或需要肝脏移植的肝衰竭。肝毒性一般发生在开始治疗后的 1~6 个月,但也有报道称,开始治疗后 1 个月内,采用 200 mg 推荐的日剂量出现肝毒性;口服酮康唑的疗效研究是有限的,并且没有按照最新指导原则进行,也没有足够数据支持,在其他治疗失败或不能耐受、或发现耐药性时,酮康唑有效。建议的风险最小化措施,如限制疗程或限制用于难治性或不耐受替代疗法的患者或要由有经验的医生治疗罕见的真菌感染,都不能把肝毒性风险降低到可接受水平。

2 EMA 对口服酮康唑的受益-风险评价^[2]

2.1 安全性评价

为了评估酮康唑的一般安全性,对临床前研究、临床试验、上市后自发病例报告、药物流行病学研究和发表的文献作了系统评价。其中特别引起注意的是肝毒性问题。

非临床毒性研究表明,肝脏和内分泌系统为主要靶器官。1986—2007 年文献报道发现了数种可能机制,但仍不能做出最终结论。

对酮康唑片(或混悬液)临床试验的 4 735 例受试者,评价了口服酮康唑的临床安全性,受试者或为治疗各种真菌感染的患者,或为健康志愿者。结果见表 1^[3]。

根据该分析,在产品特性概要(SmPC)中,用一般使用频率的类别术语表示估计风险,肝功能试验结果异常为“常见”(1/100≤发生率<1/10),以及肝炎和/或黄疸为“罕见”(1/10 000≤发生率<1/1 000)。

2011 年 7 月 15 日,对 MedDRA (14.0 版)不

表 1 酮康唑所致肝胆损害的不良反应 (n=4 735)

Table 1 Liver damage ADR induced by ketoconazole (n = 4 735)

不良反应	发生率/%
肝功能异常	1.18
黄疸	0.08
肝炎	0.04

良反应编码的累积搜索,列于标准 MedDRA 分析查询(SMQ)的首选语(PT)肝脏异常(广义术语)检索到 1 512 例,其中 1 505 例为药物相关的肝脏异常。在这 1 505 例中,880 例(58%)医学上确认是严重的没有任何混杂因素(其中 18 例是威胁生命的),因此支持与酮康唑的因果关系。

20 世纪 80 年代早期,数个流行病学研究结果显示,在服用酮康唑治疗的患者中,有症状的肝反应发生率为 1/10 000 到 1/15 000。2003 年,Velayundham 和 Farrell 估计酮康唑药物性肝病的发生率是 (0.5~20) / 10 000^[3]。

上市许可证持有者(MAH)提供的文献和上市后资料评价显示:在推荐的日剂量 200 mg 报告出现酮康唑肝毒性;在表皮、皮下和全身性真菌感染治疗中,与口服酮康唑相关的严重肝毒性发生率高于其他抗真菌药物,并且与其他口服抗真菌药相比,急性肝损伤每 10 000 患者的粗发生率最高,见表 2^[3]。以及其使用与慢性肝炎和肝硬化发生相关;酮康唑肝毒性发作通常发生在开始治疗后的 1~6 个月,也有不超过 1 个月的(如数天)。

针对所有含口服酮康唑药品的可能肝毒性的病例进行分析,结果证实:严重的肝毒性风险与使用口服酮康唑相关。这通过致命的/威胁生命的肝毒性因果关系的评估得到最有力说明。

2.2 有效性评价

MAH 提供了一份口服酮康唑对批准的适应症有效性调查的详细报告。但提交支持口服酮康唑有效性的临床研究是有限的,而且不是按照当前指导原则进行的。酮康唑对马拉色菌毛囊炎、花斑癣、头癣、须癣、体癣、股癣、足癣、手癣的有效性研究不多。MAH 现有关于酮康唑对其他念珠菌感染疗效的研究也有限。

MAH 考虑到肝毒性,通常在酮康唑广泛累积暴露于酮康唑后报告肝毒性的事实,建议撤销所有需要大剂量长期治疗的适应症,如需要治疗 6 个月或更长时间的全身性真菌病,并且限制适应症为对

表2 口服抗真菌药物患者急性肝损伤的粗发生率

Table 2 Crude incidence rate of acute liver injury in patients with oral antifungal drugs

抗真菌药	患者/例	人月数/例	急性肝损伤的例数/例	发生率 (95%CI)		
				患者/ 10^{-4}	人月/ 10^{-5}	相对风险*
氟康唑	35 833	29 701	0	0.0 (0.0, 1.0)	0.0 (0.0, 12.9)	0.0 (0.0, 20.0)
灰黄霉素	6 731	35 841	0	0.0 (0.0, 5.5)	0.0 (0.0, 10.7)	0.0 (0.0, 16.5)
伊曲康唑	19 488	19 168	2	1.0 (0.1, 3.7)	10.4 (2.9, 38.1)	17.7 (2.6, 72.6)
酮康唑	1 052	1 492	2	19.0 (2.3, 68.7)	134.1 (36.8, 488.0)	228.0 (33.9, 933.0)
特比萘芬	13 430	40 638	1	0.7 (0.02, 4.2)	2.5 (0.4, 13.9)	4.2 (0.2, 24.9)

*-对照组为未用药的人月

*-Control group are person-months of those with non-using drugs

替代的口服和/或静脉给药抗真菌治疗不耐受或无效的马拉色菌毛囊炎、头癣和慢性皮肤黏膜念珠菌病患者。MAH 已提出的其他风险最小化做法有限制由治疗罕见真菌皮肤病和常见真菌病罕见亚组有经验的医生处方, 仅限于短期敏感的感染致病菌(念珠菌)的治疗并应加强风险方面的沟通。

2.3 受益 - 风险评估

CHMP 评价 MAH 提交的资料后, 根据已采取的限制和警告效果, 仍认为其拟议的风险最小化做法不能适当地把风险降低到可接受水平, 仍认为限制使用效果未得到充分证实。

2012 年 9 月 3 日, EMA 召开了抗感染科学顾问组 (SAG) 会议, 讨论了现有办法中能够被看作是受益/风险肯定的任何限制的适应症, 尤其是 MAH 建议限制的适应症。专家们一致认为, 没有科学证据支持 MAH 修订适应症的建议。SAG 认为, 目前还没有资料支持在其他治疗 (包括其他唑类) 无效或产生耐药性时, 酮康唑有效, 也预计新的全身性抗真菌药物活性优于酮康唑。此外, 由于交叉耐药性常见而且当对其他唑类产生耐药性时, 缺乏对酮康唑可能敏感的证据, 所以当对这类药产生耐药性时, 将不容易预见酮康唑的实际效果。同时, 酮康唑敏感性试验还未商业化。SAG 还认为, 与其他全身性抗真菌治疗相似, 酮康唑的药动学/药效学资料有限 (吸收和分布资料有限), 药物相互作用的资料可能会更少。SAG 专家们一致认为, 酮康唑的安全性比其他全身性抗真菌治疗更差并且在不能耐受其他唑类时, 没有证据表明它可能是一种选择。SAG 最终认为酮康唑可能作为某些很罕见病例的最后治疗选择, 但专家们一致认为, 这些病例是传闻, 没有科学证据支持, 且这些病例使用酮康唑可能需要长期或反复治疗, 这就导致了该化合物肝毒

性的问题。虽然该公司努力证实浅部真菌感染对其他唑类的补救治疗中使用酮康唑已被公认, 但病例有限且不能充分确定其所说的挽救治疗中该药的益处。

综上所述, CHMP 还不能确定可以证明患者合理暴露于口服酮康唑肝毒性水平的任何状态。

2.4 结论和暂停上市许可的理由

CHMP 不能确认口服酮康唑用于真菌感染时, 其可证实的受益可与该药物肝毒性水平平衡。在所有抗真菌适应症的治疗中以上列出的口服酮康唑的受益不超过其风险。根据这一结论, EMA 建议暂停所有口服含酮康唑产品上市许可。

暂停上市许可的理由: EMA 评价了 MAH 书面和口头提供的所有口服含酮康唑药物现有的有效性和安全性资料, 特别是与肝毒性相关的资料; 临床前研究、临床试验、上市后自发病例报告、药物流行病学研究和发表的文献, 结果表明口服含酮康唑产品与严重肝毒性的高风险相关, 致命的/威胁生命的肝毒性病例的因果关系评估结果是最好印证; 不能确认该药用于真菌感染时, 可证实的受益可与该药物肝毒性水平平衡; 目前有治疗真菌感染的替代药物; 不能确认降低口服酮康唑风险的任何适当措施可使抗真菌治疗达到可接受水平。最终结论是, 在治疗真菌感染中口服含酮康唑产品的受益 - 风险平衡不利。

3 结语

因口服酮康唑治疗真菌感染的肝损害风险大于受益, 酮康唑肝毒性发生率和严重性比其他抗真菌药大, 肝毒性包括肝炎、肝硬变和致命的或需要肝脏移植的肝衰竭。无足够数据支持在其他治疗失败或不能耐受、或发现耐药性时, 酮康唑有效。2013 年 7 月 26 日, EMA 经以上评估后发布了“暂停口

服酮康唑上市许可”通告。

美国食品药品监督管理局(FDA)在EMA发布这一通告的当天就做出反应,发出相关安全通告,说明已批准修订酮康唑片剂说明书,限制其使用^[4]。修订的主要内容如下:酮康唑片不再用于念珠菌和皮肤真菌感染,应仅用于其他抗真菌药物无效或不耐受的患者(见说明书黑框警告、警告和注意事项以及适应症和应用部分);仅用于对其他治疗失败或对其他治疗不耐受患者的下列真菌感染治疗:芽生菌病、球孢子菌病、组织胞浆菌病、着色真菌病和副球孢子菌病(见适应症和应用部分);不用于皮肤或指甲真菌感染的治疗;新的禁忌症是不能用于急性或慢性肝病患者(禁忌部分);新的评估和监测建议更新肝损伤或肝毒性的风险资料(见黑框警告、警告和注意事项部分);更新药物相互作用资料(见注意事项)。对有风险的患者监测肾上腺功能(见警告部分)。

2013年9月3日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)药品评价中心发布了酮康唑的相应消息^[5]。2013年12月25日,CFDA宣布同意西安杨森制药有限公司注销其酮康唑片(里素劳)药品批准证明文件及批准文号的申请^[6]。我国尚有多家企业生产口服酮康唑片和胶囊。建议这些厂家做酮康唑口服制剂的受益-风险评估,决定下一步采取的安全性措施,至少应修订药品说明书。我国目前的酮康唑口服制剂与FDA核准的说明书相比,内容缺失甚多^[7]。

EMA和FDA根据上市后再评价结果,不断更新药品说明书安全性信息。我国药品生产企业(包括进口药企业)应注意收集这些信息并结合我国患者使用的信息进行综合评价,必要时及时修订说明书。对于EMA和FDA决定暂停使用或撤市的产品更不能掉以轻心,应迅速做出反应,采取适当风险控制措施,确保用药安全。

近年来,我国药品上市后再评价和监测体系已有所发展。2011年,CFDA发布的《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品生产和销售企业在药品上市后评价工作中的责任做了明确要求。但是,我国药品生产和销售企业在药品上市后的数据收集

和再评价主动性等方面距离发达国家仍有差距。我国药品生产和销售企业应严格按照我国相关法律法规的要求,进行药品上市后的受益-风险再评价,并逐步完善药品监测体系。

参考文献

- [1] EMA. Ketoconazole Article-31 referral - Suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole [EB/OL]. (2014-06-13). [2014-09-20]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazole-containing_medicines/human_referral_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- [2] EMA. Ketoconazole Article -31 referral - Annex II [EB/OL]. (2014-06-13). [2014-09-20]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazole-containing_medicines/human_referral_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- [3] EMA. Ketoconazole Article - 31 referral - Assessment report for ketoconazole containing medicinal products [EB/OL]. (2014-06-13). [2014-09-20]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazole-containing_medicines/human_referral_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
- [4] FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems [EB/OL]. (2013-07-26). [2014-09-20]. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>.
- [5] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 欧美国家对酮康唑口服制剂实施风险控制措施 [EB/OL]. (2013-07-26). [2014-09-20]. http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0389/96353_1.html.
- [6] 国家食品药品监督管理总局办公厅. 食品药品监管总局办公厅关于注销酮康唑片药品批准文号的通知, 食药监办药化管(2013)140号 [EB/OL]. (2013-12-25). [2014-09-20]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0844/95616.html>.
- [7] Janssen Pharms. Nizoral (Ketoconazole) Tablet Labeling [EB/OL]. (2014-02-25). [2014-09-20]. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory.