

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2024)15 - 0105 - 04
doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2024.15.027



基于 FAERS 的阿来替尼安全性评价*

司倩, 高钟丽, 李文杰, 陈楠, 葛春丽, 杨庆宇

(河南中医药大学第五临床医学院·河南省郑州市人民医院, 河南 郑州 450099)

摘要:目的 为临床安全使用阿来替尼提供参考。方法 提取美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2014年第1季度至2022年第3季度的阿来替尼相关药品不良事件(ADE)报告,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比值(PRR)法挖掘ADE信号。结果 共获得以阿来替尼为首要怀疑药物的ADE有效报告2236份,男女比例约为1:1.27。获得阿来替尼ADE信号118个,报告较多的药品不良反应(ADR)为死亡、乏力、便秘、皮疹等;而相关性高的ADR主要为棘形红细胞存在、棘细胞性贫血、溶血、中枢神经系统转移、颅内肿瘤出血等。未在药品说明书中提及的ADR包括棘形红细胞存在、棘细胞性贫血、颅内肿瘤出血、蛋白减少、胸腔积液、乏力、心包积液、新型冠状病毒感染等。结论 阿来替尼常见ADR与药品说明书基本一致,但要警惕药品说明书中未提及的ADR如红细胞膜病、乏力、胸腔积液等,以保障临床用药安全、有效。

关键词:阿来替尼;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良反应;药物警戒;数据挖掘

Safety Evaluation of Alectinib Based on the FAERS

SI Qian, GAO Zhongli, LI Wenjie, CEHN Nan, GE Chunli, YANG Qingyu

(The Fifth Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine · Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou, Henan, China 450099)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of alectinib in the clinic. **Methods** Alectinib - related adverse drug event (ADE) reports from the first quarter of 2014 to the third quarter of 2022 in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were retrieved, and the ADE signals were mined by the reported odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method. **Results** A total of 2 236 effective ADE reports were obtained, with alectinib as the primary suspected drug, with a male - to - female ratio of approximately 1:1.27. A total of 118 ADE signals of alectinib were obtained, with the most commonly reported adverse drug reactions (ADRs) being death, fatigue, constipation, rash, etc. The ADRs with high correlation mainly included the presence of acanthocyte, spike cell anemia, hemolysis, central nervous system metastasis, intracranial tumor bleeding, etc. ADR not listed in the drug instructions included the presence of acanthocyte, spike cell anemia,

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目[LHGJ20210709];中国医药教育协会药学服务专业委员会“聚火优才”全国药学服务科研项目[CMEAPC2023050]。

第一作者:司倩,女,硕士,副主任药师,研究方向为抗肿瘤药物临床管理及药品不良反应监测管理,(电子信箱)s5310123@163.com。

- [7] 中华医学会老年医学分会高龄老年冠心病诊治中国专家. 高龄老年冠心病诊治中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2016,35(7):683 - 691.
- [8] 颜红兵. 美国冠心病诊断与治疗指南[M]. 北京:中国环境科学出版社,2006:205 - 208.
- [9] 乔翠峰,巩颖,张继红. 瑞舒伐他汀对老年冠心病合并高脂血症患者心功能及血清炎症指标的影响[J]. 医学综述, 2022,28(9):1831 - 1836.
- [10] 王健,王蕾,王小飞,等. 单次大剂量瑞舒伐他汀钙对高龄冠心病患者介入术后造影剂肾病的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2019,21(4):426 - 428.
- [11] 崔玉华. 瑞舒伐他汀治疗冠心病合并高血压患者的临床疗效及对血脂的影响[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(5):639 - 643.
- [12] RÄBER L, UEKI Y, OTSUKA T, et al Effect of Alirocumab Added to High - Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction: The PACMAN - AMI Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2022, 327(18):1771 - 1781.
- [13] ZHAO S, PENG D. Efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in high - risk Chinese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double - blind, active - controlled study[J]. Curr Med Res Opin, 2018,34(2):227 - 235.
- [14] 姜大明,韩金杰. 阿托伐他汀与瑞舒伐他汀佐治早发冠心病急性心肌梗死临床疗效对比[J]. 中国药业,2020,29(S2):42 - 43.
- [15] ZHANG J, WANG J, YU H, et al. Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin on Secondary Percutaneous Coronary Intervention Rate and the Risk Factors in Patients with Coronary Heart Disease [J]. Curr Drug Metab, 2020, 21(10): 818 - 828.
- [16] KONONOV S, MAL G, AZAROVA I, et al. Pharmacogenetic loci for rosuvastatin are associated with intima - media thickness change and coronary artery disease risk[J]. Pharmacogenomics. 2022,23(1):15 - 34.
- [17] 王大鹏,闫红霞,周立宾,等. 金水宝胶囊联合瑞舒伐他汀治疗经皮冠状动脉介入治疗术后并发造影剂肾病临床观察[J]. 中国药业,2020,29(16):90 - 92.

(收稿日期:2023 - 07 - 03;修回日期:2024 - 02 - 05)

intracranial tumor hemorrhage, protein reduction, pleural effusion, fatigue, pericardial effusion, COVID - 19 infection, etc. **Conclusion** The common ADRs of alectinib are basically consistent with the drug instructions, but attention should be paid to ADRs not listed in the drug instructions, such as red blood cell membrane disease, fatigue, pleural effusion, etc, to ensure the safety and effectiveness of medication in the clinic.

Key words: alectinib; FAERS; adverse drug reactions; pharmacovigilance; data mining

世界卫生组织国际癌症研究机构(IRAC)发布的2020年全球最新癌症负担数据显示,肺癌是全球死亡率最高的癌症。我国肺癌的发病率仅次于乳腺癌,死亡率居第1,且明显高于世界水平^[1]。流行病学研究结果显示,中国非小细胞肺癌(NSCLC)患者间变性淋巴瘤激酶(ALK)基因融合阳性率达12.2%^[2],ALK融合抑制剂是该疾病主要治疗用药。阿来替尼为全球第3个批准上市的ALK融合抑制剂,于2017年11月在美国批准用于NSCLC的一线治疗,由于其在延长无疾病进展时间(FPS)及对脑转移方面的疗效显著,2018年8月在我国被批准用于ALK阳性的局部晚期或转移性NSCLC的一线治疗。目前,用于ALK融合阳性NSCLC的靶向药物有4种,但美国国立综合癌症网络(NCCN)、欧洲内科肿瘤学会(ESMO)、中国临床肿瘤学会(CSCO)均推荐阿来替尼为优先选择的治疗药物。随着阿来替尼的广泛使用,皮疹、胆红素升高、水肿等药品不良反应(ADR)增多,故有必要开展更全面的药物安全性监测与评价。本研究中通过对美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)^[3]中阿来替尼药品不良事件(ADE)信号进行挖掘,并分析危险因素对目标ADE信号的影响,为该药的临床安全、合理使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据检索与预处理

采用OpenVigil 2.1平台^[4]提取FAERS中2014年第1季度至2022年第3季度以“Alectinib”或“Alecensa”为首要怀疑药物的ADE报告。采用监管活动医学词典(MedDRA)25.0的首选语(PT)对检索到的ADE进行编码。排除无法判断ADR信号(如产品质量问题、用药错误等)及混合用药相关的报告后,按系统器官分类(SOC)标准进行归类与统计,同时提取患者年龄、性别、适应证、药品使用信息、ADR、报告国家/地区等信息。

1.2 数据分析

采用比例失衡法^[5]中的频率法^[6]对信号进行挖掘。其中报告比值比(ROR)法和比例报告比(PRR)法均能估计相对危险度,并可减少由对照组选择带来的偏倚。故本研究中采用ROR法和PRR法进行数据挖掘,具体算法见表1和表2。同时,满足上述2个信号条件,提示阿来替尼与ADE间存在统计学意义上的关联性。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality analysis method

药物类别	目标ADE数量	其他ADE数量	合计
目标药物	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
其他药物	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
合计	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

表2 比例失衡法计算公式^[7]

Tab. 2 Calculation formulas of disproportionality analysis method

分析方法	计算公式	判断标准
ROR法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3, 95\%CI$ 下限 > 1 , 则提示生成1个信号
PRR法	$PRR = [a(c + d)] / [c(a + b)]$ $\chi^2 = \frac{(a + b + c + d)(ad - bc)}{(a + b)(a + c)}$	$a \geq 3, PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$, 则提示生成1个信号

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到ADE报告7 605份,筛选得以阿来替尼为首要怀疑药物的ADE有效报告共2 236份。其中,男女比例约为1:1.27;年龄主要集中在45岁及以上人群(69.63%),部分患者的年龄未知(12.16%),结果仍需进一步验证;除去未明确剂量的ADR(67.98%),发生ADR的日剂量多集中在600 mg、每日2次(9.57%)及450 mg、每日2次(2.37%)。详见表3。因报告国家/地区与ADR发生率及发生严重程度关联性不大,故本研究中未作分析。

表3 阿来替尼ADE报告基本信息($n = 2 236$)

Tab. 3 Basic information of ADE reports of alectinib [case(%), $n = 2 236$]

项目	报告份数	构成比(%)	项目	报告份数	构成比(%)
性别 男	987	44.14	未报告	272	12.16
女	1 249	55.86	日剂量 450 mg, 每日2次	53	2.37
年龄 18~44岁	407	18.20	600 mg, 每日2次	214	9.57
45~65岁	434	19.41	其他剂量	449	20.08
>65岁	1 123	50.22	未报告	1 520	67.98

2.2 信号挖掘结果

经ROR法和PRR法共筛选得阿来替尼ADE信号118个。按ADR发生频次(*a*值)和信号强度(*ROR*的95%CI下限)对排名前20位PT进行排序,结果见表4和表5。阳性信号中,报告数较多的ADR为死亡、乏力、便秘、皮疹等;而*ROR*值较大的ADR主要为棘形红细胞存

表4 阿来替尼药品发生频次排名前20的ADE报告

Tab. 4 The top 20 ADE reports of alectinib in terms of frequency

序号	PT	报告份数	ROR的95%CI下限	PRR(χ^2 值)	序号	PT	报告份数	ROR的95%CI下限	PRR(χ^2 值)
1	死亡	358	2.10	2.22(1327.06)	11	新型冠状病毒感染*	52	2.30	2.43(94.35)
2	乏力*	267	2.27	2.19(873.38)	12	中枢神经系统转移	49	21.16	21.56(284.56)
3	便秘	186	6.02	5.92(559.35)	13	胸腔积液*	49	4.44	4.38(96.40)
4	无ADE	159	5.15	5.11(484.27)	14	水肿	48	4.67	4.74(84.92)
5	皮疹	133	1.75	2.14(373.38)	15	肺炎	47	10.79	10.93(134.94)
6	肌肉酸痛	115	3.73	3.78(390.74)	16	病毒感染	47	2.57	2.68(16.47)
7	疾病进展	93	4.23	4.21(236.81)	17	血胆红素增高	44	8.12	8.15(103.38)
8	外周肿胀	90	4.12	4.18(241.29)	18	溶血	43	33.03	34.12(173.38)
9	体重增加	86	2.17	2.25(229.41)	19	心动过缓	43	3.81	4.09(47.92)
10	外周水肿	57	2.27	2.21(107.82)	20	血磷酸激酶增加	42	6.11	6.02(63.26)

注: *为药品说明书中未提及的ADR。表5同。

Note: * means ADR not listed in drug instructions (for Tab. 4 - 5).

表5 阿来替尼排名前20的ADE信号

Tab. 5 The top 20 ADE signals of alectinib in terms of signal intensity

序号	PT	报告份数	ROR的95%CI下限	PRR(χ^2 值)	序号	PT	报告份数	ROR的95%CI下限	PRR(χ^2 值)
1	棘红细胞存在*	6	1279.15	1285.38(32.17)	11	蛋白减少*	3	9.98	10.34(8.21)
2	棘细胞性贫血*	5	173.73	176.82(11.05)	12	光敏反应	34	9.42	9.54(148.92)
3	溶血	43	33.03	34.12(173.38)	13	胸腔积液*	3	9.17	9.32(6.32)
4	中枢神经系统转移	49	21.16	21.56(284.56)	14	脑障碍	16	8.87	8.93(93.46)
5	颅内肿瘤出血*	3	17.32	17.59(21.59)	15	心肌损伤标记物升高	6	8.31	8.45(36.73)
6	排便困难	3	15.99	16.13(12.35)	16	血胆红素增加	44	8.12	8.15(103.38)
7	溶血性贫血	27	13.86	13.98(21.58)	17	脑膜转移	5	7.40	7.46(47.85)
8	非小细胞肺癌	12	11.95	12.07(99.03)	18	脑部肿瘤	18	7.37	7.28(111.93)
9	肺炎	47	10.79	10.93(134.94)	19	放射性损伤	3	7.06	6.93(4.92)
10	高胆红素血症	21	10.35	10.55(163.92)	20	心包积液*	30	6.58	6.65(285.37)

在、棘细胞性贫血、溶血、中枢神经系统转移、颅内肿瘤出血等;挖掘到未列入药品说明书的ADR还有棘形红细胞存在、棘细胞性贫血、颅内肿瘤出血、蛋白减少、胸腔积液、乏力、心包积液、新型冠状病毒感染,临床使用时需注意监护与对症处理。另外,肿瘤疾病的进展也可能导致NSCLC患者出现颅内肿瘤出血、心包积液、胸腔积液等症状,本研究中也挖掘到胸腔积液、恶性胸腔积液、心包填塞、颅内肿瘤出血等多个ADE信号,两者不易区别,临床应用时需仔细鉴别。

3 讨论

本研究结果显示,阿来替尼常见ADR为死亡、乏力、便秘、皮疹、水肿、肌肉酸痛、胆红素增高、贫血等,与药品说明书基本一致。阿来替尼较强的常见ADE信号出现在贫血、便秘、肝功能异常、光敏反应相关症状和检验指标中。与其他ALK抑制剂相比,阿来替尼贫血的发生率更高^[8-10]。贫血可能与疾病消耗有关,并可能与疲劳、肌痛等症状同时出现。棘形红细胞存在的信号

排名第1,棘形红细胞常见于重度肝病或脾切除患者^[11],由多种改变共同导致,包括红细胞膜胆固醇增加、表面积与体积比增加、红细胞膜流动性受损、承受膜张力的能力降低,以及过氧化损伤的脂肪酸的修复或清除减少^[12-13];红细胞膜中的蛋白水解活性增加,以及脾脏对红细胞的调节作用也可促进棘红细胞形成^[13-14]。有假说认为,红细胞膜骨架的一种主要成分带3蛋白发生构象改变,是先天性和获得性疾病中形成棘形红细胞的基础^[15]。阿来替尼导致棘形红细胞增多的机制尚不明确,可能通过一种与ALK无关的机制诱导红细胞膜异常,导致棘形红细胞增多^[16],这在其他ALK抑制剂中未发现。在临床诊疗过程中,需警惕被误诊为遗传性膜病的可能。若患者仅出现棘形红细胞增多而无溶血和贫血时,无须特定治疗;若合并慢性溶血,建议补充叶酸(1 mg/d)治疗^[17]。

本研究中阳性信号未出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道ADE信号,与药品说明书中恶心发生率为22%不符,

可能由于《肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版)》^[18]中将阿来替尼列为低度-轻微致吐风险(<30%)口服药物,致吐风险相对较低,且药品说明书中记载的恶心呕吐的发生率均是基于600 mg、每日2次的日剂量。但研究表明,与使用阿来替尼600 mg、每日2次相比,300 mg、每日2次的ADR发生率及严重程度明显降低^[19],本研究中收集到的ADR中日剂量600 mg、每日2次的占9.57%,未明确剂量的占67.98%,未出现恶心呕吐ADE信号可能与用药剂量偏低有关。

本研究中发现了20个未在药品说明书中出现的ADE信号。乏力的报告数较多,为一种主观的ADE,可能与贫血、肌痛等有关,一般不会引起治疗中断或减量,但在诊疗过程中需注意偏差等其他导致乏力的因素,如铁代谢异常导致的贫血诱发乏力等。若出现严重乏力,建议减少阿来替尼的剂量。

本研究中阿来替尼上市后的ADE信号进行了挖掘和分析,虽然数据样本量大,但仍存在如下局限性。1)FAERS属自发呈报系统,存在漏报、错报、信息不全、重复报告等偏倚,如本研究中剂量、年龄等信息不全的报告占50%~60%,对于年龄、剂量与ADR间的关系评估会造成一定影响;2)本研究中未考虑疾病本身及联合用药对ADE信号的影响;3)阿来替尼上市时间较短,其安全性有待进一步监测与评价。因此,临床使用阿来替尼时,除关注药品说明书中已有ADR外,还应密切关注红细胞膜病、乏力、胸腔积液等药品说明书中未收录但信号强度较大的ADE,以保障用药安全、有效。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209 - 249.
- [2] SONG Z, ZHENG Y, WANG X, et al. ALK and ROS1 rearrangements, coexistence and treatment in epidermal growth factor receptor - wild type lung adenocarcinoma: a multicenter study of 732 cases [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10): 3919 - 3926.
- [3] U. S. FDA. FDA adverse event reporting system (FAERS) public dash board [EB/OL]. (2021 - 10 - 22)[2022 - 03 - 08]. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dash-board>.
- [4] RUWEN B, LEOCADIE VH, THOMAS H, et al. OpenVigil FDA - Inspection of U. S. American adverse drug events pharmacovigilance data and novel clinical applications [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e1 - e20.
- [5] ANG PS, CHEN Z, CHAN CL, et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore: a comparison of three different disproportionality measures [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(5): 583 - 590.
- [6] 郭艳琼, 何蓉蓉, 彭晶, 等. 基于FAERS的比伐芦定不良反应信号挖掘与分析 [J]. *中国药业*, 2023, 32(7): 103 - 106.
- [7] SAKAEDA T, TAMON A, KADOYAMA K, et al. Data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796 - 803.
- [8] PETERS S, CAMIDGE DR, SHAW AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK - positive non - small - cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829 - 838.
- [9] FAN J, XIA Z, ZHANG X, et al. The efficacy and safety of alectinib in the treatment of ALK + NSCLC: a systematic review and meta - analysis [J]. *Oncotargets Ther*, 2018, 11(1): 1105 - 1115.
- [10] HIDA T, NOKIHARA H, KONDO M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK - positive non - small - cell lung cancer (J - ALEX): an open - label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 390(10089): 29 - 39.
- [11] CLOOS AS, DAENEN LGM, MAJA M, et al. Impaired Cytoskeletal and Membrane Biophysical Properties of Acanthocytes in Hypobetalipoproteinemia - A Case Study [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 638027.
- [12] COOPER RA. Hemolytic syndromes and red cell membrane abnormalities in liver disease [J]. *Semin Hematol*, 1980, 17(2): 103 - 112.
- [13] ALLEN DW, MANNING N. Cholesterol - loading of membranes of normal erythrocytes inhibits phospholipid repair and arachidonoyl - CoA:1 - palmitoyl - sn - glycerol - 3 - phosphocholine acyl transferase. A model of spur cell anemia [J]. *Blood*, 1996, 87(8): 3489 - 3493.
- [14] OLIVIERI O, GUARINI P, NEGRI M, et al. Increased proteolytic activity of erythrocyte membrane in spur cell anaemia [J]. *Br J Haematol*, 1988, 70(4): 483 - 489.
- [15] WONG P. A basis of the acanthocytosis in inherited and acquired disorders [J]. *Med Hypotheses*, 2004, 62(6): 966 - 969.
- [16] KUZICH JA, HEYNEMANN S, GEOGHEGAN N, et al. Alectinib induces marked red cell spherocanthocytosis in a near - ubiquitous fashion and is associated with reduced eosin - 5 - maleimide binding [J]. *Pathology*, 2021, 53(5): 608 - 612.
- [17] British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(4): 496 - 513.
- [18] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019年版) [J]. *医学前沿杂志: 电子版*, 2019, 11(11): 16 - 26.
- [19] DBSA B, JAL C. Revisiting a lower starting dose of alectinib in ALK - Positive non - small cell lung cancer [J]. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2021, 27: 100319.

(收稿日期: 2023 - 08 - 24; 修回日期: 2024 - 03 - 09)