

【审评规范】

欧洲药品局药物警戒风险评估委员会的氟吡汀撤市评估报告介绍

萧惠来

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 欧洲药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 于2018年2月8日发布了有关氟吡汀撤市评估报告。人用药品相互承认和分散程序协调小组 (CMDh) 于2018年3月21日批准了这项报告。EMA于2018年3月23日宣布撤销含有氟吡汀药品的上市许可决定。详细介绍PRAC的该报告, 期待对认识氟吡汀的肝脏毒性和受益-风险以及决定我国是否也将其撤市有帮助。

关键词: 药物警戒风险评估委员会; 氟吡汀; 肝脏毒性; 撤市

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 04-0597-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.001

Introduction to assessment report on withdrawal of flupirtine from pharmacovigilance risk assessment committee of European Medicines Agency

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) of European Medicines Agency (EMA) issued an assessment report on the withdrawal of flupirtine on February 8, 2018. CMDh approved the report on March 21, 2018. EMA announced its decision to revoke the marketing license of the drug containing flupirtine on March 23, 2018. A detailed introduction to the PRAC report is expected to help identify hepatic toxicity and benefit-risk associated with flupirtine as well as determine whether China will remove it from the market.

Key words: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC); flupirtine; hepatic toxicity; withdrawal

氟吡汀是一种中枢作用的非阿片样镇痛药, 于1986年在德国上市, 用于手术后、外伤、烧伤所致疼痛, 我国于2006年9月批准马来酸氟吡汀胶囊进口, 商品名为科达得龙^[1]。但是因为其可致严重肝损害, 2013年欧洲药品局采取了限制和风险最小化措施, 包括限制不能使用其他镇痛药的急性疼痛患者使用氟吡汀不得超过2周, 在治疗期间每周检查1次肝功能。但严重的肝损害(包括肝衰竭)仍有发生。2017年德国药品监管机构(BfArM)请求药物警戒风险评估委员会(PRAC)评估含氟吡汀药物的受益-风险, 并就是否应维持、更改、暂停或撤销相关的上市许可提出建议。PRAC于2018年2月8日发布了评估报告^[1]。2018年3月21日, 人用药品相互承认和分散程序协调小组(CMDh)批准了这项报

告, 并于2018年3月23日发布, 撤销含有氟吡汀药品的上市许可^[2]。

CMDh是代表欧洲联盟(EU)成员国、冰岛、列支敦士登和挪威的药品监管机构, 此举意味着该药在上述国家和地区撤市。本文详细介绍PRAC这份关于氟吡汀的评估报告。期待对我国评估和监管氟吡汀有帮助。

1 前言

氟吡汀是一种选择性的神经元钾通道开放剂, 通过开放Kv7钾通道而产生功能性N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗作用。此外, 还认为有γ-氨基丁酸A受体的促进作用。

1984年, EU首次批准它作为类阿片和非甾体抗炎药物(NSAID)的替代镇痛药。目前它被批准

收稿日期: 2019-02-26

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

用于治疗禁用其他镇痛药(如,NSAIDs、弱类阿片类药物)的成人急性疼痛。

目前,EU 8个成员国(爱沙尼亚、德国、拉脱维亚、立陶宛、卢森堡、波兰、葡萄牙和斯洛伐克)批准了含氟吡汀的药品。该制剂在EU仅作为处方药使用,有口服用100 mg胶囊和400 mg缓释片,以及直肠用150 mg栓剂在过去几年,欧盟对氟吡汀的使用持续减少;从2013年的约20 640 000规定日剂量(DDD)降至2017年的约6 570 000 DDD。德国使用最多。

2013年,确定了报告的与氟吡汀有关的肝毒性反应越来越多,并考虑治疗急、慢性疼痛的现有证据(当时批准的适应症),BfArM根据第2001/83/EC号指令第107i条(EMEA/H/A-107i/1363),启动了紧急联盟程序,要请求PRAC就是否应维持、更改、暂停或撤销这些药品上市许可提出建议。

根据当时获得的所有数据的审核,PRAC得出结论认为,使用含氟吡汀的药物与增加肝毒性风险有关。PRAC还得出结论,慢性疼痛的治疗效果非常有限,鉴于肝毒性风险,这一适应症的受益-风险平衡不再有利。PRAC认为,在禁用其他镇痛药(如,非甾体抗炎药物、弱类阿片药)治疗时,受益-风险平衡仍然有利于急性疼痛的治疗,但前提是实施尽量减少肝毒性风险的下列措施(即下述2013年通报的减少肝毒性的措施)。由于在治疗的最初两周没有发现肝毒性病例,包括致命后果的病例或导致肝移植的病例,PRAC的结论是,氟吡汀的使用应限制最多两周的治疗。此外,承认大多数病例包括已知可能引起肝脏不良反应的合并用药,以及环氧化酶(COX)-2抑制剂或非甾体抗炎药与氟吡汀联合使用,可显著增加肝胆反应的严重程度,因此,增加先前存在肝脏疾病者或同时服用其他已知导致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)药物的患者的禁忌症。

还建议密切监测肝功能(即在每周使用氟吡汀治疗后),一旦出现肝病体征,应停用。这些措施在2013年7月的一封信中通报给了相关的医护专业人员。此外,还对上市许可(Marketing Authorisations, MAs)施加了条件,也就是说,上市许可持有人(MAHs)要开发教育材料,告知处方者和患者,与氟吡汀有关的肝毒性风险,以及将风险降到最低所需的措施;MAHs进行药物使用研究(DUS),以描述在典型的临床使用期间在处方者典型组的处方做法,以及批准后的安全性研究(PASS),以评价风险

最小化活动的有效性。该程序于2013年9月结束,通过了一项欧洲联盟委员会决定。

这些DUS和PASS研究结果最近已经面世,并且表明对上述含氟吡汀药物的Ms条款变更的依从性非常有限。此外,在全面实施增加风险降到最低的措施之后(2015年),在欧盟药物警戒系统(Eudra Vi Gilance, EV)中继续收到DILI病例(包括严重事件)。

因此,BfArM根据第2001/83/EC号指令第31条提交申请,请求PRAC评估肝损伤风险对这些药品的受益-风险平衡的影响以及相关风险最小化措施的充分性,并就是否应维持、更改、暂停或撤销相关的MAs提出建议。

2 安全性数据

PRAC考虑了从不同来源提交的所有数据。这包括提交了在EV中的MAHs安全数据库中的搜索结果、已发表的文献以及作为MAs条件的PASS和DUS的结果。下文概述了最相关的数据。

2.1 自发报告

2.1.1 MAHs数据库 4个MAHs根据在他们的安全数据库中搜索含氟吡汀药物的疑似或合用药病例报告的结果,提交了DILI、肝(hepatic)/肝(liver)衰竭、丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)≥3×正常上限(ULN)、死亡病例和报告肝移植病例的所有事件分析。这些分析基于在MedDRA标准查询(SMQ)中的首选术语(PTs)、“肝脏疾病”(宽泛的)、SMQ“胆道疾病”(宽泛的)和系统器官分类(SOC)“肝胆疾病”。一位MAH提交的病例记录不完善,这里没有收集。其他3个MAHs提供了2013年3月29日—2017年11月7日(数据集1)或2013年4月1日和2017年8月31日(数据集2和3)期间收到的病例的搜索结果,尽管这些病例可能更早出现。一般合并列出最相关的数据,如因数据不足以确定完全一致时,则单独列出。用世界卫生组织-Uppsala监测中心(WHO-UMC)和Roussel Uclaf因果关系评估方法(RUCAM)系统进行了因果关系评估。

(1) DILI报告

在创建者(originator)的安全数据库(数据集1)中确认了127例(127例),继而是12例(数据集2)和22例(数据集3)。在3个数据集中,大多数病例为女性(52%~95.5%),平均年龄约54岁(54.6~56.6岁),年龄范围28~87岁。大多数报告被归类为严重(76.4%~100%)和使用适应证,但大多数病

例(72.7%~90.55%)是急性还是慢性疼痛不明。大多数报告来自德国(137例),其次是以色列(7例)、葡萄牙(3例)、俄罗斯(1例)和印度(1例)。3例死亡。

就数据集1的病例而言,最常报告的规格和制剂是400 mg缓释制剂(63%),其次是100 mg速释制剂(8.7%)。发病时间1 d~4年,平均为48~109.2 d。发病时间(TTO)>14 d(33%~72.7%)的病例多为≤14 d的(4.5%~25%),但TTO不明占比很高(22.7%~51.2%)。在≤50%(17.3%~50%)患者观察到已知引起DILI的合并用药,但缺乏这种资料的报告比例很高(50%~63%)。以前存在肝脏疾病很少被报告(3.9%~9.1%),但在很大一部分病例(30.7%~83%)没有提供资料。每周肝功能检查(LFT)在少于8.7%的报告中被确认,但在相当大比例的病例中也缺乏LFT资料(49.6%~100%)。根据世界卫生组织(WHO)的标准,大多数病例的因果关系被评定为可能(22.9%)、很可能(20.5%)或确定(6.3%),而只有3.9%被评定为不可能。同样,在大多数病例种使用RUCAM评分的因果关系被评为可能(43.3%)或很可能(14.2%),而37.8%被评为不可能,4.7%被排除。

(2)肝(hepatic)或肝(liver)衰竭报告

在数据库1确认19例肝(hepatic)或肝(liver)衰竭报告,而在数据集2和数据集3中分别确认3、5例。

就数据集1中的病例而言,其特征与肝胆毒性的整体病例组相似。差异包括女性患者比例较高(73.7%),同时发现已知引起DILI的合并用药较多(26.3% vs 17.3%,在5/19例中与NSAIDs、COX-2抑制剂、吗啡或扑热息痛合并用药,在14/19例中合并用药不明)。在这些病例中还发现TTO≤14 d的患者(2例为11 d,1例为13 d),平均TTO较短(75.2 d vs 109.2 d)并且比例较高(15.8% vs 7.1%)。TTO范围为11 d~1年。在其他数据集报告的病例中,TTO要么超过2周,要么无法评估。在3/19例中,在停用氟吡汀治疗后1周、46 d和3周以上出现肝衰竭。在治疗开始后14 d内出现的3例中,2例中同时服用NSAID、COX-2抑制剂或对乙酰氨基酚(塞来昔布和对乙酰氨基酚1例,布洛芬1例)。

在所有3例肝衰竭报告中,结果恢复或消退。根据WHO的标准,11/19例至少可能与氟吡汀有关,2例为不可能。使用RUCAM评分,10例被评为可能或很可能,9例被排除或不可能。1例患者显示

激发试验阳性。

(3)ALT或AST≥3×ULN的报告

在数据集1中,确认了ALT或AST≥3×ULN的19例报告。这些病例的特点与肝胆毒性的整体组相似。TTO为21~363 d。根据WHO的标准,13/19例患者至少可能与氟吡汀相关,1例为不可能。使用RUCAM评分,15例被评为可能或很可能,4例被评为不可能。除2例TTO≤14 d外,其他数据集均未发现其他相关信息。

(4)死亡病例报告

就这3个数据集而言,确认了死亡结果3例。其中1例同时使用已知引起肝损伤的药物治疗,继急性肝衰竭、肝毒性和黄疸之后,死于2012年12月。另外2例,于上次审查结束后死亡,包括欧盟1例。该病例为78岁女性患者,因腰部和臀部疼痛所致慢性疼痛而服用氟吡汀(200 mg/d)治疗,超过6个月(152 d)。虽然氟吡汀所致的肝衰竭已有报告,但其死亡原因与胆管炎混淆。没有提供关于肝衰竭其他原因或潜在肝毒性合并用药调查的详细情况。该患者死于2013年8月。用WHO-UMC和RUCAM评估因果关系为可能。

2013年以后发生的第2例病例报告,氟吡汀300 mg/d,超过5周治疗后的第1次肝功能检查(LFT)显示,结果升高并中止治疗^[3]。患者5 d后出现黄疸恶化,3 d后出现脑病,没进行肝移植。患者接受包括治疗性血浆交换在内的支持性治疗,入院后8 d死亡。死后肝活检显示泛腺泡坏死和肝血管构筑完全塌陷,网状骨架丢失,胆管反应广泛,大量混合炎性细胞,以中性粒细胞和巨噬细胞为主,伴有弥漫性蜡样质包涵体(diffuse ceroid inclusions)。因果关系判断WHO-UMC法为可能,RUCAM法为很可能。

(5)肝移植病例报告

就3个数据库来讲,共确认肝移植4例。所有报告都只提供了很少的资料。所有事件都发生在2013年,其中2例在7月之前,1例在9月,另1例日期不明。只有1例提供了TTO,且仅为122 d。所有病例都没有关于已知引起DILI的合并用药的信息。剂型2例为400 mg控释(ER),1例为100 mg速释(IR),第4例不明。所有病例都没有提供结果。根据WHO标准,因果关系被评估为很可能(2)、可能(1)和不可评估(1)。根据RUCAM标准,评估结果为很可能(2)、可能(1)和不可能(1)。

2.1.2 EudraVigilance数据库 EMA在EV,用SMQ

宽泛的“肝脏疾病”、宽泛的“胆道疾病”和SOC“肝胆疾病”,搜索了截至2017年12月7日,报告的作为可疑或相互作用药物的氟吡汀病例。

向EV报告共666例(SOC肝胆疾病,结合相关的SMQs宽泛的‘肝脏疾病’和SMQ宽泛的‘胆道疾病’获得的肝脏疾病患者),其中52例为急性肝衰竭,23例因肝毒性而致命。在包括折点为 ≤ 14 d与 > 14 d的TTO分析的635例中,71例(7例不严重)肝毒性发生在氟吡汀给药后最初14 d,并且其中35例,TTO为 < 7 d。在2007—2013年报告频率较高之后,报告频率降低,2015年频率最低,其后2016年和2017年频率出现新高(2014年35例,2015年16例,2016年21例,2017年至12月7日32例)。

2013年4月3日—2017年12月7日报告给EV,DILI 84例、肝衰竭15例、急性肝衰竭23例和肝移植3例。此外,在此期间出现2例死亡,其中1例在EU。此外,2013年10月—2017年12月7日,在可评价的病例中,25例严重肝病病例出现在治疗的最初两周内,其中15例发病时间 < 7 d。在这25例中,报告的事件包括急性肝衰竭(5例)、药物性肝炎(1例)和肝酶升高(1例)。尽管在最初两周检出肝酶升高后停止治疗,一些病例仍进展到肝衰竭。最后,在2015年4月1日—2017年12月7日,共报告了严重病例5例,其中2例TTO短于1周。

2.2 文献

对文献进行了回顾分析,特别侧重于自上一程序以来可获得的文章,确定了7篇,并概述如下。

一项基于医院的病例对照监测研究是两份出版物的主题^[4-5]。该研究于2002—2011年在德国柏林的51家医院收集了患者数据,以检测药品的肝毒性(肝毒性定义为ALT或AST升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 或总胆红素水平高于 $34.2 \mu\text{mol/L}$,而无基础肝病)。共确定198例急性特发性肝炎患者,377例住院患者作对照和708例门诊患者作对照。该研究确定很多可致肝毒性药品,包括苯基香豆素($\text{OR}=3.3, 95\% \text{CI}=1.5 \sim 6.7$),胺碘酮($\text{OR}=5.5, 95\% \text{CI}=1.3 \sim 21.2$),氯氮平($\text{OR}=34.6, 95\% \text{CI}=2.8$)和氟吡汀($\text{OR}=40.2, 95\% \text{CI}=5.5 \sim 856.9$)。确认了导致住院的与氟吡汀相关的DILI 7例,根据RRUCAM评分法,其因果关系评估为为极可能(2/7例)或很可能(5/7例)。其中3例出现急性肝衰竭。症状出现时间从11天到8个月不等。停用氟吡汀使所有患者的临床和实验室改善。这两篇文章中的1篇还包括了在BfArM的ADR数据库中的所有“药物相关的肝脏疾病-仅严

重病例”(标准化MedDRA查询)的回顾。1991年—2012年3月共发现248例严重氟吡汀相关肝毒性报告,显示女性为主(80.2%),急性肝衰竭发病率高(15.3%)。60%的报告($n=148$)提供了从用药开始到症状出现经历时间的完整数据。其中9%(13/148)发病时间短于1周。报告有8例死亡。

1份摘要报告了2010—2013年1个德国中心因DILI住院的所有病人的回顾性分析结果^[6]。DILI很可能与氟吡汀相关的有18例(38%),与其他药物相关的有29例(62%)。两组从症状开始到入院的平均时间分别为(10 ± 7) d和(6 ± 8) d。氟吡汀组患者大多数为女性(17/1比16/13, $P=0.01$)。氟吡汀组2例患者做了肝移植。没有患者死于DILI。两组患者住院第0、3、7、14天的平均ALT水平相似。

另1篇论文报告了来自印度的第1例因氟吡汀引起的急性肝衰竭而死亡的病例,该病例上文已谈及。

两篇论文讨论了氟吡汀肝毒性的可能遗传危险因素。1项N-乙酰转移酶(NAT 2)、UDP-葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1)和谷胱甘肽-S-转移酶P1(GSTP 1)基因多态性影响的研究,发现约有12%的生物可利用的氟吡汀直接释放和8%的生物可利用的氟吡汀修饰释放,并以巯基酸衍生物形式被排入尿中,与这些基因型无关^[7]。另外1篇论文回顾了停用氟吡汀后恢复的10例怀疑与氟吡汀有关的DILI患者^[8]。在全基因组关联研究(GWAS)的氟吡汀DILI的6例中,作者发现DRB 1*16:01-DQB 1*05:02单倍型(小等位基因频率0.25)与对照组(小等位基因频率0.013)相比有明显富集。单倍型携带者的优势比为18.7($95\% \text{CI}=2.5 \sim 140.5, P=0.002$),使用人群特异性白细胞抗原对照数据。直接HLA分型的4例,频率相同。作者还发现联合队列中存在显著关联(10例)($\text{OR}=18.7, 95\% \text{CI}=4.31 \sim 81.42, P=6.7 \times 10^{-5}$),结论DILI与DRB 1*16:01DQB 1*05:02单倍型存在较强的关联,增加适应性免疫系统参与DILI发病机制的进一步证据。

1篇论文报告了2010年6月—2014年7月研究了N-乙酰半胱氨酸(NAC)和糖皮质激素(泼尼松龙)治疗21例严重氟吡汀所致肝损伤,与其他30例未接受这些治疗的患者对比的研究结果^[9]。其研究结果发现,用NAC/泼尼松龙治疗的患者血清生化指标(ALT、AST、胆红素)与未治疗组比较,很快恢复正常($P<0.01$)。

2.3 观察性研究(强制PASS和DUS)

PRAC考虑了3项强制PASS和3项DUS的观

察研究的结果。

2.3.1 方法

为评估风险最小化措施的有效性,两家MAHs进行了回顾性图表审查,以调查作为2013年第107i条程序结果修订的MA条款的依从性。为此目的,在不同的6个月期间、在第107i条程序之前、在该程序之后、但在传播教育材料之前和之后,比较了依从性。1位MAH(TEVA)在德国招募了165个中心,包括约1 100名患者,而另1位MAH(MEDA)包括德国27名私人执业医师,向429名患者开出588张处方,以及在葡萄牙主要是医院或初级保健中心的14位处方者,向264名患者开出315张处方。

另外两位MAHs(Hormosan pharma和Aristo pharma)提交了在德国门诊进行的1项回顾性队列研究的联合结果,该研究使用了2个纵向患者水平数据库,1个电子病历数据库(IMS Disease Analyzer)和1个处方数据库(IMS LRx),与实施第107i条程序措施之前和之后的1年相比较。分别分析了这2个数据库的数据。在IMS Disease Analyzer中22 467和14 703例氟吡汀使用者,分别被纳入参考期和评估期,而在在使用IMS LRx数据库的分析中,77 345和164 669例氟吡汀使用者,分别被纳入参考期和评估期。

关于典型处方者组在典型临床使用过程中处方做法的特点,同样4位MAHs在德国门诊进行了3次回顾性药物使用研究,使用的是1个(IMS Disease Analyzer - MEDA, Hormosan Pharma and Aristo Pharma)或2个(IMS Disease Analyzer and IMS LRx - TEVA)纵向患者水平的电子病历数据库,或者从2012年开始的4个日历年,或者2012年、2014年,也包括传播教育材料之后的12个月期间(2015年4月)。

2.3.2 结果

(1)使用数据

总的来说,在德国使用氟吡汀的数量,在实施RMMS后的一段时间内,与2012年前相比有所减少,减少9.4%~63.3%,视研究而定。值得注意的是,在葡萄牙则相反,患者和处方的数量随着时间的推移而增加(2012年71例患者,75张处方;2014年89例患者,97张处方;2015年132例患者,143张处方)。

如所有PASS和DUS所示,德国大多数患者在每个研究期间只接受1张单药物处方(从2012年IMS LRx数据库确定的59.9%到2015年的93.0%),

而且都是事件用药者。大多数研究显示,在实施RMMS之后的研究期间,单药和事件用药者数量略有增加,除1项PASS显示,从2014年(90.0%)到2015年(86.9%),单用氟吡汀处方的患者比例略有下降之外。

(2)适应症

PASS和DUS都显示,2012—2015年“急性疼痛”或“慢性疼痛急性加重”处方的比例略有下降(在德国,这2项研究分别为67.4%~53.2%和59.7%~56.8%);(葡萄牙为77.3%~73.4%),而慢性疼痛处方增加(德国为32.2%~46.8%,葡萄牙为17.3%~23.8%)。相反,在所有其他研究中,在实施风险最小化措施后,诊断为“急性疼痛”的患者所占百分比略有增加,而与慢性疼痛相关的诊断患者的百分比略有下降。

至少有1项其他镇痛药禁忌证的患者百分比,根据两个PASS,略有下降[60.2%(4.46%无数据)到55.8%(4.16%无数据);45.0%~42.4%],按DUS计算,略有上升(在IMS Disease Analyzer为69.4%~71.4%,在IMS LRx为57.1%~52.3%),另外1个DUS无变化(39.7%~39.9%)。在第3个PASS中,报告了由于其他疼痛治疗禁忌症而处方氟吡汀,在德国频率下降(7.7%~5.4%),而在葡萄牙频率上升(0.0%~2.8%)。在第3个DUS,这方面没有直接测定。

(3)最长治疗时间

在所有研究(除1项外)中,使用氟吡汀最多14 d(或最多14 d的处方百分比)的患者比例,从实施RMMS前到实施RMMS后,百分比显著增加,以及平均治疗时间缩短。而在另1个PASS中,14 d以上患者的百分比从36.5%上升到48.4%,平均治疗时间从19.8 d增加到22.1 d。在德国所有研究中,医生处方的平均治疗时间仍然高于建议的最长治疗时间14 d。在葡萄牙,在有这些数据的PASS中,建议的平均服药时间低于德国,在所有研究期间都低于14 d(从12.8~13.3 d)。

(4)禁忌症

在所有研究中,没有先前存在的肝脏疾病或酗酒的患者比例在82%~99.2%,并且在整个研究期间保持不变或增加。与其他已知引起DILI药物的合并治疗,记录这种药物的处方比例,在PASS中下降(47.2%~46.8%),在另1个PASS中,相对稳定(在IMS disease analyzer为45.1%~43.9%;在IMS LRx为29.3%~30.5%)。在第3个PASS中,未

服用此类药物的患者比例有所增加(69.40%~73.82%)。在DUS有相似的结果,在IMS disease analyzer为71.8%~71.8%;在IMSLRx为63.4%~65.8%。在葡萄牙收集的PASS数据中,通过已知引起DILI药物的合并使用不依从的处方比例已经很高,从2012年的74.7%进一步增加到2014年的76.3%和2015年的83.9%。关于先前存在的肝脏疾病或酗酒的资料,在其中1个DUS中没有提供,而在2个DUS中没有提供合并用药的资料。

(5)LFT

尽管随着时间的推移,LFT略有增加(约0.5%~3%),但在2015年,只有4.4%~18.8%的患者在治疗期间或之后进行了LFTs(在氟吡汀处方1周内或1个月内,取决于研究项目)。此外,在1项PASS中,虽然LFTs显示异常结果,但仍未停止治疗的患者比例从0.4%上升到1.6%。

(6)总不依从性

总的来说,在2项PASS中,使用基于肝脏相关安全限制的6个预定义标准的联合主要终点分析这一问题,结果在任何研究期间,不依从率都超过95%,这意味着几乎所有的处方都符合1个或多个不依从标准。研究结果表明几乎所有处方的开具者自愿或不知情地不遵守尽量减少与氟吡汀相关肝毒性风险的安全限制。

2.4 安全性讨论

与氟吡汀治疗相关的肝毒性风险增加以前已得到证实,并于2013年由PRAC得出结论。有氟吡汀肝病例的报告率(不论因果关系如何)为15.2例/100 000患者·年(根据893 000名患者·年的患者暴露量计算)。PRAC指出根据临床和组织学特征,氟吡汀的肝毒性可能是免疫介导的,与氟吡汀治疗相关的肝毒性可能是B型(特异质的)药物不良反应。

对MAHs安全数据库和EV确定的个案报告分析表明,继续收到DILI病例,包括急性肝衰竭病例、需要进行肝移植的病例和具有致命结果的病例。新病例和已发表论文(包括队列研究结果)的资料,证实了氟吡汀的肝毒性作用。在没有伴随危险因素的患者和接受≤治疗14 d的患者中也有DILI事件报道。虽然在治疗的最初2周内没有出现死亡病例或需要肝移植的病例,但以较短的TTO,包括少数病例TTO<7 d,报告严重病例。新的数据没有提供关于肝毒性的危险因素、可预见性或可预防性的重要相关信息,而且有关氟吡汀肝毒性的特定模式的不确定性仍然存在。

此外,氟吡汀所致肝损伤的病理机制仍存在不确定性,一些研究组(Siegmund,2015;Borlak,2017)^[10]根据氟吡汀体外代谢的早期研究提出,DILI可能是由氟吡汀产生的活性醌二亚胺引起。然而,关于N-乙酰基转移酶(NAT)、葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)和谷胱甘肽S-转移酶(GST)等潜在相关酶的遗传多态性影响的详细研究,尚不能证实与氟吡汀诱导的DILI有关(Siegmund,2015)。1项对20例患者和30例对照病例的研究结果表明,N-乙酰半胱氨酸(NAC)/泼尼松龙治疗严重氟吡汀DILI可使肝脏酶水平比不治疗更快地恢复正常,然而2例NAC/泼尼松龙治疗开始较晚的患者,发生肝性脑病并需进行肝移植(Borlak,2017)。这项研究结果需要进一步的前瞻性研究证实。虽然HLA-DRB 1*16:01-DQB 1*0502单倍型可被看作危险因素(Nicoletti, 2106),但该生物标志物的敏感性(预测值)相对较低(50%,全基因组关联分析6例中的3例和作为单倍型的杂合子的4例复制中的2例),因此不携带该单倍型的患者可能仍有产生DILI的风险。此外,在DILI总风险中,只有小部分与已确定的HLA基因型有关[DRB 1*16:01 DILI单倍型在欧洲最大群体、美国NMDP欧洲白种人队列中的频率估计为0.014($n=1\,242\,890$ 人)]。

PRAC承认不同的PASS和DUS研究在方法上的局限性(包括在样本大小、代表性和缺失资料)并指出,总的来说它们始终显示严重缺乏遵守尽量减少肝毒性风险所需的措施。研究表明患者和处方的数量明显减少。然而,仅对显著增加的最多14 d治疗的患者比例而言,明显影响这些产品的使用,但对旨在尽量减少肝毒性风险措施有关的其他参数,影响轻微或没有。在病史分析中,肝病或酒精依赖患者的比例一直很低。另一方面,同时使用已知具有潜在肝毒性作用的药物或没有其他镇痛药治疗禁忌证的患者的比例仍然很高,而且随着时间的推移,没有观察到相关的下降。此外,遵守每周LFT的比率极低令人关切。在完全实施风险最小化措施后,只有不到5%的患者达到了由6个基于肝相关安全限制的预定义标准组成的联合主要终点。PRAC认为,观察性研究表明医生没有完全遵守上次欧盟审查期间提出的安全性限制。此外,肝胆毒性个案报告显示,很大比例的病例不遵守上次审查后提出的安全性限制,特别是已知引起DILI的合并用药、治疗时间和LFT。PRAC的结论是作为上次审查成果所采取的措施,未足够地减少因使用氟吡

汀而造成肝损伤的风险。

PRAC考虑了是否有进一步措施可有效地将肝毒性风险降到最低,包括提供更多的材料通报以前的措施和肝毒性的风险,缩小包装,以及引入MAHs提出的遗传风险因素的新警告。正如在上述研究中所观察到的,DHPC和向医护人员和患者分发的告知肝毒性风险的教育资料以及减少这种风险的必要措施,对确保遵守MAHs条款都是无效的。因此,PRAC对通过第2次动态主机设置协议(DHPC)、PI数据库系统(即直观显示企业生产过程的虚拟窗口)和包装中信息的进一步修改或建立信息网站,进一步沟通以及诸如处方者清单和患者警告卡等进一步教育资料可能的进一步影响,产生了严重怀疑。PRAC认为缩小包装可以确保患者更频繁地去看医生,但这并不能确保每周进行1次LFTs,也不会影响遵守其他所需措施。关于建议列入警告,即“基因单倍型DRB 1*16:01-DQB 1*05:02的患者发生临床意义的DILI的风险可能高达19倍,并且不应接受含氟吡汀的药品”,正如上文所讨论的那样,这种遗传生物标志物不能可靠地识别或预测氟吡汀所致肝损伤的风险患者。此外,在这种临床环境下,在开始治疗之前进行基因分型是不可行的,也不是1种相称的措施。因此,PRAC认为列入这种警告不可能对尽量减少肝毒性风险产生影响。数位MAHs还建议建立联合的患者登记中心,以收集与氟吡汀有关的DILI患者的基因单倍型的信息,然而考虑到上文提到的困难,这一拟议的额外的药物警戒活动虽然有可能允许进一步确定这一生物标记物的特性,但结果并不完全相关。

总之,PRAC无法确定进一步的措施以确保有效地减少与使用氟哌啶类药物有关的肝毒性风险。

3 有效性数据

在2013年第107i条程序内评估了氟吡汀对急性疼痛有效性(单次给药或必要时使用)的临床数据。主要在20世纪70年代和80年代进行的数个短期治疗随机临床试验中(治疗时间从单次给药到5 d、1周至3周不等)显示了氟吡汀治疗急性疼痛的有效性。PRAC认为在短期使用研究中,氟吡汀对急性疼痛的疗效至少与对照组相当;其对急性(伤害性)疼痛适应症(轻度、中度和重度)的有效性有足够的证据。

PRAC审核了107i程序之后发表的8项进一步研究。其中7项调查氟吡汀治疗术后急性疼痛的情况^[11-17]。最后1项研究探讨了氟吡汀对开颅手术患

者术前焦虑的影响^[18]。这些不是该药批准的适应症,因此结果没有进一步讨论。

PRAC在第107i条程序审查的所有数据的背景下,审议了所有新获得的有效性数据。

手术后疼痛是公认而易懂的急性疼痛模型,通常用于研究(中到重度)急性疼痛的镇痛药。在4项研究中,手术前开始氟吡汀治疗,目的是减少术后疼痛和(或)镇痛药的消耗,这4项研究都取得了成功。然而,这些研究的样本量很小,而且没有确定与术后阿片类药物消费量减少的临床相关性。另外3项研究支持氟吡汀在临床试验中以前显示的急性(伤害性)疼痛的适应症(轻度、中度和重度)的有效性。

2018年1月17日在氟吡汀疼痛治疗医学指南的网上搜索,检索到8份德国指南和1份Cochrane评论。2份指南分别为颈项部疼痛的指南^[19]和颈神经根病的指南^[20],将氟吡汀列为肌肉松弛剂,并建议不要用于这些病症的肌肉松弛剂。1份腰神经根病指南指出,更新为从治疗1节中删除氟吡汀^[21]。具有神经根症状的椎间盘突出^[22]和非特异性下腰痛^[23]治疗的2份指南指出:氟吡汀治疗腰痛益处数据不足,而且不应用于治疗非特异性下腰痛。Cochrane评价没有就氟吡汀提出建议,但指出与氟吡汀比较不相关,因为不再提供氟吡汀^[24]。最后,治疗阵发性或慢性紧张型头痛和其他慢性每日头痛的指南^[25]指出,氟吡汀对儿童急性治疗的疗效是以较早的出版物为依据。

PRAC认为新获得的研究结果并不构成氟吡汀有效性新的相关信息。这些结果支持过去临床试验中已证实的氟吡汀对急性(伤害性)疼痛适应症(轻度、中度和重度)的有效性。值得注意的是,没有确认建议在任何疼痛适应症中使用氟吡汀的医疗指南,也没有其他治疗方案可供选择。

4 受益-风险平衡

氟吡汀是选择性神经元钾通道开放剂,通过打开Kv7钾通道,产生功能性N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗作用。此外,还描述了对γ-氨基丁酸A受体的促进作用。

2013年,继与氟吡汀有关的肝毒性反应报告增加之后,根据第2001/83/EC号指令第107i条(EMA/H/A-107i/1363),启动了紧急联盟程序。根据对当时所有可用数据的审评,PRAC得出结论氟吡汀与肝毒性风险增加有关。当时PRAC认为禁用其他镇痛药(如NSAIDs、弱阿片类药物)治疗急

性疼痛时,如采取多项将风险降到最低的措施,受益-风险平衡仍将是有益的。这些措施包括将最长治疗时间限制为2周、禁用于先前存在肝病或同时服用其他已知致肝损伤药物的患者以及每周监测肝功能。这些措施要在信中传达给相关的医护人员,以及采用教育材料,向处方者和病人通报风险,并采取相关措施尽量减少风险。MAHs须进行DUS以描述处方方法,并须进行PASS以评估将风险降到最低活动的成效。

PRAC考虑了所有新获得的安全性和有效性数据,包括MAHs提供的肝损伤病例的信息、观察性研究(DUS和PASS)的结果、EV和科学文献中提供的数据以及以前第107i条的程序中评审的数据。

PRAC认为新的研究结果支持氟吡汀治疗以前在临床试验中证实的急性(伤害性)疼痛(轻度、中度和重度)的有效性。值得注意的是没能确定任何医学指南建议在任何疼痛适应症中使用氟吡汀。

自发性报告和文献数据证实不可预测和潜在的致命性肝损伤风险,与使用含氟吡汀的药物有关。自从上次评价之后,收到了DILI病例,包括急性肝衰竭、需要肝移植和有致命后果的病例。在实施相关的风险最小化措施之后还收到了严重的病例。PRAC认为新获得的安全数据证实了已知的不可预测和潜在致命的肝损伤风险。

尽管这些研究存在局限性,但所进行的6项观察性研究始终表明它们在很大程度上没有遵守所需的措施,以尽量减少肝毒性的风险。此外,个别病例的肝胆毒性报告显示很大比例的病例不符合安全限制。

PRAC的结论是:尽管减少了含氟吡汀的使用,但所采取的措施对于将肝毒性降到可接受的水平是无效的。

PRAC讨论了进一步降低风险是否足以将肝毒性风险降到最低。包括增加资料,传播先前的措施、缩小包装规格和提出新的遗传风险因素警告。然而,考虑到以往措施的失败,缺乏敏感的足以预测肝毒性风险的危险因素以及使用这些药物的临床环境,PRAC无法确定进一步的措施可确保有效减少使用含氟吡汀药物的肝毒性风险。因此,鉴于不可能充分把肝毒性的风险降到最低,PRAC的结论是:当使用其他镇痛药治疗禁忌时,氟吡汀治疗急性疼痛的这种风险超过益处。此外,PRAC无法确定如果将来满足某些条件,这些产品在目前的适应症中将表现出积极的受益-风险平衡。因此,

PRAC建议撤销含氟吡汀药品的上市许可。

5 风险管理

该委员会在审议了程序中提交的数据后认为任何可行的风险最小化措施都无法将风险降低到可接受的水平。

6 直接与医疗专业人员的通信和沟通计划

PRAC采用了直接医疗专业人员通信(DHPC)的用语,向医疗专业人员通报审查结论,因此即无法获得含氟吡汀的药品。PRAC还商定了沟通计划。

7 建议的依据

(1)PRAC考虑了由含有氟吡汀药品的药物警戒数据启动的第2001/83/EC号指令第31条程序。(2)PRAC评审了所有新获得的安全性和有效性数据,包括MAHs提供的关于肝损伤病例的信息、观察性研究的结果、EV和科学文献提供的数据、以前程序EMA/H/A-107I/1363评审的数据以及含氟吡汀药品相关的肝毒性风险。(3)PRAC认为没有证实氟吡汀处理急性(伤害性)疼痛(轻度、中度和重度)有效性新的重要信息。(4)PRAC的结论是安全数据证实使用含氟吡汀的药物与不可预测的并潜在致命性肝损伤的风险有关。(5)考虑到肝损伤新的报告以及观察研究的结果,表明2013年建议的尽量减少肝毒性风险的措施的依从性很低,PRAC的结论为这些措施未能有效地充分减少肝毒性风险。(6)PRAC讨论了进一步减少风险的建议,并得出结论:没有任何可行的措施能确保有效地将肝毒性风险降至可接受的水平,因此在禁用其他镇痛药治疗急性疼痛时,这种风险超过氟吡汀治疗急性疼痛的益处。(7)此外,PRAC无法确定表明含氟吡汀的药品在其目前的适应症中积极的受益-风险平衡的任何状况。

结果是该委员会认为含氟吡汀的药品受益-风险平衡不再有利。因此,根据第2001/83/EC号指令第116条,PRAC建议撤销含氟吡汀药品的上市许可。

8 结语

本文介绍的评估报告详细描述了PRAC对氟吡汀的受益-风险评估,包括通过自发报告、文献和观察性研究获取的安全性数据。分析认为氟吡汀致命性肝损伤风险有关;以往采取的肝毒性最小化措施并未有效地减少肝毒性;无法确定进一步的措施可有效地减少与使用氟哌啶类药物有关的肝毒性风险,以及通过临床试验收集的有效性数据。分

析认为以往研究证实了氟吡汀对急性疼痛适应症的有效性,但新获得的研究结果没有提供有效性新的相关信息。通过受益-风险平衡分析,认为氟吡汀治疗急性疼痛的风险超过受益。因此,PRAC建议撤销含氟吡汀药品的上市许可。该评估报告可作为受益-风险评估的一个案例,供相关部门学习与参考。

EMA宣布氟吡汀在欧盟撤市已近1年,而在我国仍允许销售,其中包括从波兰进口的胶囊以及国产胶囊和原料药。建议我国该药上市许可持有人和有关监管部门参考本文介绍的评估报告,进一步研究氟吡汀受益-风险平衡,尽快给出切实可行的处理措施。

EMA早在2013年为减少肝毒性风险就规定氟吡汀仅限制用于不能使用其他镇痛药的急性疼痛,最长用药时间2周,每周要测1次肝功,增加先前存在肝脏疾病者或同时服用其他已知导致DILI药物的患者的禁忌症。而至今我国该药品说明书中没有明确列入这些使用限制^[26-27]。为了减少DILI的发生,PRAC与EMA的做法应引起有关监管部门和上市许可持有人的重视与借鉴。还应注意收集已上市药品新的信息,根据新的认识,及时修订药品说明书,确保用药安全。

参考文献

- [1] 董凯. 马来酸氟吡汀的合成工艺改进研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(9): 1605-1608.
- [2] PRAC. Assessment report [EB/OL]. (2018-02-08)[2019-02-14]. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/flupirtine-article-31-referral-assessment-report_en.pdf.
- [3] EMA. Withdrawal of pain medicine flupirtine endorsed [EB/OL]. (2018-03-28)[2019-02-14]. https://www.ema.europa.eu/documents/referral/flupirtine-article-31-referral-withdrawal-pain-medicine-flupirtine-endorsed_en.pdf.
- [4] Philips C A, Paramaguru R, Kumar L, et al. Flupirtine associated acute liver failure- case from India and review of literature [J]. Indian J Med Spec, 2017, 8(2): 95-98.
- [5] Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Flupirtine-induced liver injury-seven cases from the Berlin Case-control Surveillance Study and review of the German spontaneous adverse drug reaction reporting database [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(4): 453-459.
- [6] Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Drug-induced liver injury: results from the hospital-based Berlin Case-Control Surveillance Study [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(6): 988-999.
- [7] Ziagaki A, Boehm S, Felkel C, et al. The analgesic flupirtine may induce severe hepatocellular liver injury in women [J]. Hepatology, 2013, 58(4): 384A.
- [8] Siegmund W, Modess C, Scheuch E, et al. Metabolic activation and analgesic effect of flupirtine in healthy subjects, influence of the polymorphic NAT2, UGT1A1 and GSTP1 [J]. Br J Clin Pharmacol, 2015, 79(3): 501-513.
- [9] Nicoletti P, Werk A N, Sawle A, et al. HLA-DRB1*16:01 - DQB1*05:02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury [J]. Pharmacogen Gen, 2016, 26(5): 218-224.
- [10] Borlak J, van Bommel F, Berg T. N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury [J]. Liver Int, 2018, DOI:10.1111/liv.13538.
- [11] Methling K, Reszka P, Lalk M, et al. Investigation of the in vitro metabolism of the analgesic flupirtine [J]. Drug Metab Dispos, 2009, 37(3): 479-493.
- [12] Jain R, Ratre B K. Flupirtine reduces morphine requirements after carcinoma breast surgery: a randomised double blind controlled trial [J]. Int J Pharm Biol Sci, 2013, 4(4): B98-B104.
- [13] Yadav G, Choupoo S, Das S K, et al. Evaluating the role of flupirtine for postcraniotomy pain and compare it with diclofenac sodium: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2014, 26(1): 32-36.
- [14] Attri J P, Sandhu G K, Khichy S. et al. Comparative evaluation of oral flupirtine and oral diclofenac sodium for analgesia and adverse effects in elective abdominal surgeries [J]. Anesth Essays Res, 2015, 9(1): 72-78.
- [15] Yadav G, Behera S S, Das S K, et al. Role of flupirtine as a preemptive analgesic in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015, 31(2): 169-173.
- [16] Ahuja V, Mitra S, Kazal S, et al. Comparison of analgesic efficacy of flupirtine maleate and ibuprofen in gynaecological ambulatory surgeries: A randomized controlled trial [J]. Indian J Anaesth, 2015, 59(7): 411-415.
- [17] Thapa D, Ahuja V, Dass C. et al. Effect of preoperative flupirtine on postoperative morphine sparing in patients undergoing total abdominal hysterectomy [J]. Saudi J Anaesth, 2016, 10(1): 58-63.
- [18] Chinnaiyan S, Sarala N, Arun HS. A comparative study of efficacy and safety of flupirtine versus piroxicam in

(下转第611页)

- [15] 于德玲, 王昌留. 过氧化氢酶的研究进展 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(2): 189-194.
- [16] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [17] 朴恩谊, 徐立红. 8-OHdG在医学领域的应用与研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(5): 493-499.
- [18] 李安宁, 吴越, 姚振, 等. 基于髓过氧化物酶的分子探针成像研究进展 [J]. 放射学实践, 2017, 32(9): 984-989.
- [19] Ahmadi Z, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, et al. An overlook to the characteristics and roles played by eotaxin network in the pathophysiology of food allergies: allergic asthma and atopic dermatitis [J]. Inflammation, 2016, 39(3):1253-1267.
- [21] Rojas-Dotor S, Segura-Méndez N H, Miyagui-Namikawa K, et al. Expression of resistin, CXCR3, IP-10, CCR5 and MIP-1 α in obese patients with different severity of asthma [J]. Biol Res, 2013, 46(1): 13-20.
- [22] Madsen A M, Thilsing T, Belum J, et al. Occupational exposure levels of bioaerosol components are associated with serum levels of the acute phase protein Serum Amyloid A in greenhouse workers [J]. Environ Health, 2016, 20(15): 9.

(上接第605页)

- postoperative pain in patients undergoing lower limb surgery [J]. J Pain Res, 2017, 10: 2471-2477.
- [19] Yadav G, Jain G, Singh M. Role of flupirtine in reducing preoperative anxiety of patients undergoing craniotomy procedure [J]. Saudi J Anaesth, 2017, 11(2): 158-162.
- [20] Scheurer MCJ-F. DEGAM (German College of General Practitioners and Family Physicians) S1 Handlungsempfehlung Nackenschmerzen June 2016 [S].
- [21] Pohl M. S2k-Leitlinie Zervikale Radikulopathie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2017, AWMF Registernummer: 030/082 [S].
- [22] Glocker F X. Lumbale Radikulopathie. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2012; AWMF Registernummer: 030/058 [S].
- [23] Bauer J, Böhle E, Bork H. Leitlinie zur konservativen - und rehabilitativen Versorgung bei Bandscheibenverfall mit radikulärer Symptomatik. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) 2014, AWMF Register Nr. 033/048 [S].
- [24] Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs Leitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz - Langfassung, 2. Auflage. Version 1. 2017 [S].
- [25] Wiffen P J, Derry S, Moore R A. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain [J]. Cochr Data Syst Rev, 2017(5). DOI: 10.1002/14651858.CD012508.pub2.
- [26] Straube A. Therapie des episodischen und chronischen Kopfschmerzes vom Spannungstyp und anderer chronischer täglicher Kopfschmerzen. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2014; AWMF-Registernummer: 030/077 [S].
- [27] 科达得龙(马来酸氟吡汀胶囊)说明书 [EB/OL]. (2012-11-23)[2019-02-14]. <https://www.baiji.com.cn/goods-8369.html>.
- [28] 成都苑东生物制药股份有限公司. 马来酸氟吡汀胶囊 [EB/OL]. (2016-02-05)[2019-02-14]. <https://www.jianke.com/product/849889.html>.