

中图分类号: R969.3; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0134-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.031



基于 FAERS 的恩曲替尼药品不良事件信号挖掘*

胡 晔, 黄 磊, 张琳琳, 吴 慧, 缪 阳, 尹存林[△]

(南京大学医学院附属盐城第一医院·江苏省盐城市第一人民医院, 江苏 盐城 224000)

摘要:目的 为恩曲替尼的临床安全使用提供参考。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2019年6月至2023年3月的恩曲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(PRR)法挖掘 ADE 信号,采用 MedDRA 25.0 中的首选语(PT)、系统器官分类(SOC)对相关药品不良反应(ADR)名称进行规范性表达。结果 共检索到恩曲替尼相关 ADE 报告 600 份,涉及患者 600 例,男女性别比为 1:1.27,美国报告例数最多(49.17%)。共挖掘到 80 个 ADE 信号,累及 15 个 SOC,主要包括各类神经系统疾病(13 个)、各类检查(11 个)、心脏器官疾病(8 个)等。ADE 报告数排名前 3 的 PT 分别为死亡(61 例)、头晕(60 例)、肾功能损害(38 例),ADE 信号强度排名前 3 的 PT 分别为呼吸困难($PRR = 254.501$)、淋巴管瘤($PRR = 125.753$)、肌钙蛋白 I 升高($PRR = 90.203$)。共发现药品说明书中未提及的 ADR 27 个,主要为死亡(61 例)、肾功能损害(38 例)、心力衰竭(26 例)。**结论** 挖掘到的恩曲替尼 ADR 与药品说明书基本一致,临床用药时除关注药品说明书中已提及的 ADR 外,还需密切关注患者的心功能、肾功能等,以便及时发现并处理新的 ADR,保障用药安全。

关键词:恩曲替尼;美国食品和药物管理局不良事件报告系统;药品不良事件;信号挖掘;报告比值比法;比例报告比法

Signal Mining of Entrectinib - Related Adverse Drug Events Based on FAERS Database

HU Ye, HUANG Lei, ZHANG Linlin, WU Hui, MIU Yang, YIN Cunlin

(1. Yancheng First Hospital, Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School · The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng, Jiangsu, China 224000)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe clinical use of entrectinib. **Methods** The entrectinib - related adverse drug event (ADE) reports in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) system were searched, and the ADE signals were mined by the reporting odds ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method. The preferred term (PT) and system organ classifications (SOC) in MedDRA 25.0 were used to standardize the expression of adverse drug reactions (ADRs). **Results** A total of 600 entrectinib - related ADE reports were searched, involving 600 patients with a male - to - female ratio of 1:1.27, with the highest number reported in the United States (49.17%). Eighty ADE signals were excavated, involving fifteen SOC, mainly including various nervous system diseases (thirteen signals), various examinations (eleven signals), heart organ diseases (eight signals), etc. The top three PT in terms of the number of ADE reports were death (61 cases), dizziness (60 cases), and renal dysfunction (38 cases). The top three PT in terms of the intensity of ADE signals were dyspnea ($PRR = 254.501$), lymphangioma ($PRR = 125.753$), and elevated troponin I ($PRR = 90.203$). A total of 27 ADRs were found that were not listed in the package insert, mainly including deaths (61 cases), renal dysfunction (38 cases), and heart failure (26 cases).

Conclusion The entrectinib - related ADRs excavated are basically consistent with those listed in the package insert. In addition to the ADRs listed in the package insert, it is also necessary to pay close attention to the cardiac function and kidney function of patients during the clinical use of drugs, in order to timely detect and deal with new ADRs and ensure the medication safety of patients.

Key words: entrectinib; FAERS; adverse drug events; signal mining; reporting odds ratio method; proportional reporting ratio method

恩曲替尼是一种可口服、具有中枢神经系统活性的新型酪氨酸激酶抑制剂,可用于治疗符合条件的实体瘤成人和12岁及以上儿童患者,也可用于ROS1阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者^[1-2]。2019年6月,恩曲替尼在日本获批上市。2022年7月,恩曲替尼在中国获批上市,是国内首个具有明确中枢神经系统疗效的ROS1抑制剂^[3]。目前,针对恩曲替尼的安全性分析多为临床试验,尚无基于大数据的

研究探讨。美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)具有免费、开放、数据量大、覆盖面广等优点^[4-5]。本研究中基于FAERS挖掘恩曲替尼药品不良事件(ADE)信号,为临床安全、合理用药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据提取与筛选

OpenVigil 2.1 数据平台是一种在线药物警戒工具,

*基金项目:江苏省研究型医院学会精益化用药-石药专项科研基金[JY202211]。

第一作者:胡晔,男,硕士,主管药师,研究方向为临床药学与药物警戒,(电子信箱)xhzwk@163.com。

[△]通信作者:尹存林,男,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)514881639@qq.com。

用于提取和分析FAERS的ADE报告^[6-7]。本研究中根据恩曲替尼全球上市时间,在该平台检索FAERS中2019年6月至2023年3月的恩曲替尼相关ADE报告。提取以药品通用名为“Entrectinib”、商品名为“Rozlytrek”,且在ADE报告中为首要怀疑药品的数据。由于FAERS未规范统一药品不良反应(ADR)描述,本研究中采用MedDRA 25.0中的首选语(PT)、系统器官分类(SOC)对相关ADR名称进行规范性表达。

1.2 数据分析

选择频率法检测恩曲替尼的ADE信号,采用报告比值比(ROR)法和比例报告比(PRR)法^[8-9]进行数据挖掘,基于比例失衡法进行计算(表1和表2)。选择同时满足上述2个检测方法要求的ADE报告,其ROR值和PRR值越大,代表信号越强,表示药物与目标ADE的统计学联系越紧密^[10]。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Four - fold table of the ratio imbalance 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

Tab. 2 Calculation formula of the proportional imbalance method

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

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到恩曲替尼相关ADE报告600份,涉及患者600例。其中,男女性别比为1:1.27,美国报告例数最多(49.17%)。详见表3。

表3 恩曲替尼ADE报告基本信息(*n* = 600)

Tab. 3 Basic information of entrectinib - related ADE reports (*n* = 600)

报告信息	报告数(例)	构成比(%)	报告信息	报告数(例)	构成比(%)
性别 男	243	40.50	上报国家 美国	295	49.17
女	309	51.50	日本	158	26.33
未报告	48	8.00	瑞典	13	2.17
年龄 <18岁	16	2.67	以色列	12	2.00
18~64岁	191	31.83	荷兰	11	1.83
≥65岁	166	27.67	其他	111	18.50
未报告	227	37.83			

2.2 SOC 信号检测

共挖掘到80个ADE信号,累及15个SOC,主要为各类神经系统疾病、各类检查、心脏器官疾病、全身性疾病及给药部位各种反应等。详见图1。

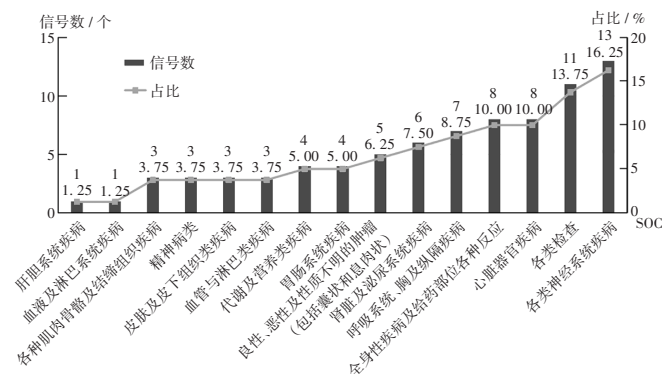


图1 恩曲替尼相关ADE信号的SOC

Fig. 1 SOC of entrectinib - related ADE signals

2.3 ADE 发生频次

基于恩曲替尼的相关ADE报告数进行降序排序,其中排名前20的ADE信号见表4。可见,恩曲替尼ADE报告数排名前3的PT分别为死亡、头晕、肾功能损害,分别报告了61例、60例、38例。

表4 恩曲替尼相关ADE报告数排名前20的信号

Tab. 4 Top 20 signals of entrectinib - related ADE reports in terms of number

PT	SOC	报告数(例)	PRR	ROR(95%CI下限)
死亡*	全身性疾病及给药部位各种反应	61	2.229	2.369(1.818)
头晕	各类神经系统疾病	60	5.490	5.989(4.586)
肾功能损害*	肾脏及泌尿系统疾病	38	15.412	16.386(11.794)
疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	36	10.903	11.535(8.233)
血肌酐升高	各类检查	29	21.046	22.065(15.186)
心力衰竭*	心脏器官疾病	26	13.373	13.933(9.402)
味觉障碍	各类神经系统疾病	25	27.923	29.094(19.479)
便秘	胃肠道系统疾病	24	4.880	5.042(3.351)
体质量增加	各类检查	23	4.625	4.769(3.143)
认知障碍	各类神经系统疾病	18	15.986	16.449(10.285)
共济失调	各类神经系统疾病	18	75.541	77.846(48.582)
发热	全身性疾病及给药部位各种反应	17	2.431	2.473(1.527)
水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	16	16.706	17.136(10.422)
食欲减退	代谢及营养类疾病	12	2.259	2.285(1.290)
射血分数降低	各类检查	12	26.565	27.087(15.279)
急性肾损伤*	肾脏及泌尿系统疾病	11	2.164	2.186(1.204)
低血压	血液及淋巴系统疾病	11	2.431	2.457(1.353)
外周水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	11	2.462	2.489(1.371)
步态障碍	全身性疾病及给药部位各种反应	11	2.672	2.703(1.489)
感觉减退	各类神经系统疾病	11	3.607	3.655(2.013)

注:*指药品说明书中未提及的ADR。表5同。

Note: * refers to ADRs not listed in the package insert (for Tab. 4 - 5).

2.4 ADE 信号强度

80个恩曲替尼相关ADE信号中,强度排名前20的ADE信号见表5。可见,ADE信号强度排名前5的PT分别为呼吸困难、淋巴管瘤、肌钙蛋白I升高、感觉障碍、共济失调,PRR分别为254.501,125.753,90.203,81.208,75.541。

表5 恩曲替尼相关ADE信号强度排名前20的信号

Tab. 5 Top 20 signals of entrectinib - related ADE reports in terms of intensity

PT	报告数(例)	PRR	ROR(95%CI下限)
呼吸困难	3	254.501	255.775(80.630)
淋巴管瘤	3	125.753	126.38(40.243)
肌钙蛋白I升高*	3	90.203	90.651(28.946)
感觉障碍	4	81.208	81.747(30.411)
共济失调	18	75.541	77.846(48.582)
高尿酸血症	4	54.710	55.071(20.524)
非小细胞肺癌	5	37.076	37.379(15.466)
心肌病*	9	31.892	32.362(16.731)
左心室功能障碍*	4	28.000	28.181(10.522)
味觉障碍	25	27.923	29.094(19.479)
中枢神经系统转移	9	27.118	27.516(14.228)
射血分数降低	12	26.565	27.087(15.279)
肌钙蛋白升高*	4	24.636	24.795(9.260)
醉酒感*	3	23.415	23.528(7.553)
口腔感觉减退	6	21.442	21.649(9.675)
血肌酐升高	29	21.046	22.065(15.186)
心肌炎*	6	19.676	19.865(19.421)
尿失禁	4	19.299	19.421(7.256)
血肌酸磷酸激酶升高*	8	16.728	16.94(8.452)
水肿	5	16.706	17.136(10.422)

2.5 新发 ADR

共发现药品说明书中未提及的ADR 27个,其中报告数排名前3的ADR为死亡、肾功能损害、心力衰竭,分别报告了61例、38例、26例。详见表6。

3 讨论

3.1 药品说明书提及的 ADR

据报道,恩曲替尼与血浆蛋白的结合率高,易通过人体血脑屏障,发挥药效的同时会引起各类神经系统疾病^[11]。由图1可知,本研究中检索到的ADE信号累及15个SOC,信号数占比排名第1的SOC为各类神经系统疾病(16.25%),其次为各类检查(13.75%)、心脏器官疾病(10.00%)、全身性疾病及给药部位各种反应(10.00%)等。提示临床治疗过程中需完善相关检查,关注神经系统和心脏的症状,发现异常及时调整治疗方案。由表4可知,报告数排名前20的ADE信号主要涉及全身性疾病及给药部位各种反应、各类神经系统疾病、

表6 恩曲替尼的新发 ADR

Tab. 6 New ADR signals of entrectinib

PT	报告数(例)	PRR	ROR(95%CI下限)
死亡	61	2.229	2.369(1.818)
肾功能损害	38	15.412	16.386(11.794)
心力衰竭	26	13.373	13.933(9.402)
急性肾损伤	11	2.164	2.186(1.204)
肾功能紊乱	11	8.512	8.652(4.764)
间质性肺疾病	10	8.617	8.746(4.679)
瘫痪	9	2.552	2.576(1.333)
老年性痴呆	9	15.906	16.133(8.347)
心肌病	9	31.892	32.362(16.731)
血肌酸磷酸激酶升高	8	16.728	16.940(8.425)
血栓形成	6	2.749	2.767(1.238)
发音障碍	6	8.412	8.486(3.795)
心肌炎	6	19.676	19.865(8.879)
呼吸衰竭	5	3.641	3.663(1.519)
心脏毒性	5	15.928	16.053(6.651)
血氧饱和度降低	4	3.269	3.284(1.228)
腹水	4	7.047	7.087(2.650)
肺动脉高压	4	9.949	10.009(3.742)
皮肤疼痛	4	11.711	11.783(4.404)
血碱性磷酸酶升高	4	12.176	12.251(4.579)
肌钙蛋白升高	4	24.636	24.795(9.260)
左心室功能障碍	4	28.000	28.181(10.522)
皮肤烧灼感	3	4.905	4.925(1.583)
心包积液	3	5.833	5.857(1.883)
电解质失衡	3	11.562	11.615(3.732)
醉酒感	3	23.415	23.528(7.553)
肌钙蛋白I升高	3	90.203	90.651(28.946)

肾脏及泌尿系统疾病等,其中大部分ADR药品说明书已提及,与文献[2,12]报道基本相符。由表5可知,信号强度排名前20的ADE信号中有7个高风险信号未被药品说明书提及,分别为肌钙蛋白I升高、心肌病、左心室功能障碍、肌钙蛋白升高、醉酒感、心肌炎及血肌酸磷酸激酶升高。上述信号主要涉及心脏毒性,提示恩曲替尼可能促进心肌细胞内的CHD3自噬降解,从而诱发心脏毒性,临床使用恩曲替尼时应定期检查患者的心功能,谨防心脏毒性相关ADR的发生。恩曲替尼具有广泛的系统分布,易引发头晕,可能会影响患者的日常生活和工作,建议医护人员提醒患者用药期间保持充足的休息,避免过度疲劳。

由表4可知,恩曲替尼报告数较多的ADR为死亡、头晕、肾功能损害等;此外,血肌酐升高、味觉障碍、便秘、体质量增加等也为药品说明书提及的常见ADR。提示临床医师应提醒患者定期复查相关指标,并关注自

身体征变化,发现异常及时告知医护人员处理。通过调整恩曲替尼的使用剂量,患者的血肌酐值会很快改善,味觉障碍、头晕、体质量增加等ADR也会随之缓解^[13]。本研究中发现,药品说明书记录的常见ADR有恶心、呕吐、尿路感染等,但在真实世界中报告数较少,这可能与临床实际使用过程中对于一过性的反应不重视、未及时送检尿常规等有关。提示临床使用恩曲替尼时需加强监测相关指标及临床症状,以便及时发现并处理。

3.2 药品说明书未提及的 ADR

由表6可知,恩曲替尼所致新的ADR共27个,主要为死亡、肾功能损害、心力衰竭、急性肾损伤、肾功能紊乱、间质性肺疾病等,其中报告数最多的ADR为死亡(61例)。恩曲替尼为抗肿瘤药物,暂时无法评价死亡由疾病还是药物导致,需进一步深入研究,但临床使用恩曲替尼时应重点监护,保障患者用药安全。恩曲替尼还可引起肾功能损害、急性肾损伤等ADR,尚无相关报道,后续有待进一步研究。提示医护人员应定期检查患者的肾功能,发现异常应及时调整用药方案,保障患者用药安全。此外,肌钙蛋白I升高的发生率不高,但ADE信号较强($PRR = 90.203$),提示临床使用恩曲替尼时应注意心功能的检查。恩曲替尼可透过血脑屏障,临床医师可嘱患者用药期间关注自身神经系统症状,如出现不适,及时报告医护人员。

3.3 小结

本研究中提取FAERS中的相关数据,对数据进行挖掘与分析,探讨恩曲替尼的相关ADR,所得结果与药品说明书基本一致,主要涉及各类神经系统疾病,各类检查,心脏器官疾病,全身性疾病及给药部位各种反应,呼吸系统、胸及纵隔疾病等,表现为头晕、血肌酐升高、味觉障碍、便秘等常见ADR,也发现死亡、肾功能损害、心力衰竭、急性肾损伤等药品说明书未提及的ADR。提示临床使用恩曲替尼时除应重点关注常见ADE信号外,还应定期监测新的ADE信号指标,以便及时发现并治疗,确保患者安全用药。但仍存在如下局限性:1)FAERS为自发呈报系统,可能存在错报、漏报等问题^[14];2)排名前5位的报告国家中未出现中国,主要为欧美国家,临床使用中可能出现种族差异;3)基于ROR法和PRR法获得的ADE信号有统计学意义,表示ADR与目标药物间的关联性,但无法确定彼此间是否存在因果关系,还需深入研究^[15]。

参考文献

[1] 王嘉薇,尚靖. 恩曲替尼治疗非小细胞肺癌疗效和安全性的研究进展[J]. 中国药房,2021,32(18):2294-2299.
[2] 刘晶晶,罗洋冲,田腊梅. 新型分子靶向药物:恩曲替尼[J].

中国新药与临床杂志,2020,39(10):590-595.

[3] 陈本川. 广谱靶向抗癌新药——恩曲替尼(entrectinib)[J]. 医药导报,2020,39(4):581-590.
[4] NI JQ, TANG XR, CHEN L. Medication overdose data analysis: a review of medication error reports in the FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. BMC Pharmacology and Toxicology, 2023, 24(1):41.
[5] JACOB AT, KUMAR AH, HALIVANA G, et al. Bioinformatics – guided Disproportionality Analysis of Sevoflurane – Induced Nephrogenic Diabetes Insipidus Using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database [J/OL]. Br J Clin Pharmacol (2023 – 08 – 03) [2024 – 03 – 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37536932/>.
[6] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections [J]. British Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 87(11):4421-4431.
[7] 冉丽,张艳秋,张莹. 基于FAERS数据库的达雷妥尤单抗相关不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志,2023, 21(5):70-75.
[8] 江静,侯永芳,刘秀娟,等. 不同信号检测方法在我国药品不良反应自发呈报系统中的应用[J]. 中国药物警戒, 2010,7(3):154-155.
[9] 李莉,杨卓,蔡江晖,等. 基于FAERS数据库的贝利尤单抗ADE风险信号挖掘[J]. 中国药房,2021,32(24):3024-3030.
[10] 杨静,杨瑶,吴斌,等. 基于FAERS的抗体药物偶联物相关周围神经病类事件数据挖掘研究[J]. 医药导报, 2022,41(7):958-963.
[11] PARROTT N, STILL HART C, LINDENBERG M, et al. Physiologically Based Absorption Modelling to Explore the Impact of Food and Gastric pH Changes on the Pharmacokinetics of Entrectinib [J]. The AAPS Journal, 2020, 22(4):78.
[12] MENESES – LORENTE G, GUERINI E, MERCIER F, et al. Entrectinib dose confirmation in pediatric oncology patients: pharmacokinetic considerations [J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2023, 91(3):239-246.
[13] MORIYAMA E, NAGASU S, TANAKA T, et al. Case Report: A case of complete response to entrectinib in NTRK fusion gene – positive parotid gland cancer [J]. Frontiers in Oncology, 2023, 13:1247435.
[14] 蒙龙,刘箫. 基于美国FDA不良事件数据库的注射用紫杉醇(白蛋白结合型)不良反应信号挖掘[J]. 中国药房, 2021,32(3):328-333.
[15] ALOMAR M, TAWFIQ AM, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: Current status, challenges and the future [J]. Therapeutic Advances in Drug Safety, 2020, 11:1-11.
(收稿日期:2023-08-29;修回日期:2024-03-27)