

基于美国 FAERS 数据库的西达基奥仑赛相关药品不良事件信号挖掘与死亡相关分析[△]

张震坡^{1*}, 郑靖萍¹, 梁燕坤¹, 宿凌^{1#1}, 马麟^{2#2} (1. 暨南大学药学院, 广州 511443; 2. 广东省中医院医务处, 广州 510120)

中图分类号 R969.3; R979.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)09-1143-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.025



摘要 目的: 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 对西达基奥仑赛相关药品不良事件 (ADE) 进行全面研究和总结, 为临床安全用药提供参考。方法: 从 FAERS 数据库中获取 2022 年 2 月至 2024 年 12 月的西达基奥仑赛相关 ADE 报告, 通过报告比值比法 (ROR) 和信息成分法 (IC) 进行比例失衡分析以发现与西达基奥仑赛相关的 ADE, 采用 LASSO 回归分析鉴定死亡相关不良事件。结果: 筛选得到西达基奥仑赛相关 ADE 报告 787 份, 共检测到 49 个首选术语 (PT) 风险信号, 累及的系统器官分类 (SOC) 共 15 个。报告数较多的 SOC 为各类神经系统疾病、免疫系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应。发生频次较高的 PT 主要包括细胞因子释放综合征、发热、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征。共筛选出 10 例新的 ADE, 包括贝尔氏麻痹、全血细胞计数异常、面神经疾病等。16 种 ADE 与经西达基奥仑赛治疗的患者的死亡密切相关, 包括呼吸衰竭、新型冠状病毒感染和脓毒症等。结论: 细胞因子释放综合征和神经毒性等风险与西达基奥仑赛真实相关; 呼吸衰竭、脓毒症和脑病等是临床报道较少但与死亡高度相关的不良事件。本研究的结果有助于帮助临床医师关注上述 ADE 并及早干预。

关键词 西达基奥仑赛; 药品不良事件; FAERS 数据库; 数据挖掘

Signal Mining and Death-Related Risk Analysis of Adverse Events Related to Ciltacabtagene Autoleucl Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database[△]

ZHANG Zhenpo¹, ZHENG Jingping¹, LIANG Yankun¹, SU Ling¹, MA Lin² (1. School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 511443, China; 2. Dept. of Medical Affairs, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To conduct comprehensive investigation and summary on adverse drug events (ADE) related to ciltacabtagene autoleucl based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database, so as to provide reference for clinical safe medication. **METHODS:** ADE reports related to ciltacabtagene autoleucl from Feb. 2022 to Dec. 2024 were obtained from the FAERS database, reporting odds ratio (ROR) method and information component (IC) method were used to conduct proportional imbalance analysis on ADE related to ciltacabtagene autoleucl, LASSO regression analysis was used to identify death-related adverse drug events. **RESULTS:** A total of 787 ADE reports related to ciltacabtagene autoleucl were screened out, 49 preferred terms (PT) risk signals were detected and 15 system organ classifications (SOC) were involved. The SOC with higher number of reports included various nervous system diseases, immune system diseases, systemic diseases and various reactions at the administration site. The PT with higher frequency mainly included cytokine release syndrome, fever and immune effector cell-related neurotoxicity syndrome. A total of 10 new ADE were identified, including Bell's palsy, abnormal complete blood cell count and facial nerve diseases. And 16 ADE were closely related to the deaths of patients treated with ciltacabtagene autoleucl, included respiratory failure, COVID-19 and sepsis. **CONCLUSIONS:** The risks of cytokine release syndrome and neurotoxicity are truly related to ciltacabtagene autoleucl, respiratory failure, sepsis and encephalopathy are adverse drug events rarely reported while closely related to death. The results of this study can help clinical physicians pay attention to the above ADE and conducting early intervention.

KEYWORDS Ciltacabtagene autoleucl; Adverse drug events; FAERS database; Data mining

△ 基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目 (No. 2022TDZ20)

* 硕士研究生。研究方向: 药物警戒。E-mail: 13535193134@163.com

通信作者 1: 副教授。研究方向: 药物警戒与药事管理。E-mail: 38105596@163.com

通信作者 2: 副主任药师。研究方向: 药物警戒。E-mail: bluemalin@qq.com

嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T 细胞) 治疗已成为恶性肿瘤治疗中极其重要的部分,在血液系统恶性肿瘤的治疗中取得了显著成效,极大地改善了多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者的预后。目前,B 细胞成熟抗原 (BCMA) 是 CAR-T 细胞治疗 MM 中最常见的靶点,BCMA 是一种浆细胞选择性蛋白,在 MM 细胞、成熟 B 细胞和正常浆细胞中高表达^[1]。因此,靶向 BCMA 的细胞在 MM 中表现出优异的抗肿瘤活性。2022 年 2 月,西达基奥仑赛获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准上市,也是我国首个获美国 FDA 批准的细胞治疗产品。2024 年 8 月,西达基奥仑赛注射液获得国家药监局 (NMPA) 批准上市,成为首个且唯一同时获得美国 FDA 和我国 NMPA 批准用于 MM 治疗的 CAR-T 细胞治疗产品^[2]。西达基奥仑赛被用于治疗复发或难治性 MM 患者,该类患者既往接受过四线或以上的治疗,包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体^[2-3]。西达基奥仑赛是一种靶向 BCMA 的 CAR-T 细胞治疗,CARTITUDE-1 临床研究结果显示,西达基奥仑赛在复发或难治性 MM 患者中显示出高达 98% 的总缓解率;CARTITUDE-4 临床研究的结果显示,西达奥仑赛的疗效优于标准疗法^[4-5]。

虽然西达基奥仑赛在 MM 的治疗中取得了显著效果,但其相关药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 仍然是一大挑战。部分临床研究也报告了西达基奥仑赛相关 ADE,最常见的不良反应 (发生率 ≥ 20%) 为发热、细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS)、低丙种球蛋白血症、低血压、肌肉骨骼疼痛、疲劳、不明病原体感染、咳嗽、寒战、腹泻、恶心、脑病、食欲减退、上呼吸道感染、头痛、心动过速、头晕、呼吸困难、水肿、病毒感染、凝血功能障碍、便秘和呕吐等^[6]。但临床研究具有严格的人组标准和有限的参与者数量,可能无法完全反映西达基奥仑赛在真实世界的使用情况,可能会导致一些 ADE 被低估,并且目前针对其上市后不良反应缺乏相关报道和广泛的系统性研究。随着西达基奥仑赛在临床上的应用,临床实践中可能发生药品说明书以外的 ADE。因此,西达基奥仑赛相关 ADE 的真实临床实践数据用于安全性评价,可促使相关人员密切关注其 ADE 并加以监测和管理,以促进临床安全用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 数据库,对与西达基奥仑赛相关 ADE 进行药物警戒研究。FAERS 数据库收集来自全球卫生专业人员、患者和制造商的 ADE 报告,其中包含提交给美国 FDA 的 ADE 报告、用药错误报告和导致 ADE 的产品质量投诉等,这些数据是可公开访问的^[7]。以西达基奥仑赛的商品名或通用名称作为关键词,从 FAERS 数据库中获取 2022 年 2 月至 2024 年 12 月的报告数据。所选 role_code 为“PS”(主要怀疑),适应证限定为“plasma cell myeloma/multiple myeloma”(多发性骨髓瘤),以减少偏倚影响。

1.2 数据处理

当 CASE ID 相同时,选择最后一个 FDA_DT;当 CASE ID 和 FDA_DT 相同时,选择具有较大值的 PRIMARY_ID,如 FAERS 用户说明^[7],且性别、年龄、国家、事件发生日期、不良

反应和适应证等字段具有相同值的报告也被确定为重复报告。鉴于 FAERS 数据库的公开性与研究目的,对于性别、年龄等字段缺失的报告,本研究将其作为独立类别 (如“性别未知”“年龄未知”) 保留在分析中,仍以现有数据为基础进行信号挖掘,以避免因排除缺失值导致样本量进一步缩减。此外,FAERS 数据库中报告的 ADE 是根据《监管活动医学词典》(MedDRA) 中的首选术语 (PT) 代码进行编码的。

1.3 信号挖掘

在药物警戒研究的背景下,比例失衡法主要用作评估特定不良事件与特定药物之间可能关联的工具^[8]。基于各比例失衡法的核心原理和优缺点,本研究使用报告比值比法 (ROR) 和贝叶斯分析置信度传播神经网络 [信息成分法 (IC)] 来检测西达基奥仑赛潜在的 ADE^[9-10]。如果 ADE 报告数量 ≥ 3 份,ROR 的 95% CI 下限 (ROR₀₂₅) > 1 且 IC 的 95% CI 下限 (IC₀₂₅) > 0,则认为 ADE 信号有效且与西达基奥仑赛治疗高度相关。除了 PT 水平的信号挖掘外,本研究还采用 K 折叠交叉验证的 LASSO 回归分析,以选择与死亡相关的具有统计学意义且 ADE 信号有效的 PT。统计分析通过 Microsoft Excel 2021 和 Python (3. 11. 7 版) 软件完成。

2 结果

2.1 ADE 报告的基本情况

筛选得到 2022 年 2 月至 2024 年 12 月 FAERS 数据库中西达基奥仑赛相关 ADE 报告共 787 份,大多数报告的患者为男性患者 (269 份,占 34. 18%); 大多数患者年龄 > 60 岁 (193 份,占 24. 52%); 报告主要来自美国 (690 份,占 87. 67%); 报告了转归的 ADE 报告共 675 份,其中死亡结局的报告有 88 份 (占 13. 04%),见表 1。

表 1 西达基奥仑赛相关 ADE 报告的基本情况

项目	特征	报告数/份	占总报告数的比例/%
性别 (n=787)	女性	188	23. 89
	男性	269	34. 18
	未知	330	41. 93
年龄/岁 (n=787)	>18~40	1	0. 13
	>40~60	75	9. 53
	>60~80	190	24. 14
	>80	3	0. 38
	未知	518	65. 82
上报国家 (n=787)	美国	690	87. 67
	西班牙	18	2. 29
	澳大利亚	10	1. 27
	法国	10	1. 27
	中国	9	1. 14
	其他	50	6. 35
转归 (n=675)	死亡	88	13. 04
	残疾	5	0. 74
	住院	306	45. 33
	危及生命	39	5. 78
	其他	237	35. 11

2.2 ADE 风险信号分布

排除与西达基奥仑赛本身用药无关且无意义的不良事件,如产品包装、容器等产品问题和输血等手术及医疗操作,通过整理重复 PT,最终生成 49 个 PT。对筛选出的西达基奥仑赛相关 ADE 风险信号所涉及的系统器官分类 (SOC) 进行归纳总结,见表 2。西达基奥仑赛相关 ADE 风险信号共累及 15 个 SOC,PT 信号数排序居前 5 位的 SOC 为各类神经系统疾

表 2 西达基奥仑赛相关 ADE 信号分布		
SOC	PT 信号数/个	PT 报告数/份
各类神经系统疾病	14	178
感染及侵袭类疾病	7	70
各类检查	6	41
免疫系统疾病	4	173
血液及淋巴系统疾病	4	36
全身性疾病及给药部位各种反应	3	94
良性、恶性及性质不明的肿瘤	2	11
胃肠系统疾病	2	7
呼吸系统、胸及纵隔疾病	1	8
各类损伤、中毒及操作并发症	1	9
血管与淋巴管类疾病	1	13
肾脏及泌尿系统疾病	1	10
精神病类	1	4
眼器官疾病	1	7
心脏器官疾病	1	6

表 3 西达基奥仑赛相关 ADE 风险信号的报告数

序号	PT	报告数/份	序号	PT	报告数/份
1	CRS	149	26	发热性中性粒细胞减少症	7
2	发热	57	27	血细胞减少症	7
3	ICANS	41	28	复视	7
4	神经毒性	34	29	面轻瘫	6
5	难受	23	30	实验室检查异常	6
6	感染性肺炎	23	31	心动过速	6
7	面部瘫痪	21	32	颅内出血	5
8	帕金森综合征	21	33	颅神经性瘫痪	5
9	贝尔氏麻痹	18	34	面神经疾病	5
10	嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症	18	35	神经系统病变	5
11	新型冠状病毒感染 (COVID-19)	15	36	病毒感染	5
12	疾病进展	14	37	脑病	4
13	脓毒症	14	38	丙氨酸转氨酶异常	4
14	低血压	13	39	结肠炎	4
15	中性粒细胞减少症	12	40	精神状态改变	4
16	血小板计数降低	11	41	急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	3
17	血小板减少症	10	42	外周感觉神经病	3
18	急性肾损伤	10	43	偏肺病毒感染性肺炎	3
19	全血细胞计数异常	9	44	血液感染	3
20	输液相关反应	9	45	低丙种球蛋白血症	3
21	天冬氨酸转氨酶升高	8	46	免疫缺陷	3
22	呼吸衰竭	8	47	血清铁蛋白升高	3
23	骨髓增生异常综合征	8	48	大肠穿孔	3
24	震颤	7	49	急性髓系白血病	3
25	感染性休克	7			

品说明书进行对比,共筛选出 10 个新的 ADE,如贝尔氏麻痹、全血细胞计数异常、面神经疾病等,见表 5。

2.5 与死亡高度相关的 ADE

本研究进行了 K 折叠交叉验证 LASSO 回归分析,以识别与使用西达基奥仑赛导致死亡密切相关的 ADE。变量筛选基于 K 折叠交叉验证选择最优正则化参数 λ ,并输出非零系数变量,系数绝对值越大说明相关性越高。结果显示,16 个 ADE 与经西达基奥仑赛治疗的患者的死亡密切相关且满足信号检测算法,包括呼吸衰竭、COVID-19 和脓毒症等,见表 6。负系数提示在特定数据背景下,该 ADE 可能与死亡风险降低相关,但可能与样本量较小或混杂因素(如患者基线特征差异)相关,需进一步临床验证。

3 讨论

尽管西达基奥仑赛治疗复发或难治性 MM 患者取得了良好的疗效,但证据表明,接受治疗的患者会出现不良反应。经过筛选,本研究从 FAERS 数据库中共提取到西达基奥仑赛相

病、感染及侵袭类疾病、各类检查、免疫系统疾病、血液及淋巴系统疾病;PT 报告数排序居前 5 位的 SOC 为各类神经系统疾病、免疫系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、感染及侵袭类疾病、各类检查。

2.3 西达基奥仑赛相关 ADE 风险信号

将 49 个 PT 按报告数进行排序,报告数较高的 PT 主要包括 CRS、发热、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、神经毒性、难受等,见表 3。将 49 个 PT 按信号强度 ROR_{025} 、 IC_{025} 分别进行排序,信号强度较高的 PT 主要包括 CRS、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征、神经毒性、帕金森综合征、面神经疾病、面部瘫痪等,见表 4。

2.4 药品说明书中未收录的 ADE

本研究将筛选出的 49 个阳性信号与西达基奥仑赛的药

序号	PT	报告数/份
26	发热性中性粒细胞减少症	7
27	血细胞减少症	7
28	复视	7
29	面轻瘫	6
30	实验室检查异常	6
31	心动过速	6
32	颅内出血	5
33	颅神经性瘫痪	5
34	面神经疾病	5
35	神经系统病变	5
36	病毒感染	5
37	脑病	4
38	丙氨酸转氨酶异常	4
39	结肠炎	4
40	精神状态改变	4
41	急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	3
42	外周感觉神经病	3
43	偏肺病毒感染性肺炎	3
44	血液感染	3
45	低丙种球蛋白血症	3
46	免疫缺陷	3
47	血清铁蛋白升高	3
48	大肠穿孔	3
49	急性髓系白血病	3

关 ADE 报告 787 份,大多数报告中的患者为男性患者(占 34.18%),与临床研究中的患者特征相似(西达基奥仑赛临床研究中,59%的患者为男性^[4])。目前,针对西达基奥仑赛相关不良反应的发生是否有性别特异性,还未见具体的相关研究,应更多地考虑男性、女性发生 MM 的概率。据估计,2023 年美国约确诊 35 730 例新发 MM 病例,其中 19 860 例为男性(占 55.6%),男性发病率高于女性^[11]。大多数 ADE 报告中,患者年龄>60 岁(占 24.52%),未见 18 岁以下人群的报告,主要原因考虑与该病在不同年龄段的发生率有关,也与临床研究和 MM 流行病学调查结果一致。临床研究中,MM 患者的中位年龄为 61 岁,根据国际骨髓瘤工作组的诊断标准,年龄 $\geq$ 18 岁符合条件的患者被诊断为 MM^[12]。

本研究同时使用 ROR 法和 IC 法进行信号挖掘,排除与西达基奥仑赛本身用药无关且无意义的不良事件,检测出 49 个信号,涉及 15 个 SOC,其中与西达基奥仑赛相关的各类神经系统疾病的信号数和报告数最高。这反映了一个关键的临床

表 4 西达基奥仑赛相关 ADE 的风险信号强度

序号	PT	报告数/份	ROR ₀₂₅	PT	报告数/份	IC ₀₂₅
1	面神经疾病	5	340.10	CRS	149	6.04
2	颅神经性瘫痪	5	331.63	ICANS	41	4.56
3	CRS	149	182.98	神经毒性	34	4.09
4	偏肺病毒感染性肺炎	3	138.45	帕金森综合征	21	3.57
5	ICANS	41	123.29	面部瘫痪	21	3.53
6	贝尔氏麻痹	18	119.15	贝尔氏麻痹	18	3.40
7	帕金森综合征	21	79.48	嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	18	3.19
8	面部瘫痪	21	66.27	发热	57	2.33
9	神经毒性	34	57.74	骨髓增生异常综合征	8	1.87
10	面轻瘫	6	48.18	面轻瘫	6	1.61
11	嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	18	39.37	COVID-19	15	1.56
12	丙氨酸转氨酶异常	4	24.89	全血细胞计数异常	9	1.51
13	骨髓增生异常综合征	8	16.15	脓毒症	14	1.48
14	颅内出血	5	11.01	血细胞减少症	7	1.42
15	血清铁蛋白升高	3	10.17	复视	7	1.37
16	急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	3	9.28	天冬氨酸转氨酶升高	8	1.27
17	血液感染	3	8.67	颅神经性瘫痪	5	1.22
18	大肠穿孔	3	7.77	面神经疾病	5	1.22
19	外周感觉神经病	3	7.73	颅内出血	5	1.15
20	血细胞减少症	7	7.18	呼吸衰竭	8	1.09
21	复视	7	6.46	感染性休克	7	1.04
22	COVID-19	15	5.92	感染性肺炎	23	1.00
23	发热	57	5.78	实验室检查异常	6	0.99
24	全血细胞计数异常	9	5.53	疾病进展	14	0.94
25	低丙种球蛋白血症	3	5.39	丙氨酸转氨酶异常	4	0.93
26	神经系统病变	5	5.26	神经系统病变	5	0.92
27	天冬氨酸转氨酶升高	8	4.44	血小板计数降低	11	0.83
28	实验室检查异常	6	4.17	输液相关反应	9	0.81
29	脓毒症	14	3.80	血小板减少症	10	0.81
30	精神状态改变	4	3.79	难受	23	0.69
31	感染性休克	7	3.67	低血压	13	0.65
32	呼吸衰竭	8	3.46	病毒感染	5	0.61
33	急性髓系白血病	3	2.98	精神状态改变	4	0.54
34	脑病	4	2.86	发热性中性粒细胞减少症	7	0.54
35	病毒感染	5	2.85	中性粒细胞减少症	12	0.46
36	输液相关反应	9	2.33	偏肺病毒感染性肺炎	3	0.45
37	疾病进展	14	2.29	脑病	4	0.42
38	血小板减少症	10	2.23	血清铁蛋白升高	3	0.42
39	感染性肺炎	23	2.21	急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	3	0.41
40	血小板计数降低	11	2.20	血液感染	3	0.40
41	免疫缺陷	3	2.15	大肠穿孔	3	0.38
42	发热性中性粒细胞减少症	7	1.95	外周感觉神经病	3	0.38
43	低血压	13	1.80	低丙种球蛋白血症	3	0.31
44	难受	23	1.74	急性肾损伤	10	0.29
45	结肠炎	4	1.62	心动过速	6	0.24
46	中性粒细胞减少症	12	1.55	急性髓系白血病	3	0.15
47	心动过速	6	1.52	结肠炎	4	0.08
48	急性肾损伤	10	1.37	免疫缺陷	3	0.02
49	震颤	7	1.14	震颤	7	0.01

表 5 西达基奥仑赛新发现的可疑 ADE

PT	SOC	报告数/份	ROR ₀₂₅	IC ₀₂₅
贝尔氏麻痹	各类神经系统疾病	18	119.15	3.40
全血细胞计数异常	各类检查	9	5.53	1.51
面神经疾病	各类神经系统疾病	5	340.10	1.22
颅内出血	各类神经系统疾病	5	11.01	1.15
疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	14	2.29	0.94
输液相关反应	各类损伤、中毒及操作并发症	9	2.33	0.81
血清铁蛋白升高	各类检查	3	10.17	0.42
血液感染	感染及侵染类疾病	3	8.67	0.40
大肠穿孔	胃肠系统疾病	3	7.77	0.38
免疫缺陷	免疫系统疾病	3	2.15	0.02

问题,即西达基奥仑赛导致的 ADE 可能重点累及神经系统,并提示应对接受西达基奥仑赛治疗的患者的神经系统症状进行严格监测,并及时实施干预措施。本研究发现,CRS、发热、

表 6 与使用西达基奥仑赛导致死亡密切相关的 ADE

PT	系数
呼吸衰竭	0.58
COVID-19	0.45
脓毒症	0.38
脑病	0.33
ICANS	0.23
颅内出血	0.20
嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	0.12
感染性肺炎	0.11
神经毒性	0.09
疾病进展	0.07
病毒感染	0.07
中性粒细胞减少症	0.05
帕金森综合征	-0.04
骨髓增生异常综合征	0.03
面部瘫痪	-0.02
低血压	0.01

ICANS 是与西达基奥仑赛相关的常见 ADE。上述发现与药品说明书和临床研究结果一致,从而验证了本研究结果的可靠性^[6]。在 Legend-2 临床研究中,所有接受西达基奥仑赛治疗的复发或难治性 MM 患者均报告了 ADE,较常见的为发热(91%)、CRS(90%)^[13]。

本研究结果表明,西达基奥仑赛相关 ADE 中,报告数最多且信号强度最强的均为 CRS。在接受西达基奥仑赛治疗的患者中,76.1% 的患者患有 CRS^[5]。说明西达基奥仑赛与 CRS 在真实世界的发生相关。CRS 理论上是 CAR-T 细胞治疗期间不可或缺的炎症反应,适当的 CRS 被认为有助于减少恶性肿瘤细胞。然而,过度的 CRS 会导致重要器官损伤,并使患者处于危险之中^[14]。因此,需要正确管理严重的 CRS。在临床研究中,西达基奥仑赛给药后 30 d 内,所有患者均观察到 CRS,中位起效时间为 6 d;发热是最早出现的不良事件,在 CRS 暴发中,伴随低血压、低氧血症或器官功能障碍^[4,15]。应根据临床表现识别 CRS,评估发热、缺氧和低血压的原因,密切监测经历 CRS 的患者的心脏和其他器官功能,直至症状消失;采用托珠单抗或托珠单抗联合皮质类固醇治疗严重或危及生命的 CRS,考虑对经历 CRS 的患者使用左乙拉西坦预防癫痫^[6]。

本研究发现,西达基奥仑赛有关神经系统的 ADE 报告最多,ICANS 等神经毒性的信号也较强。各类神经系统疾病的信号数和报告数排序均居第 1 位,而且其信号数大幅度高于其他 SOC,提示该分类下的 ADE 在临床中较为常见。本研究在该 SOC 系统下检测出的 PT 为 ICANS、神经毒性、帕金森综合征、面部瘫痪、贝尔氏麻痹、面轻瘫、颅神经性瘫痪、面神经疾病、颅内出血、神经系统病变、精神状态改变、脑病、急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、外周感觉神经病、震颤。CAR-T 细胞治疗相关神经毒性包括 ICANS 和其他 CAR-T 细胞神经毒性,临床研究中,约 20% 的使用西达基奥仑赛的患者出现任何级别的神经毒性事件,其中 5%~17% 为 ICANS,非 ICANS 神经毒性包括颅神经麻痹、周围神经病变、帕金森综合征和神经认知症状等表现^[4,16],与本结果相吻合,进一步证实了本研究方法的可行性和结果的可靠性。西达基奥仑赛致神经毒性的潜在病理生理机制尚不清楚,文献报告,与 BCMA 定向的 CAR-T 细胞治疗相关的神经毒性标志物与 CD19 定向免疫疗法相关的标志物相似,并且已经证明 ICANS 的存在和严重程度与高肿瘤负荷相关^[17]。本研究也发现,在 16 个与经西达基奥仑赛治疗的患者的死亡密切相关的 ADE 中,有 6 个属于神经系统疾病,包括脑病、ICANS 和颅内出血等。Liu 等^[18]通过计算 ROR 与 IC 值,得出神经系统毒性与西达基奥仑赛死亡结局密切相关,包括 ICANS、神经毒性和脑病,与本研究结果一致。由于文献中没有关于神经毒性预测因素的明确记载,因此,应对接受西达基奥仑赛治疗的患者进行警惕性监测,这对于早期发现、管理和最大限度降低发病率、死亡率至关重要。

将西达基奥仑赛药品说明书中记载的 ADE 与本次所挖掘到的信号进行匹配,发现本研究中包含了药品说明书中的大多数 ADE。本研究还发现了一系列西达基奥仑赛药品说明书中

未记载的新的不良反应/事件,共筛选出 10 个新的 ADE,如贝尔氏麻痹、全血细胞计数异常、面神经疾病等。贝尔氏麻痹为临床发生面瘫的最常见原因,面神经麻痹会给患者造成严重的心理、精神障碍,严重影响患者的社交和生活质量^[19-20]。其他未被药品说明书收录的神经毒性不良事件包括面神经疾病、颅内出血。同时,本研究结果也显示,颅内出血与西达基奥仑赛死亡结局密切相关。一项 CAR-T 细胞治疗相关神经毒性的药物警戒研究也发现了西达基奥仑赛相关贝尔氏麻痹和面神经疾病的信号,进一步说明了本研究的可靠性,也提示临床需要多注意神经毒性不良反应,并且应警惕出血相关不良事件^[21]。本研究中,其他药品说明书未提及的 ADE 信号强度不高,可能由于临床使用经验有限,部分 ADE 尚待验证,提示在治疗过程中,需要警惕上述药品说明书中未提及的风险信号。

本研究存在一些局限性。(1) FAERS 是一个自愿报告系统,具有 ADE 漏报的固有局限性。(2) 报告受多种因素的影响,包括 ADE 的严重程度和公众认知,因此,无法获得西达基奥仑赛与不良事件之间的因果关系。(3) FAERS 中尚未报告接受西达基奥仑赛治疗的患者数量,因此,相关 ADE 的发生率仍然未知。

综上所述,基于 FAERS 数据库的真实世界数据,本研究全面分析了西达基奥仑赛相关 ADE,得出的结果加强了临床研究和先前观察性研究提供的证据,确定了与西达基奥仑赛相关的 CRS 和神经毒性等风险。本研究还发现了值得进一步评估的意外信号,包括贝尔氏麻痹、全血细胞计数异常、面神经疾病等,补充了现有研究。同时,还发现 16 个 ADE 与经西达基奥仑赛治疗的患者的死亡密切相关,包括呼吸衰竭、COVID-19 和脓毒症等,以神经系统不良事件为主。本研究的结果强调了长期进行安全性研究的重要性,有助于提高临床对西达基奥仑赛相关 ADE 风险的认识,有助于促进临床合理用药。

参考文献

[1] SHAH N, CHARI A, SCOTT E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches[J]. *Leukemia*, 2020, 34(4): 985-1005.

[2] 国家药监局. 国家药监局批准西达基奥仑赛注射液上市[EB/OL]. (2024-09-12)[2025-03-10]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/exylqx/exypxx/20240912171224132.html>.

[3] NATRAJAN K, KAUSHAL M, GEORGE B, et al. FDA approval summary: ciltacabtagene autoleucl for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(14): 2865-2871.

[4] BERDEJA J G, MADDURI D, USMANI S Z, et al. Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324.

[5] SAN-MIGUEL J, DHAKAL B, YONG K, et al. Cilta-cel or standard care in Lenalidomide-Refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(4): 335-347.

(下转第 1152 页)