

基于美国 FAERS 数据库的克唑替尼不良事件信号挖掘与分析^Δ

刘红霞^{1*}, 张越², 郑凯乐¹, 杨提^{3#} (1. 上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院药学部, 上海 200062; 2. 青岛市即墨区人民医院临床药学科, 山东青岛 266200; 3. 上海市浦东新区公利医院药学部, 上海 200135)

中图分类号 R979.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0748-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.024



摘要 目的:挖掘克唑替尼的药品不良事件(ADE)信号,为临床安全用药提供参考。方法:收集2011年8月26日至2023年3月31日美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中的克唑替尼相关ADE报告,利用比例失衡法中的报告比值比(ROR)法和综合标准法(MHRA)进行数据挖掘,采用《ICH国际医学用语词典》(MedDRA)中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对ADE进行描述、分类和统计。结果:共检索到目标药物克唑替尼相关ADE报告22493例;以男性患者为主(11862例,占52.74%),且集中于≥65岁(109例,占0.48%);主要上报国家为美国(12837例,占57.07%);共涉及严重不良事件18370例次,以住院为主(4595例次,占严重不良事件总例次数的25.01%)。共挖掘到61453个ADE信号,涉及15种SOC,主要为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道功能疾病。报告例次数排序靠前的ADE信号涉及死亡、腹泻、恶心、疲劳等PT;信号强度排序靠前的ADE信号涉及软组织肉瘤、恶性结缔组织瘤、转移性滑膜肉瘤等PT。结论:克唑替尼所致ADE主要包括全身性异常、胃肠道反应、各项检查指标异常等;使用克唑替尼前,临床应做好用药评估,并在治疗期间重点关注患者的血液指标和全身性反应,以保障治疗的安全性。

关键词 克唑替尼;美国食品药品监督管理局不良事件报告系统;药品不良事件;数据挖掘

Mining and Analysis of Adverse Event Signals of Crizotinib Based on the US FAERS Database^Δ

LIU Hongxia¹, ZHANG Yue², ZHENG Kaile¹, YANG Ti³ (1. Dept. of Pharmacy, Shanghai Children's Hospital/Shanghai Children's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; 2. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Qingdao Jimo District, Shandong Qingdao 266200, China; 3. Dept. of Pharmacy, Gongli Hospital of Shanghai Pudong District, Shanghai 200135, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the adverse events (ADE) signals of crizotinib, so as to provide reference for medication safety in the clinic. **METHODS:** Reports of crizotinib-related ADE were collected from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from Aug. 26th, 2011 to Mar. 31st, 2023. Reporting odds ratio (ROR) method and medicines and healthcare products regulatory agency method (MHRA) were used for data mining. The preferred system organ classification (SOC) and preferred terminology (PT) in the ICH Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) were used to describe, classify and analyze ADE. **RESULTS:** A total of 22 493 ADE reports related to crizotinib were retrieved. Most of the patients were male (11 862 cases, 52.74%) and were ≥65 years old (109 cases, 0.48%). The main reporting country was the United States (12 837 cases, 57.07%). A total of 18 370 severe ADE were involved, mainly for hospitalization (4 595 cases, accounting for 25.01% of the total number of severe ADE). A total of 61 453 ADE signals were detected, including 15 kinds of SOC, which were mainly systemic diseases, various reactions at the drug administration site, and gastrointestinal

^Δ 基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划项目(No. SHWSRS(2020)087);上海市浦东新区卫生系统重点亚专科个体化精准药物治疗项目(No. PWZy2020-11)

* 副主任药师。研究方向:临床药学与临床药理。E-mail:lhx64597846@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学与临床文本数据挖掘。E-mail:1160536733@qq.com

functional diseases. ADE signals with the highest ranked number of reported cases were related to PT such as death, diarrhea, nausea and fatigue. ADE signals with the highest ranked signal intensity were related to PT such as soft tissue sarcoma, malignant connective tissue tumor, and metastatic synovial sarcoma. CONCLUSIONS: ADE induced by crizotinib mainly includes systemic abnormalities, gastrointestinal reactions, abnormalities of various examination indicators. Before the application of crizotinib, clinical evaluation should be done, and the blood indicators and systemic response of patients should be focused on during treatment to ensure the safety of treatment.

KEYWORDS Crizotinib; FAERS; Adverse events; Data mining

肺癌是全球新增病例数最多的恶性肿瘤,非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)是肺癌的主要病理学亚型^[1]。靶向治疗改善了相当一部分晚期 NSCLC 患者的临床结局,靶向表皮生长因子受体(EGFR)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、肉瘤致癌因子-受体酪氨酸激酶(ROS1)、转染原癌基因(RET)、间质-上皮细胞转化因子 14 外显子(MET Exon 14)和神经营养因子受体酪氨酸激酶(NTRK)基因突变的酪氨酸激酶抑制剂已被批准用于治疗数种亚型的 NSCLC 患者^[2]。克唑替尼是一种多受体酪氨酸激酶抑制剂,其可抑制 ALK、细胞间质上皮转换因子/肝细胞生长因子受体(c-MET/HGFR)和 ROS1 及其致癌变异(如 c-MET/HGFR 突变和 ALK 或 ROS 融合),用于治疗 ALK 或 ROS1 重排的晚期 NSCLC^[3-4]。美国食品药品监督管理局(FDA)也已批准克唑替尼用于治疗 1 岁及以上患有复发或难治性炎症性 ALK 阳性肌纤维母细胞瘤的成人和儿童患者^[5]。2011 年 8 月 26 日,克唑替尼被美国 FDA 批准上市;2013 年 1 月 22 日,克唑替尼在我国获批上市。随着克唑替尼的广泛应用,其相关的不良反应报道也随之增加,包括腹泻、疲劳、恶心等^[6]。加之克唑替尼的适应证增加且患者众多,目前尚缺乏真实世界数据的安全性评价,因此,有必要对其上市后的药品不良事件(adverse drug event, ADE)风险信号进行挖掘。美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库是开展药物上市后安全性监测的常用数据库^[7]。本研究检索提取 FAERS 数据库中的数据,分析克唑替尼的 ADE 报告特征与风险信号,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2011 年 8 月 26 日至 2023 年 3 月 31 日 FAERS 数据库中的克唑替尼相关 ADE 报告。

1.2 数据提取和统计

以“克唑替尼”为目标药物,检索关键词为“XALKORI”和“CRIZOTINIB”,统计患者基本信息,包括性别、年龄、用药原因、ADE 上报人员和上报国家、ADE 严重程度和类型等。采用《ICH 国际医学用语词典》(MedDRA)中的首选系统器官分类(SOC)和首选术语(PT),对 ADE 进行描述、分类和统计。

1.3 数据挖掘

采用报告比值比(ROR)法、英国药品和保健产品管理局综合标准法(MHRA),挖掘克唑替尼相关 ADE 风险信号。计算 ROR 及其 95%CI、比例报告比值(PRR);基于比例失衡法的四格表计算 χ^2 ,见表 1。ROR = a×d/(b×c),ROR 的 95%CI =

$$e^{(\ln ROR \pm 1.96 \times s)}, s = \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}。$$

表 1 比值失衡法四格表

| 药物 | 目标事件报告数 | 其他事件报告数 | 合计 |
|------|---------|---------|---------|
| 目标药物 | a | b | a+b |
| 其他药物 | c | d | c+d |
| 合计 | a+c | b+d | a+b+c+d |

2 结果

2.1 克唑替尼相关 ADE 报告年度分布

2011 年 8 月 26 日至 2023 年 3 月 31 日,共检索到目标药物克唑替尼相关 ADE 报告 22 493 例,各年分布见图 1。

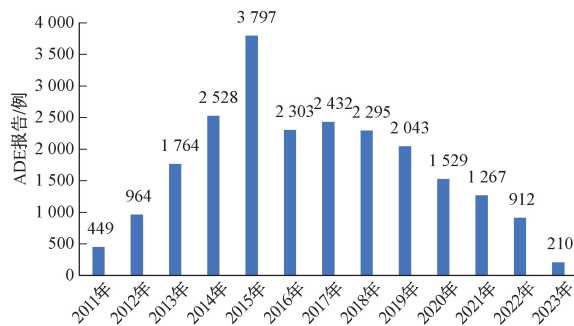


图 1 克唑替尼相关 ADE 报告的年度分布 (2011 年 8 月 26 日至 2023 年 3 月 31 日)

2.2 克唑替尼相关 ADE 报告中的患者性别、年龄、体重分布

22 493 例克唑替尼相关 ADE 报告中,患者性别以男性为主,年龄多 ≥ 65 岁,体重以 ≤ 80 kg 为主,见表 2。

表 2 克唑替尼相关 ADE 报告中的患者性别、年龄、体重分布

| 项目 | 特征 | ADE 报告/例 | 占总报告数的比例/% |
|------|-----------|-----------|------------|
| 性别 | 男性 | 11 862 | 52.74 |
| | 女性 | 8 159 | 36.27 |
| | 未知 | 2 472 | 10.99 |
| 年龄/岁 | <18 | 5 | 0.02 |
| | 18~<65 | 82 | 0.36 |
| | ≥ 65 | 109 | 0.48 |
| | 未知 | 22 297 | 99.13 |
| | 体重/kg | ≤ 80 | 2 408 |
| | >80~100 | 933 | 4.15 |
| | >100 | 406 | 1.81 |
| | 未知 | 18 746 | 83.34 |

2.3 克唑替尼相关 ADE 报告的上报人员和上报国家分布

克唑替尼相关 ADE 报告的上报人员以消费者为主(占 51.78%);上报国家共 117 个,报告数占比以美国最高(占 57.07%),其次为日本(占 5.63%),见表 3。

表3 克唑替尼 ADE 上报人员及上报国家分布

| 项目 | 内容 | ADE 报告/例 | 占总报告数的比例/% | |
|------|----------|----------|------------|-------|
| 上报人员 | 消费者 | 11 648 | 51.78 | |
| | 医师 | 4 643 | 20.64 | |
| | 药师 | 2 309 | 10.27 | |
| | 其他医疗专业人员 | 2 259 | 10.04 | |
| | 健康专家 | 1 081 | 4.81 | |
| | 律师 | 1 | 0.00 | |
| | 未知 | 552 | 2.45 | |
| | 上报国家 | 美国 | 12 837 | 57.07 |
| | | 日本 | 1 267 | 5.63 |
| | | 法国 | 597 | 2.65 |
| 印度 | | 541 | 2.41 | |
| 德国 | | 481 | 2.14 | |
| 英国 | | 323 | 1.44 | |
| 加拿大 | | 307 | 1.36 | |
| 西班牙 | | 146 | 0.65 | |
| 巴西 | | 126 | 0.56 | |
| 中国 | | 123 | 0.55 | |
| 澳大利亚 | | 114 | 0.51 | |
| 意大利 | | 177 | 0.79 | |
| 其他 | | 2 415 | 10.74 | |
| 未知 | 3 039 | 13.51 | | |

2.4 克唑替尼相关严重 ADE 情况

22 493 例克唑替尼相关 ADE 报告中,严重 ADE 共 18 370 例,包括死亡、住院、危及生命、残疾等,见表 4。

表4 克唑替尼相关严重 ADE 情况

| 严重 ADE 类型 | 报告数/例 | 构成比/% |
|-----------|--------|--------|
| 住院 | 4 595 | 25.01 |
| 死亡 | 4 144 | 22.56 |
| 危及生命 | 548 | 2.98 |
| 未知 | 308 | 1.68 |
| 残疾 | 266 | 1.45 |
| 永久缺陷 | 14 | 0.08 |
| 其他 | 8 495 | 46.24 |
| 合计 | 18 370 | 100.00 |

2.5 克唑替尼相关 ADE 报告的 SOC 分布

22 493 例克唑替尼相关 ADE 报告中,共挖掘到 61 453 个 ADE 信号,涉及 15 种 SOC,以全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠道功能疾病为主,其次为各类检查,良性、恶性和未明确的肿瘤(包括囊肿和息肉),见图 2。

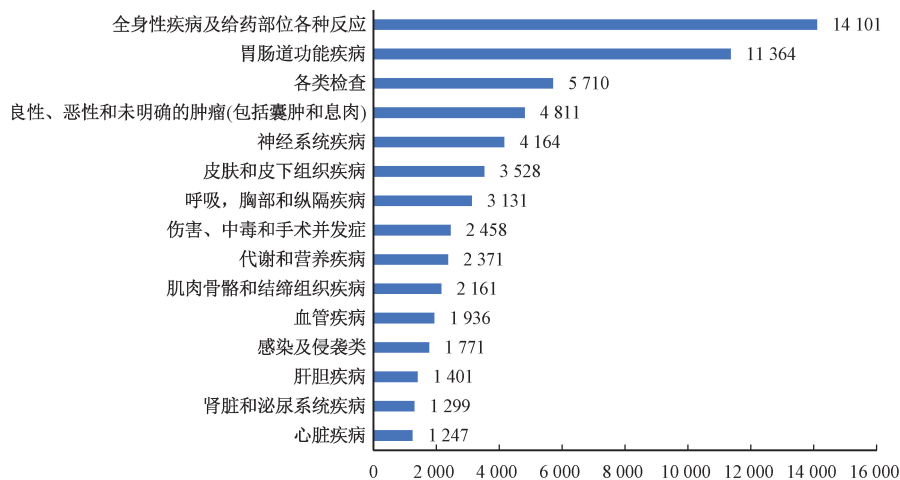


图2 克唑替尼相关 ADE 报告的 SOC 分布

2.6 基于 PT 的报告数排序居前的 15 位的克唑替尼相关 ADE

基于 PT 的报告数排序居前的 15 位的克唑替尼相关 ADE 主要为死亡、腹泻、恶心、疲劳等,见表 5。

表5 基于 PT 的报告数排序居前的 15 位的克唑替尼相关 ADE

| 序号 | PT | ADE 报告/例 |
|----|--------|----------|
| 1 | 死亡 | 4 144 |
| 2 | 腹泻 | 3 125 |
| 3 | 恶心 | 2 132 |
| 4 | 疲劳 | 2 107 |
| 5 | 恶性肿瘤进展 | 1 261 |
| 6 | 食欲减退 | 1 244 |
| 7 | 呕吐 | 1 178 |
| 8 | 药物无效 | 1 122 |
| 9 | 高血压 | 1 081 |
| 10 | 难受 | 818 |
| 11 | 体重降低 | 777 |
| 12 | 乏力 | 776 |
| 13 | 毛发颜色改变 | 750 |
| 14 | 疾病进展 | 727 |
| 15 | 呼吸困难 | 686 |

2.7 基于 PT 的信号强度排序居前的 15 位的克唑替尼相关 ADE

采用 ROR 法和 MHRA 法进行双重筛选后,信号强度排序居前的 15 位的克唑替尼相关 ADE 皆为药品说明书未载入的不良反应,如软组织肉瘤、恶性结缔组织瘤、转移性滑膜肉瘤、骨外尤文氏肉瘤等,见表 6。

3 讨论

克唑替尼是一种靶向 c-Met、ALK 和 ROS1 的竞争性小分子受体酪氨酸激酶抑制剂^[8-9]。克唑替尼已在全球 90 多个国家获得了用于治疗 ALK 阳性晚期 NSCLC 的上市许可,与化疗相比,克唑替尼可显著改善客观缓解率、延长无进展生存期^[10-11]。在东亚地区晚期 ROS1 阳性 NSCLC 患者中,克唑替尼表现出明显的临床获益和持久的疗效^[12]。克唑替尼治疗不可切除/复发或难治性炎症性 ALK 阳性肌纤维母细胞瘤的效果良好,且已获批该适应证^[13]。随着克唑替尼的上市和推广,其应用安全数据也在不断积累。

表 6 基于 PT 的信号强度排序居前 15 位的克唑替尼

| 序号 | PT | 相关 ADE | | |
|----|--------------|----------|---------------|-------------------------|
| | | ADE 报告/例 | PRR | ROR(95%CI) |
| 1 | 恶性结缔组织瘤 | 10 | 789.175 601 4 | 789.29(311.50~1 999.96) |
| 2 | 复发性子宫内膜肉瘤 | 1 | 631.340 481 2 | 631.35(39.49~10 094.37) |
| 3 | 正电子发射断层扫描正常 | 1 | 631.340 481 2 | 631.35(39.49~10 094.37) |
| 4 | 呼吸道原位癌 | 1 | 631.340 481 2 | 631.35(39.49~10 094.37) |
| 5 | 甲状腺素治疗 | 1 | 631.340 481 2 | 631.35(39.49~10 094.37) |
| 6 | 转移性滑膜肉瘤 | 9 | 516.551 302 8 | 516.62(214.07~1 246.75) |
| 7 | 骨外尤文氏肉瘤 | 3 | 473.505 360 9 | 473.53(105.98~2 115.83) |
| 8 | 双向间皮瘤 | 1 | 315.670 240 6 | 315.67(28.62~3 481.52) |
| 9 | 淋巴管肉瘤 | 1 | 315.670 240 6 | 315.67(28.62~3 481.52) |
| 10 | 转移性鼻咽癌 | 1 | 315.670 240 6 | 315.67(28.62~3 481.52) |
| 11 | 营养状况正常 | 1 | 315.670 240 6 | 315.67(28.62~3 481.52) |
| 12 | 软组织肉瘤 | 105 | 311.224 180 9 | 311.72(246.72~393.84) |
| 13 | 孤立性纤维瘤 | 2 | 252.536 192 5 | 252.54(48.99~1 301.74) |
| 14 | 脑膜血管外皮细胞瘤 | 1 | 210.446 827 1 | 210.45(21.89~2 023.28) |
| 15 | 复发性恶性纤维组织细胞瘤 | 1 | 210.446 827 1 | 210.45(21.89~2 023.28) |

本研究通过 FAERS 数据库,对克唑替尼上市后的 ADE 进行分析。2011 年 8 月 26 日至 2023 年 3 月 31 日,克唑替尼相关 ADE 报告共 22 493 例,患者多为男性,年龄 ≥ 65 岁,这与 NSCLC 的流行病学调查结果相符^[14]。上报国家主要为美国,其次为日本,我国上报例数较少,仅为 123 例,这可能与数据库的推广和药品在各国上市的时间相关。上报人群以消费者为主,占 51.78%。说明国外消费者的法律意识和维权意识较高,提示我国 ADE 知识宣教及上报机制有待完善。本研究收集的克唑替尼相关 ADE 报告中,严重 ADE(死亡、住院、危及生命、残疾等)报告占 81.67%(18 370/22 493),可能是由于上报者更重视严重 ADE。18 370 例严重 ADE 中,导致住院的 ADE 占 25.01%,导致死亡的 ADE 占 22.56%。

本研究同时使用 ROR 法和 MHRA 法进行信号挖掘,共挖掘出 61 453 个 ADE 信号,涉及 15 种 SOC,说明克唑替尼相关 ADE 可能累及全身多个系统,提示临床在使用克唑替尼时应全面监测患者的 ADE 发生情况,并及时实施干预措施。ADE 信号数排序居首位的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应。目前,药品说明书中已记载的全身性异常包括水肿、发热,外周水肿似乎是 ALK 抑制剂治疗最常见的不良反应,在第 1 代 ALK 抑制剂克唑替尼和第 3 代 ALK 抑制剂劳拉替尼治疗时均有患者发生水肿的报告^[15]。累计报告数较多的 SOC 包括胃肠道功能疾病、各类检查以及良性、恶性和未明确的肿瘤(包括囊肿和息肉)。报告数较高的 PT 包括死亡、腹泻、恶心、呕吐、食欲减退、疲劳、高血压等。克唑替尼所致消化系统损害较为常见,日本有病例报道克唑替尼导致直肠穿孔伴脓肿^[16]、食管溃疡^[17];且有报道证实,在动物模型中克唑替尼易患和加重肺动脉高压^[18]。在抗肿瘤治疗中,纹理性和色素性头发变化常见,已有 EGFR 抑制剂导致瘢痕性脱发的病例报道^[19]。毛发颜色改变为基于 PT 的报告数较多的克唑替尼相关 ADE,但药品说明书中未提及。

本研究通过比值失衡法发现多个克唑替尼的新发不良反应,其中恶性结缔组织瘤与克唑替尼具有强关联性(PRR = 789.175 601 4, ROR = 789.29),信号强度排序居第 1 位。恶性

结缔组织瘤可以局部浸润和(或)冲击重要器官,导致毁容、疼痛、功能和活动能力丧失、神经血管损害,偶尔危及生命的后果,如肠系膜、肠道、输尿管和(或)膀胱梗阻^[20]。因此,临床医师在使用克唑替尼时应重点关注相关症状。

综上所述,临床在使用克唑替尼时,应注意患者可能发生的全身性疾病及给药部位反应、胃肠道功能疾病、各项检验指标的变化,以及良性、恶性和未明确的肿瘤,若发生相关 ADE,应及时采取干预措施;此外,还应特别关注软组织肉瘤、恶性结缔组织瘤、转移性滑膜肉瘤等药品说明书中未提及的 ADE,以保障患者的用药安全。

参考文献

- BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- MELOSKY B, WHEATLEY-PRICE P, JUERGENS R A, et al. The rapidly evolving landscape of novel targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2021, 160: 136-151.
- MORO-SIBILOT D, COZIC N, PÉROL M, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSé phase II trial[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1985-1991.
- DRILON A, CLARK J W, WEISS J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration[J]. Nat Med, 2020, 26(1): 47-51.
- ASCHENBRENNER D S. New indication for cancer drug crizotinib[J]. Am J Nurs, 2022, 122(11): 20.
- SHAW A T, OU S H I, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(21): 1963-1971.
- US Food & Drug Administration. FDA adverse event reporting system (FAERS)[EB/OL]. (2017-06-09)[2023-12-07]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-adverse-event-reporting-system-faers>.
- CUI J J, TRAN-DUBÉ M, SHEN H, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK)[J]. J Med Chem, 2011, 54(18): 6342-6363.
- SHAW A T, RIELEY G J, BANG Y J, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1121-1126.
- GAMBACORTI-PASSERINI C, ORLOV S, ZHANG L, et al. Long-term effects of crizotinib in ALK-positive tumors (excluding NSCLC): a phase 1b open-label study[J]. Am J Hematol, 2018, 93(5): 607-614.
- SOLOMON B J, MOK T, KIM D W, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2167-2177.

(下转第 755 页)