

# 基于美国 FAERS 数据库的阿维鲁单抗相关药品不良事件信号的挖掘与分析<sup>△</sup>

苏辉\*, 邓燕, 蒋婷婷, 张妮, 刘耀# (陆军军医大学大坪医院药剂科, 重庆 400042)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)06-0750-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.022



**摘要** 目的:为临床安全使用阿维鲁单抗提供参考。方法:从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中提取 2017 年第 2 季度至 2024 年第 3 季度阿维鲁单抗的药品不良事件 (ADE) 报告,使用报告比值比法、比例报告比值比法及贝叶斯置信区间递进神经网络法挖掘潜在的 ADE 信号,结合欧洲药品管理局制定的指定医疗事件 (DME) 清单筛选和分析相关 ADE。结果:获得以阿维鲁单抗为首要怀疑药物的 ADE 报告 2 041 份,检出阳性信号 129 个,共涉及 19 个系统器官分类 (SOC),主要涉及全身性疾病及给药部位各种反应、代谢及营养类疾病、感染及侵袭类疾病。ADE 信号发生频次排序居前 10 位的首选术语中,寒战、高血压、甲状腺功能减退症、输液相关反应等 ADE 与药品说明书一致。进展性肿瘤、感染性肺炎等 ADE 未被药品说明书收录。另外,129 个阳性信号中筛选出 9 个 DME,发热性中性粒细胞减少症、过敏性休克、全身剥脱性皮炎、免疫性血小板减少症、中性粒细胞减少性脓毒症均未被药品说明书提及。结论:临床使用阿维鲁单抗时,应特别关注发热性中性粒细胞减少症、过敏性休克和免疫性血小板减少症等药品说明书中未提及的 DME,以降低用药风险。

**关键词** FAERS 数据库;阿维鲁单抗;不良事件;信号挖掘;药物安全;指定医疗事件

## Mining and Analysis of Adverse Drug Events Signals of Avelumab Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database<sup>△</sup>

SU Hui, DENG Yan, JIANG Tingting, ZHANG Ni, LIU Yao (Dept. of Pharmacy, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To provide reference for the safe clinical use of avelumab. **METHODS:** Adverse drug events (ADE) reports of avelumab from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the second quarter of 2017 to the third quarter of 2024 were extracted. The potential ADE signals were mined by using the reporting odds ratio method, the proportional reporting ratio method and the Bayesian confidence propagation neural network method. Relevant ADE were screened and analyzed by combining the designated medical event (DME) list formulated by the European Medicines Agency. **RESULTS:** A total of 2 041 ADE reports with avilumab as the primary suspect drug were obtained, and 129 positive signals were detected, involving a total of 19 system organ classifications (SOC), mainly including the systemic disease and various reactions at the site of administration, the metabolic and nutritional diseases, and the infectious and infective diseases. Among the top 10 preferred terms in the frequency of ADE signals, chills, hypertension, hypothyroidism, infusion-related reactions were consistent with the drug instructions. ADE such as progressive tumors and infectious pneumonia were not included in drug instructions. Additionally, among the 129 positive signals, 9 cases of DME were identified. Fever-induced neutropenia, anaphylactic shock, generalized exfoliative dermatitis, immune thrombocytopenia, or neutropenic sepsis were not mentioned in drug instructions. **CONCLUSIONS:** Special attention should be paid to DME not mentioned in the drug instructions for clinical application of avelumab, such as fever-induced neutropenia, anaphylactic shock and immune thrombocytopenic purpura, in order to reduce the risk of medication.

**KEYWORDS** FAERS database; Avelumab; Adverse drug events; Signal mining; Drug safety; Designated medical events

肿瘤细胞的特征之一是通过激活免疫逃逸机制来避免特

定的免疫攻击<sup>[1]</sup>。免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 是一种有效的抗肿瘤药物,已被广泛应用于多种恶性肿瘤的治疗<sup>[2]</sup>。ICI 可阻断免疫检查点通路,彻底改变多种恶性肿瘤的治疗格局,其通过激活免疫系统杀死肿瘤细胞,包括 2 种类型:靶向程序性死亡受体 1 (PD-1)、程序性死亡受

<sup>△</sup> 基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目;2021 年重庆市中青年医学高端人才培养项目

\* 工程师。研究方向:合理用药。E-mail: suhui0828@tmmu.edu.cn

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学及合理用药。

E-mail: liuyao@tmmu.edu.cn

体配体 1(PD-L1)蛋白的药物和靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)蛋白的药物<sup>[3]</sup>。PD-L1 抑制剂通过阻断 PD-1/PD-L1 的免疫抑制信号,重新激活 T 细胞对肿瘤的杀伤作用,从而达到肿瘤免疫治疗作用。与其他 PD-L1 抑制剂相比,阿维鲁单抗具有野生型人免疫球蛋白 G1 同种型可结晶片段(Fc)区域,可与自然杀伤细胞上的 Fc- $\gamma$  受体结合,从而通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒性介导肿瘤细胞裂解,从而达到对肿瘤的治疗效果<sup>[4-5]</sup>。阿维鲁单抗已被批准用于 3 种肿瘤类型,即梅克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma, MCC)、尿路上皮癌(urothelial carcinoma, UC)、肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)<sup>[5]</sup>。2017 年 3 月,阿维鲁单抗获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市,作为首个获批治疗晚期 MCC 的药物<sup>[6-7]</sup>。2017 年 5 月,该药获得了美国 FDA 的加速批准,用于治疗在含铂化疗期间或之后,或在含铂化疗新辅助或辅助治疗后 12 个月内出现疾病进展的局部晚期或转移性 UC 患者;阿维鲁单抗联合阿西替尼于 2019 年获得美国 FDA 批准用于转移性 RCC 患者的一线治疗<sup>[8]</sup>。

目前,阿维鲁单抗的疗效和安全性均得到了证实,但其引起的药品不良事件(ADE)已有报道,包括疲劳、恶心、甲状腺功能减退症、发热、呼吸困难、寒战、输液相关反应(IRR)和自身免疫性肝炎等<sup>[9-10]</sup>。阿维鲁单抗诱发 ADE 的详细病理机制及更有效的治疗仍不明确,因此,早期检测和干预措施非常重要<sup>[11]</sup>。美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)是世界上最大的已报告药物 ADE 的数据库,该系统实现了美国 FDA 对已上市药品和生物制剂的安全监控。欧洲药品管理局制定并使用指定医疗事件(DME)清单来重点关注可疑 ADE,用于识别和筛选与多个药理学或治疗类药物相关的严重医学事件<sup>[12]</sup>。本研究通过收集、筛选和统计分析 FAERS 数据库中的 ADE 报告,进行信号挖掘,重点分析阿维鲁单抗发生频次较多且信号较强的 ADE 及未在药品说明书提及的 DME,探讨该药诱发 ADE 的潜在生物学机制,以指导临床早期干预高危 ADE,增强治疗效果,提高患者的生活质量。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究提取 FAERS 数据库中 2017 年第 2 季度至 2024 年第 3 季度共 30 个季度的 ADE 数据,将 DEMO、DRUG、REAC、OUTC、THER、INDI 及 DELETED 数据表中的数据全部导入 MySQL 8.0.28 软件,依据美国 FDA 的建议删除重复数据,当 CASEID 相同时选择最新的 FDA\_DT,当 CASEID 和 FDA\_DT 相同时选择较高的 PRIMARYID。限定“drug name”为“AVELUMAB”和“BAVENCIO”,“role\_cod”为“PS”(首要怀疑,primary suspicion)进行检索;采用监管活动医学词典(MedDRA)中的系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)对 ADE 进行标准化和汉化,使用 Excel 软件计算 ADE 信号。

### 1.2 信号检测与分析

不成比例分析通常用于分析上市后监测数据,以探索目标药物与 ADE 之间潜在的因果关系<sup>[13]</sup>。为确保信号的准确性,本研究采用报告比值比(ROR)法、比例报告比值比(PRR)法及贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法,基于二乘二列联表,计算阿维鲁单抗与 ADE 之间的信号强度<sup>[14]</sup>。如果

$IC_{025}$ (BCPNN 的 95%CI 下限) $>3.0$ ,则表示强信号;如果  $1.5 < IC_{025} \leq 3.0$ ,则表示中等强度信号<sup>[13]</sup>。PRR 和 ROR 具有计算简便、灵敏度高的优点,但不适用于二乘二列联表中的 a 或 b 值很小,甚至为零的情况,而 BCPNN 可适用于该情况。为避免假阳性信号,设定只有当 3 种检测方法的结果均显示目标药物与 ADE 之间的频次和信号强度大于阈值时,提示生成 1 个阳性信号<sup>[14]</sup>。3 种方法的计算公式及阈值见表 1。ADE 发生时间的计算公式:发生时间(TTO)=ADE 发生时间(EVENT\_DT)-治疗开始时间(START\_DT)。ADE 发生时间的计算需先删除不合逻辑的日期(EVENT\_DT 早于 START\_DT)、数据缺失和发生时间为负数。2016 年,欧盟发布 DME 清单,包括骨髓功能衰竭、胰腺炎和肺动脉高压等 62 个 PT 信号<sup>[12]</sup>。为避免遗漏与用药有关的严重特异性医疗事件,本研究基于 DME 清单对阿维鲁单抗的 ADE 进行筛选分析。

表 1 ROR 法、PRR 法及 BCPNN 法的计算公式及阈值

方法	计算公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$	$a \geq 3$ 95%CI 下限 $>1$
	$95\%CI = e^{\left[ \ln(ROR) \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]}$	
PRR 法	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$	$a \geq 3$ PRR $\geq 2$
	$\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2(a+b+c+d)}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$	$\chi^2 \geq 4$
BCPNN 法	$IC = \log 2a(a+b+c+d) / [(a+c)(a+b)]$	$IC > 0$
	$95\%CI = e^{\left[ \ln(IC) \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \right]}$	$IC_{025}(95\%CI \text{ 下限}) > 0$

## 2 结果

### 2.1 ADE 上报基本情况分析

本研究提取了 2017 年第 2 季度至 2024 年第 3 季度的数据,排除重复和缺失的数据,共获得阿维鲁单抗(PS)相关 ADE 报告 2 041 份。ADE 报告最多的年份为 2022 年(392 份,占 19.21%),其次为 2023 年(357 份,占 17.49%);男性患者所占比例(1 300 份,占 63.69%)远高于女性患者(540 份,占 26.46%);年龄 $\geq 65$ 岁的患者较多(1 074 份,占 52.62%);ADE 上报最多的国家为美国(566 份,占 27.73%),其次为日本(321 份,占 15.73%);报告者多为医师(1 434 份,占 70.26%),其次为消费者(201 份,占 9.85%);关于阿维鲁单抗的适应证,报告最多的为 UC(637 份,占 31.21%),其次为 MCC(319 份,占 15.63%)和 RCC(323 份,占 15.83%);临床结局方面,导致住院或住院时间延长的 ADE 报告有 532 份(占 26.07%),见表 2。

### 2.2 ADE 报告的 SOC 分布

删除产品问题、社会环境、各种手术及医疗操作等与药物治疗无关或适应证相关的信号后,通过 3 种药物警戒算法(ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法)检测阿维鲁单抗的可疑 ADE 信号,共获得 129 个阳性信号,涉及 19 个 SOC(共 4 970 例次),例次数排序居前 3 位的 SOC 依次为全身性疾病及给药部位各种反应、代谢及营养类疾病、感染及侵袭类疾病,见表 3。

### 2.3 ADE 信号及 DME 分析

2.3.1 例次数排序居前 10 位的 PT:对 129 个阳性信号中例

表2 阿维鲁单抗相关 ADE 报告的基本信息

项目	特征	ADE 报告数/份	占 ADE 总报告数的比例/%
报告年份	2017 年(第 2—4 季度)	98	4.80
	2018 年	198	9.70
	2019 年	256	12.54
	2020 年	218	10.68
	2021 年	282	13.82
	2022 年	392	19.21
	2023 年	357	17.49
	2024 年(第 1—3 季度)	240	11.76
性别	男性	1 300	63.69
	女性	540	26.46
	未知	201	9.85
年龄/岁	<65	501	24.55
	≥65	1 074	52.62
报告国家/地区	缺失	466	22.83
	美国	566	27.73
	日本	321	15.73
	法国	189	9.26
	英国	135	6.61
	加拿大	97	4.75
	德国	93	4.56
	澳大利亚	81	3.97
	意大利	63	3.09
	中国	17	0.83
	其他	479	23.47
	报告者职业	医师	1 434
消费者		201	9.85
药剂师		128	6.27
其他卫生专业人员		95	4.65
未知		183	8.97
适应证	UC	637	31.21
	MCC	319	15.63
	RCC	323	15.83
	其他	762	37.33
	住院或住院时间延长	532	26.07
临床结局	其他	543	26.6
	死亡	369	18.08
	危及生命	74	3.63
	致畸	13	0.64
	需干预	4	0.20
	非严重不良事件及缺失	506	24.79

表3 ADE 报告的 SOC 分布

SOC	SOC 编码	ADE/例次	占总例次数的比例/%
全身性疾病及给药部位各种反应	10018065	1 070	21.53
代谢及营养类疾病	10027433	364	7.32
感染及侵袭类疾病	10021881	354	7.12
各类检查	10022891	339	6.82
呼吸系统、胸及纵隔疾病	10038738	327	6.58
内分泌系统疾病	10014698	313	6.30
血液及淋巴系统疾病	10005329	290	5.84
良性、恶性及性质不明的肿瘤	10029104	270	5.43
胃肠系统疾病	10017947	238	4.79
肝胆系统疾病	10019805	224	4.51
肾脏及泌尿系统疾病	10038359	217	4.37
皮肤及皮下组织类疾病	10040785	208	4.19
各类损伤、中毒及操作并发症	10022117	187	3.76
血管与淋巴管类疾病	10047065	151	3.04
各类神经系统疾病	10029205	132	2.66
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	10028395	129	2.60
心脏器官疾病	10007541	96	1.93
免疫系统疾病	10021428	53	1.07
各种先天性家族性遗传性疾病	10010331	8	0.16

次数排序居前 10 位的 PT 进行分析,检测出 4 个强信号和 2 个中等强度信号,发生频次较多且中高强度信号的 PT 与阿维鲁单抗的药品说明书一致,如死亡(PT 编码:10011906, 324 例次, ROR = 2.04,  $IC_{025}$  = 0.64)、发热(PT 编码:10037660, 179 例次, ROR = 3.14,  $IC_{025}$  = 1.13)、IRR(PT 编码:10051792, 170 例次, ROR = 14.24,  $IC_{025}$  = 3.20)、高血压(PT 编码:10020772, 132 例次, ROR = 3.84,  $IC_{025}$  = 1.33)、寒战(PT 编码:10008531, 102 例次, ROR = 5.34,  $IC_{025}$  = 1.70)、甲状腺功能减退症(PT 编码:10021114, 100 例次, ROR = 18.72,  $IC_{025}$  = 3.33);疾病进展(PT 编码:10061818, 311 例次,  $IC_{025}$  = 3.44)、进展性肿瘤(PT 编码:10061309, 163 例次,  $IC_{025}$  = 3.50)和感染性肺炎(PT 编码:10035664, 113 例次,  $IC_{025}$  = 0.38)发生频次较多,但未被药品说明书提及,见表 4。

2.3.2 阿维鲁单抗与阿西替尼联合应用的 ADE 信号:从 FAERS 数据库中提取阿维鲁单抗(PS)与阿西替尼联合应

表4 阿维鲁单抗的 ADE 信号中例次数排序居前 10 位的 PT

SOC	PT	例次数	ROR(95%CI 下限)	PRR( $\chi^2$ )	$IC(IC_{025})$
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡	324	2.04 (1.83)	2.01 (167.43)	1.00 (0.64)
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展 <sup>#</sup>	311	15.16 (13.54)	14.76 (3 985.85)	3.82 (3.44) <sup>a</sup>
全身性疾病及给药部位各种反应	发热	179	3.14 (2.71)	3.11 (256.73)	1.62 (1.13)
各类损伤、中毒及操作并发症	IRR	170	14.24 (12.23)	14.03 (2 054.50)	3.70 (3.20) <sup>a</sup>
良性、恶性及性质不明的肿瘤	进展性肿瘤 <sup>#</sup>	163	18.14 (15.53)	17.88 (2 591.27)	4.01 (3.50) <sup>a</sup>
血管与淋巴管类疾病	高血压	132	3.84 (3.23)	3.80 (273.55)	1.90 (1.33)
全身性疾病及给药部位各种反应	全身状况恶化	130	6.63 (5.58)	6.57 (613.70)	2.65 (2.08) <sup>b</sup>
感染及侵袭类疾病	感染性肺炎 <sup>#</sup>	113	2.02 (1.68)	2.01 (57.81)	1.00 (0.38)
全身性疾病及给药部位各种反应	寒战	102	5.34 (4.40)	5.30 (356.44)	2.35 (1.70) <sup>b</sup>
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退症	100	18.72 (15.37)	18.56 (1 656.21)	3.98 (3.33) <sup>a</sup>

注:“#”表示未被药品说明书提及;“<sup>a</sup>”表示  $IC_{025}$  > 3.0, 为强信号;“<sup>b</sup>”表示  $1.5 < IC_{025} \leq 3.0$ , 为中等强度信号。

用的 ADE 阳性信号报告数为 567 份,两药合用的 ADE 信号主要集中于全身性疾病系统及给药部位各种反应,涉及的 PT 包括疾病进展、死亡、高血压、寒战和发热等;两药合用发生例次数较多且未出现在阿维鲁单抗药品说明书中的 ADE 信号包括疾病进展、进展性肿瘤和间质性肺疾病,见表 5。

2.3.3 DME 分析结果:将筛选出的 129 个阳性信号与 DME 清单比对,共检出 9 个 DME。其中,急性肾损伤(PT 编码:10069339, 89 例次,  $IC_{025}$  = 0.45)、胰腺炎(PT 编码:

10033645, 33 例次,  $IC_{025}$  = 1.00)均与阿维鲁单抗的药品说明书一致;发热性中性粒细胞减少症(PT 编码:10016288, 98 例次,  $IC_{025}$  = 2.24)、过敏性休克(PT 编码:10002199, 16 例次,  $IC_{025}$  = 0.13)、全身剥脱性皮炎(PT 编码:10012456, 12 例次,  $IC_{025}$  = 0.95)、免疫性血小板减少症(ITP, PT 编码:10083842, 9 例次,  $IC_{025}$  = 0.17)、中性粒细胞减少性脓毒症(PT 编码:10049151, 9 例次,  $IC_{025}$  = 0.13)未被其药品说明书提及,见表 6。

表 5 阿维鲁单抗与阿西替尼联合应用例次数排序居

前 10 位的 ADE 信号

SOC	PT	例次数
全身性疾病及给药部位各种反应	疾病进展 <sup>#</sup>	121
全身性疾病及给药部位各种反应	死亡	112
良性、恶性及性质不明的肿瘤	进展性肿瘤 <sup>#</sup>	34
血管与淋巴管类疾病	高血压	32
呼吸系统、胸及纵隔疾病	间质性肺疾病 <sup>#</sup>	21
全身性疾病及给药部位各种反应	寒战	20
内分泌系统疾病	甲状腺功能减退症	20
全身性疾病及给药部位各种反应	发热	18
代谢及营养类疾病	食欲减退	16
内分泌系统疾病	甲状腺功能亢进症	14

注：“#”表示未被药品说明书提及。

表 6 DME 清单比对后的信号检出情况

SOC	DME	报告数/例	ROR(95%CI)	PRR( $\chi^2$ )	IC(IC <sub>025</sub> )
血液及淋巴系统疾病	发热性中性粒细胞减少症 <sup>#</sup>	98	8.07 (6.61, 9.85)	8.01 (600.55)	2.90 (2.24)
肾脏及泌尿系统疾病	急性肾损伤	89	2.25 (1.82, 2.77)	2.24 (61.14)	1.14 (0.45)
胃肠系统疾病	胰腺炎	33	4.87 (3.45, 6.84)	4.85 (100.84)	2.12 (1.00)
肝胆系统疾病	药物诱导的肝损伤	19	3.04 (1.93, 4.76)	3.03 (25.81)	1.46 (0.00)
免疫系统疾病	过敏性休克 <sup>#</sup>	16	3.83 (2.34, 6.25)	3.82 (33.33)	1.71 (0.13)
皮肤及皮下组织类疾病	全身剥脱性皮炎 <sup>#</sup>	12	13.15 (7.46, 23.18)	13.14 (134.20)	2.76 (0.95)
肝胆系统疾病	自身免疫性肝炎	9	7.28 (3.78, 14)	7.27 (48.62)	2.16 (0.10)
血液及淋巴系统疾病	ITP <sup>#</sup>	9	7.97 (4.15, 15.34)	7.97 (54.76)	2.23 (0.17)
感染及侵袭类疾病	中性粒细胞减少性脓毒症 <sup>#</sup>	9	7.63 (3.97, 14.67)	7.62 (51.71)	2.20 (0.13)

注：“#”表示未被药品说明书提及。

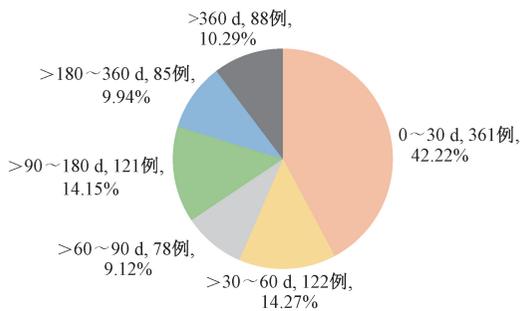


图 1 阿维鲁单抗相关 ADE 的发生时间

和 BCPNN 法计算, 获得 129 个阳性信号, 累及 19 个 SOC, 主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应、代谢及营养类疾病、感染及侵袭类疾病。

### 3.1 药品说明书中提及的 ADE 信号

本研究检出了例次数较多且中强度信号的 ADE, 包括寒战、高血压、甲状腺功能减退症和 IRR, 与阿维鲁单抗的药品说明书及相关文献报道一致<sup>[6,15]</sup>。其中, IRR 是强信号。多项研究表明, 阿维鲁单抗治疗期间发生 IRR 的频率较高, 25% 的患者经历过任何级别的输液反应, 诱导机制可能是由于细胞因子的释放或免疫系统识别抗体而引起的免疫球蛋白 E 过敏反应<sup>[16-17]</sup>。Stühler 等<sup>[15]</sup>的研究表明, 阿维鲁单抗的 IRR 发生率为 20%, 而其他 ICI 的 IRR 发生率仅为 1%~2%。Uhara 等<sup>[18]</sup>检索日本上市后监测数据库发现, 90.5% 的患者在首次使用阿维鲁单抗后发生 IRR, 其中, 66.7% 的患者在开始给药后 1 h 内出现输液反应, 28.5% 的患者在开始给药后 >1 h 出现输液反应, 因此, 建议临床医师在给予阿维鲁单抗后仔细观察患者数小时, 特别是第 1 剂。IRR 表现为发热、寒战和疲劳, 大多数 IRR 都很轻微, 服用对乙酰氨基酚和抗组胺药可减少上述过敏症状, 并允许继续给药<sup>[19-20]</sup>。

2.3.4 阿维鲁单抗相关 ADE 的发生时间: 从 FAERS 数据库中收集了阿维鲁单抗相关 ADE 的发生时间, 排除未报告、不合理的发生时间报告 (如事件发生日期早于治疗开始日期), 共 855 例 ADE 报告了发生时间, 平均发生时间为 167 d, 中位发生时间为 44 d (四分位数间距为 10~140 d)。阿维鲁单抗治疗期间, 近 50% 的 ADE 发生在 1 个月内 (361 例, 占 42.22%); 阿维鲁单抗治疗 1 年后, ADE 仍有可能发生 (88 例, 占 10.29%), 见图 1。

### 3 讨论

本研究通过 FAERS 数据库挖掘 2017 年第 2 季度至 2024 年第 3 季度的阿维鲁单抗相关 ADE, 经 ROR 法、PRR 法

研究表明, 使用阿维鲁单抗治疗的患者中, 发生免疫相关的最典型的疾病包括甲状腺功能减退症, 甲状腺功能减退症是最常见的免疫相关 ADE, 发生率为 5.05%<sup>[17]</sup>。阿维鲁单抗诱导甲状腺等内分泌疾病的确切机制尚不清楚。文献报道, ICI 的细胞溶解特性会导致甲状腺炎, 最终导致甲状腺功能减退症<sup>[21]</sup>。在阿维鲁单抗治疗过程中, 临床医师应监测患者的促甲状腺激素 (TSH) 和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平, 以判断是否有任何相关的内分泌疾病。

### 3.2 药品说明书中未提及的 ADE 信号

本研究所检出的阿维鲁单抗药品说明书中未提及的 ADE 信号主要集中在全身性疾病及给药部位各种反应, 感染及侵袭类疾病, 良性、恶性及性质不明的肿瘤, 涉及的 PT 包括疾病进展、进展性肿瘤、感染性肺炎。

在良性、恶性及性质不明的肿瘤, 全身性疾病及给药部位各种反应方面, 阿维鲁单抗诱导的疾病进展、进展性肿瘤等中强度信号的机制尚不明确。临床研究表明, 在使用阿维鲁单抗治疗期间, 疾病进展 (占 54.0%) 是永久停止治疗最常见的原因<sup>[22]</sup>。大多数患者在开始治疗后 9 个月内会出现疾病进展<sup>[23]</sup>。

在感染及侵袭类疾病方面, 感染性肺炎发生例次数不多且属于低强度信号, 阿维鲁单抗诱导其发生的机制尚不明确。Grabska 等<sup>[24]</sup>的研究表明, 接受 ICI 治疗的恶性肿瘤患者并发感染显著增加了免疫相关不良事件 (包括肺炎、肾炎) 发生的风险。肺部感染的临床标志为发热、白细胞增多和痰变色, 影像学表现包括多肺叶实变和毛玻璃样混浊<sup>[25]</sup>。因此, 在使用阿维鲁单抗治疗期间, 胸部 CT 检查有助于早期诊断感染性肺炎。

需特别关注的是, 本研究检出了 9 个 DME。其中, 发热性中性粒细胞减少症、过敏性休克、全身剥脱性皮炎、ITP、中性粒细胞减少性脓毒症在阿维鲁单抗的药品说明书中未被提及。发热性中性粒细胞减少症发生例次数较多且属于中等强度信

号,阿维鲁单抗诱导其发生的机制尚不明确。据文献报道,ICI使用过程中,可诱发中性粒细胞减少,严重的中性粒细胞减少症伴随发热性中性粒细胞减少需要住院治疗和及时干预<sup>[26]</sup>。Petrelli等<sup>[27]</sup>的研究表明,阿维鲁单抗治疗期间,中性粒细胞减少症的发生率为0.94%,发热性中性粒细胞减少症的发生率为0.45%。因此,临床医师应在每个治疗周期前检查血常规,及时纠正中性粒细胞减少等不良反应。Kratzsch等<sup>[28]</sup>的研究发现,服用免疫抑制剂阿维鲁单抗引起的小血小板减少症诊断为该药介导的ITP。阿维鲁单抗等PD-L1抑制剂诱导ITP的可能机制是通过诱导机体自身免疫反应产生了抗血小板抗体,加速了血小板的破坏<sup>[29]</sup>。Moore等<sup>[30]</sup>研究发现,阿维鲁单抗诱发的ITP是不可预测的,是非周期性的,是一种严重且危及生命的ADE,有较高的死亡率,因此,临床医师应考虑对ITP进行连续监测。针对ITP患者,可考虑皮质类固醇、ITP导向药物(静脉注射免疫球蛋白、血小板生成素受体激动剂和利妥昔单抗)治疗<sup>[30]</sup>。

本研究表明,阿维鲁单抗联合阿西替尼可用于治疗转移性RCC。据报道,阿维鲁单抗与阿西替尼联合应用,间质性肺疾病的发生率比单独使用时更高<sup>[31]</sup>。中位发生时间为44d,大多数ADE发生在阿维鲁单抗开始使用后的第1个月内(361例,占42.22%)。因此,阿维鲁单抗注射后的第1个月要引起重视,早期识别阿维鲁单抗引起的严重ADE可以减少危及患者生命的风险。

### 3.3 本研究的局限性

本研究采用FAERS数据库的大数据进行分析,可以有效弥补临床研究样本量少、覆盖面窄、观察时间短等缺陷,但仍存在一定的局限性。(1)FAERS数据库是自发报告机制,因此数据存在缺失、重复以及药品名和ADE拼写不规则等问题。(2)ADE报告大部分来自美洲和欧洲,来自亚洲的数据很少。(3)ROR法、PRR法、BCPNN法被称为量化信号检测方法,无法定量计算阿维鲁单抗相关ADE的发生率和风险,需要通过多次大规模临床研究进一步观察和验证。尽管存在上述局限性,FAERS数据库仍是药物上市后安全监测的重要工具。

综上所述,本研究基于FAERS数据库的药物警戒分析,全面、系统地揭示了阿维鲁单抗的安全信号及发生ADE的时间。所检出的发生例次数较多且中强度信号的ADE与阿维鲁单抗的药品说明书一致,包括寒战、高血压、甲状腺功能减退症和IRR。但也检出了其药品说明书中未提及的ADE,如进展性肿瘤、感染性肺炎、发热性中性粒细胞减少症、过敏性休克、全身剥脱性皮炎、ITP和中性粒细胞减少性脓毒症等。其中,发热性中性粒细胞减少症、过敏性休克、ITP为DME,应引起广大医务人员及患者重视。阿维鲁单抗与阿西替尼联合应用,间质性肺疾病的发生率比单独使用时更高。临床使用中,在给予阿维鲁单抗后应仔细观察患者数小时,特别是第1剂,服用对乙酰氨基酚和抗组胺药可以最大限度地减少IRR引起的过敏症状。阿维鲁单抗注射后的第1个月要引起重视,密切检测肺部CT扫描、血常规、TSH和ACTH等指标,若发生相关ADE应及时干预,以降低用药风险,保障患者用药安全。

## 参考文献

- [1] WELLENSTEIN M D, DE VISSER K E. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape[J]. *Immunity*, 2018, 48(3): 399-416.
- [2] ALSAAB H O, SAU S, ALZHRANI R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 561.
- [3] WANG S J, DOUGAN S K, DOUGAN M. Immune mechanisms of toxicity from checkpoint inhibitors [J]. *Trends Cancer*, 2023, 9(7): 543-553.
- [4] COWEY C L, LIU F X, KIM R, et al. Real-world clinical outcomes with first-line avelumab in locally advanced/metastatic Merkel cell carcinoma in the USA: SPEAR-Merkel [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(18): 2339-2350.
- [5] JACKSON-SPENCE F, SZABADOS B, TOMS C, et al. Avelumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2022, 22(2): 135-140.
- [6] LOHRAY R, VERMA K K, WANG L L, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma: global real-world data on patient response and survival [J]. *Pragmat Obs Res*, 2023, 14: 149-154.
- [7] SHIRAVAND Y, KHODADADI F, KASHANI S M A, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(5): 3044-3060.
- [8] ZHANG Y, WU S. Avelumab plus axitinib vs. sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *Transl Cancer Res*, 2019, 8(Suppl 6): S585-S588.
- [9] D'ANGELO S P, LEBBÉ C, MORTIER L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(7): e002646.
- [10] LEVY S, AARTS M J B, ESKENS F A L M, et al. Avelumab for advanced Merkel cell carcinoma in the Netherlands: a real-world cohort [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001076.
- [11] PSIMARAS D, VELASCO R, BIRZU C, et al. Immune checkpoint inhibitors-induced neuromuscular toxicity: From pathogenesis to treatment [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(Suppl 2): S74-S85.
- [12] European Medical Agency. Signal management [EB/OL]. [2024-11-25]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/signal-management#designated-medical-events-10341>.
- [13] ZOU S P, YANG H Y, OUYANG M L, et al. A disproportionality analysis of adverse events associated to pertuzumab in the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2023, 24(1): 62.
- [14] JIANG T T, SU H, LI Y P, et al. Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: a pharmacovigilance investigation based on the FDA adverse event reporting system [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 989032.
- [15] STÜHLER V, MAAS J M, WALZ S, et al. An evaluation of avelumab for the treatment of genitourinary tumors [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(9): 971-979.

(下转第760页)