

中图分类号: R969.4; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)21-0115-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.21.028



基于 FAERS 的阿基仑赛药品不良事件信号挖掘*

姚 婧, 李 娜[△], 花慧莲

(南京医科大学附属泰州人民医院, 江苏 泰州 225300)

摘要:目的 为阿基仑赛的临床安全用药提供参考。方法 收集美国食品和药物管理局不良事件报告系统中 2017 年第 4 季度至 2023 年第 2 季度有关阿基仑赛的药品不良事件(ADE)报告,采用《国际医学用语词典(26.0 版)》(MedDRA 26.0)中的首选语(PT)对检索到的药品不良反应(ADR)进行描述,采用系统器官分类(SOC)进行分类,采用报告比值比法、英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法、贝叶斯可信区间递进神经网络法、多项伽马-泊松分布缩减法进行数据挖掘。结果 共检索到以阿基仑赛为首要怀疑药物的 ADE 报告 4 502 份,涉及患者 4 502 例。其中,男女性别比为 1.56:1,报告者主要为医师(35.70%)和其他医疗专业人员(31.32%),好发于 18~64 岁人群(42.60%),上报国家主要为美国(71.37%),严重 ADE 主要为住院(25.21%)和死亡(15.05%)。获得 137 个阳性 PT,涉及 15 个 SOC,共发生 9 424 例次 ADR,主要分布于神经系统(29.54%)和免疫系统(27.45%)。ADE 信号中,报告例次数排名前 5 的 PT 分别为细胞因子释放综合征(CRS)、神经毒性、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、发热和低血压;信号强度排名前 5 的 PT 分别为 CAR-T 相关性脑病综合征、肉瘤样间皮瘤、细胞因子增高、ICANS 和 CRS;肉瘤样间皮瘤、泌尿生殖道肿瘤、N 末端脑利钠肽激素原增加、骨髓异常增生综合征、失禁、小肠穿孔、腹腔积气、骨髓功能衰竭、皮肤鳞状细胞癌、急性髓系白血病、血容量过多、肾小管坏死等 ADR 均未在药品说明书中记载。结论 阿基仑赛 ADE 信号涉及较广,临床尤其应注意 CRS、神经毒性、感染、心血管等相关 ADR 的监测。
关键词:阿基仑赛;药品不良事件;信号挖掘;药物警戒

Signal Mining of Adverse Drug Events of Axicabtagene Ciloleucel Based on FAERS

YAO Jing, Li Na, HUA Huilian

(The Affiliated Taizhou People's Hospital of Nanjing Medical University, Taizhou, Jiangsu, China 225300)

Abstract: Objective To provide a reference for the safe use of axicabtagene ciloleucel in the clinic. **Methods** The adverse drug event (ADE) reports related to axicabtagene ciloleucel from the fourth quarter of 2017 to the second quarter of 2023 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched. The preferred terms (PTs) in the

* 基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金[H202025];北京医学奖励基金会课题[YXJL-2020-0276-0009];江苏省泰州市人民医院院级教学研究课题[JX-4-202329]。

第一作者:姚婧,女,硕士,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)yyaojing@yeah.net。

[△]通信作者:李娜,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)linana_2055@163.com。

- [14] FDA. CARVYKTI Product Information [EB/OL]. (2024-06-12)[2024-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/carvykti>.
- [15] ZHAO W, LIU J, WANG B, et al. A phase 1, open-label study of LCAR-B38M, a chimeric antigen receptor T cell therapy directed against B cell maturation antigen, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Journal of Hematology & Oncology, 2018, 11(1):1-8.
- [16] FDA. ABECMA Product Information [EB/OL]. (2024-06-12)[2024-07-10]. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abecma-idecabtagene-vicleucel>.
- [17] MUNSHI NC, ANDERSON LD, SHAH N, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma [J]. New England Journal of Medicine, 2021, 384(8):705-716.
- [18] 刘一帆,刘碧若,靖 或. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法治疗中枢系统血液恶性肿瘤的研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2024, 37(7):524-528.
- [19] HAY KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19 chimeric antigen receptor-modified (CAR-) T cell therapy [J]. British Journal of Haematology, 2018, 183(3):364-374.
- [20] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Management of Immunotherapy-Related Toxicities (Version 1.2024) [EB/OL]. [2024-10-17]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1486>.
- [21] GHILARDI G, FRAIETTA JA, GERSON JN, et al. T cell lymphoma and secondary primary malignancy risk after commercial CAR T cell therapy [J]. Nature medicine, 2024, 30(4):984-989.
- [22] VERDUN N, MARKS P. Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy [J]. The New England Journal of Medicine, 2024, 390(7):584-586.
- [23] 吕 楠,冯柯臻,岳宝森,等. 基于 FAERS 的芦可替尼药品不良事件信号挖掘 [J]. 中国药业, 2024, 33(15):113-118.

(收稿日期:2024-08-08;修回日期:2024-10-17)

MedDRA 26.0 were used to describe the retrieved adverse drug reactions (ADRs), and the System Organ Classification (SOC) was used to classify the ADRs. The Reporting Odds Ratio (ROR), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN) and Multi - Item Gamma - Passion Shrinker (MGPS) methods were performed to mine signals. **Results** A total of 4 502 ADE reports - related to axicabtagene ciloleucel as the primary suspected drug were searched, involving 4 502 patients. Among them, the male - to - female ratio was 1.56 : 1, with physicians (35.70%) and other healthcare professionals (31.32%) being the predominant reporters. The affected population was primarily aged 18 to 64 years (42.60%), with the United States of American accounting for the majority of reports (71.37%). Serious ADEs mainly included hospitalizations (25.21%) and deaths (15.05%). A total of 137 positive PTs were identified, involving 15 SOCs, with 9 424 occurrences of ADRs, mainly distributed within the nervous system (29.54%) and immune system (27.45%). Among the ADE signals, the five most reported PTs were cytokine release syndrome (CRS), neurotoxicity, immune effector cell - associated neurotoxicity syndrome (ICANS), fever, and hypotension; the five most prominent PTs by signal strength were CAR - T - related encephalopathy syndrome, sarcomatoid mesothelioma, cytokine elevation, ICANS, and CRS. ADRs such as sarcomatoid mesothelioma, urogenital tumors, elevated *N* - terminal pro - B - type natriuretic peptide, myelodysplastic syndrome, incontinence, small bowel perforation, pneumoperitoneum, bone marrow failure, squamous cell carcinoma of the skin, acute myeloid leukemia, hypervolemia, and tubular necrosis were not listed in the drug instructions. **Conclusion** The ADE signals - related to axicabtagene ciloleucel are extensive, and clinical attention should be paid to the monitoring of ADRs related to CRS, neurotoxicity, infection, cardiovascular disease, etc.

Key words: axicabtagene ciloleucel; adverse drug events; signal mining; pharmacovigilance

嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法是指通过基因修饰技术,将带有特异性抗原识别结构域及T淋巴细胞激活信号的遗传物质转入T淋巴细胞,使T淋巴细胞直接与肿瘤表面的特异性抗原结合,从而实现精准靶向治疗^[1-2]。CAR-T疗法作为一种新型细胞免疫疗法,治疗血液系统恶性肿瘤的成效显著。阿基仑赛注射液是一种CD19特异性CAR-T,主要用于接受2种或多种全身治疗后复发或难治性大B细胞淋巴瘤的成年患者,于2017年10月被美国食品和药物管理局(FDA)批准上市^[3-4]。2021年6月,阿基仑赛在我国上市,成为我国首个批准上市的细胞治疗类产品。但CAR-T药物可引发独特的药品不良反应(ADR),包括细胞因子释放综合征(CRS)、免疫效应细胞相关神经毒性综合征(ICANS)、骨髓抑制等^[5],并有潜在的致死性,故及时识别并干预ADR是临床治疗取得成功的关键。在真实世界中,阿基仑赛上市后的安全性监测数据越来越多,接受治疗的患者群体明显更大,且异质性更大。本研究中通过分析FDA不良事件报告系统(FAERS)中的自发报告,评价阿基仑赛上市后的安全性,并确定其潜在临床相关新药品不良事件(ADE)信号提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集FAERS中2017年第4季度至2023年第2季度的美国信息互换标准代码数据包,并导入SAS 9.4软件。共获得10 035 884份报告,数据清洗后得到8 598 287份有效报告。以“axicabtagene ciloleucel”“Yescarta”“axi - cel”“KTE - C19”等为关键词进行检索,共获得4 502份以阿基仑赛为首要怀疑药物(PS)的ADE报告。

1.2 数据处理

采用国际医学科学组织理事会《国际医学用语词典(26.0版)》(MedDRA 26.0)中的首选语(PT)对检索到的ADR进行描述,采用系统器官分类(SOC)进行分类。

1.3 数据分析

为降低单一算法导致的结果偏倚,本研究中基于不平衡性分析和贝叶斯分析,采用报告比值比(ROR)法、英国药品和保健品管理局(MHRA)综合标准法、贝叶斯可信区间递进神经网络(BCPNN)法、多项伽马 - 泊松分布收缩(MGPS)法4种算法识别阿基仑赛的潜在ADE信号,若4种算法的结果同时满足则为阳性信号。所有算法均基于比例失衡法四格表(表1),计算公式与判断标准见表2^[6-8]。

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报告数	其他ADE报告数	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>

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到以阿基仑赛为PS的ADE报告4 502份,涉及患者4 502例。其中,男女性别比为1.56:1;报告者主要为医师(35.70%)和其他医疗专业人员(31.32%);好发于18~64岁人群(42.60%);上报国家主要为美国(71.37%);共报告6 577例次结局事件,其中严重ADE 3 016例次,主要为住院(25.21%)和死亡(15.05%)。详见表3。

表 2 计算公式与判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and evaluation criteria

分析方法	计算公式	判断标准
ROR 法	$ROR = ad / bc$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	ROR 的 95%CI 下限 > 1 且 $a \geq 3$
MHRA 综合标准法	$PRR = [a / (a + b)] / [c / (c + d)]$ $\chi^2 = [(ad - bc)^2(a + b + c + d)] / [(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)]$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$
BCPNN 法	$IC = \log_2 a(a + b + c + d) / [(a + c)(a + b)]$ $IC_{0.25} = e^{\ln IC - 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$IC_{0.25} > 0$
MGPS 法	$EBGM = [a(a + b + c + d)] / [(a + c)(a + b)]$ $EBGM_{0.5} = e^{\ln EBG M - 1.64 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$EBGM_{0.5} > 2$

表 3 阿基仑赛 ADE 报告基本信息

Tab. 3 Basic information of the ADE reports - related to axicabtagene ciloleucel

项目	报告例数	构成比(%)	项目	报告例数	构成比(%)
性别			残疾	69	1.05
女	2 206	49.00	需要干预	19	0.29
男	1 414	31.41	其他	3 542	53.85
未知	882	19.59	报告		
年龄			2018 年	479	10.64
< 18 岁	5	0.11	2019 年	794	17.64
18~64 岁	1 918	42.60	2020 年	881	19.57
≥ 65 岁	1 211	26.90	2021 年	712	15.82
未知	1 368	30.39	2022 年	918	20.39
报告者			2023 年	718	15.95
医师	1 607	35.70	(第 2 季度)		
其他医疗专业人员	1 410	31.32	报告		
其他	638	14.17	美国	3 213	71.37
患者	295	6.55	国家		
药师	247	5.49	法国	214	4.75
未知	305	6.77	西班牙	194	4.31
结局*			德国	166	3.69
住院	1 658	25.21	意大利	158	3.51
死亡	990	15.05	其他	557	12.37
威胁生命	299	4.55			

注:*指一例患者可能发生多个结局事件,故总结局事件数超过患者例数。

Note:* refers to the possibility of multiple outcome events occurring in one patient, therefore the total number of outcome events exceeds the number of patients.

2.2 ADE 信号涉及 SOC

4 502 份 ADE 报告中,共报告了 16 169 例次 ADE,涉及 1 456 个 PT。采用 4 种方法筛选后剔除无关信号,最终获得 137 个阳性 PT,涉及 15 个 SOC,共发生 9 424 例次 ADR,主要分布于神经系统和免疫系统,详见表 4。ADE 信号中,肉瘤样间皮瘤、恶性泌尿生殖道瘤、泌尿生殖道肿瘤、N 末端脑利钠肽激素原增加、骨髓异常增生综合征、骨髓增殖性肿瘤、失禁、小肠穿孔、腹腔积气、骨髓功能衰竭、皮肤鳞状细胞癌、急性髓系白血病、血容量过

多、肾小管坏死等 ADR 中均未在药品说明书中记载。

2.3 ADE 信号强度

分别绘制阿基仑赛报告例次数排名前 50 及信号强度排名前 50 的 PT 信号强度图,详见图 1 和图 2。可见,阿基仑赛报告例次数排名前 5 的 PT 分别为 CRS、神经毒性、ICANS、发热和低血压;按信号强度进行排序,4 种算法的一致性均良好,信号强度排名前 5 的 PT 分别为 CAR - T 相关性脑病综合征、肉瘤样间皮瘤、细胞因子增高、ICANS、CRS。

3 讨论

3.1 新的潜在安全信号

本研究中发现了阿基仑赛药品说明书中未提及的 ADR,包括小肠穿孔、腹腔积气等胃肠道反应及失禁、肾小管坏死等肾脏及泌尿系统疾病。约 2% 的患者死于十二指肠溃疡和穿孔,这类患者胃肠道淋巴瘤的肿瘤溶解可能是造成此类 ADR 的部分原因^[9];CAR - T 输注与肾毒性有关,特别是 CRS 相关肾功能损伤^[10-11]。随着 CAR - T 并发症的早期识别和处理,急性肾功能损伤的发生率较低,严重程度较轻,多数患者 30 d 内能恢复肾功能^[12]。此外,阿基仑赛 ADE 报告中涉及良性、恶性及性质不明的肿瘤 SOC 报告数较多,未收录在药品说明书中,这类肿瘤可能与患者自身疾病进展有关,需在临床中加以鉴别。

3.2 药品说明书提及的 ADR

阿基仑赛药品说明书中记载发生率最高的 ADR 为 CRS、脑病和感染。CRS 是 CAR - T 与其靶细胞接触后 T 淋巴细胞激活导致的全身炎性反应,是注射 CD19 CAR - T 后最常见的 ADR,与血清中多种细胞因子水平的升高有关^[13],临床表现为发热、低氧血症、低血压、全身器官功能衰竭^[14],通常发生在治疗后的第 1 周内。临床试验结果显示,阿基仑赛总 CRS 发生率为 77%~92%,严重 CRS 发生率为 6%~16%^[5,15-17]。本研究中国 CRS 报道例次数最多(2 425 例次),与药品说明书和临床研究相符。

由表 4 可知,各类神经系统疾病涉及的 ADE 报告最多,主要表现为神经毒性、ICANS、脑病等。ICANS 指 CAR - T 疗法中发生的神经毒性,轻度表现为注意力下降、语言障碍和书写障碍,严重者可出现颅内压升高、脑水肿、癫痫、运动障碍、意识模糊甚至昏迷等^[18]。神经系统 ADE 可能发生在 CRS 的背景下,特别是头痛。CRS 引起的神经系统症状通常比 ICANS 更早发生,但缺乏后者更广泛的脑病和频繁的语言障碍^[19]。虽然病理生理学尚未完全了解,但 ICANS 被认为是源于 CD19 在一些神经元和血脑屏障内层上的表达。严重的 ICANS 可破坏血脑屏障,使 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞进入脑脊液和

表 4 阿基仑赛 ADE 信号的 SOC 分布 (n = 9 424)
Tab. 4 SOC distribution of ADE signals – related to axicabtagene ciloleucel (n = 9 424)

SOC	PT(ADE 报告数)	合计	构成比(%)
各类神经系统疾病	神经毒性(1 062), 免疫效应细胞相关性神经毒性综合征(769), 脑病(226), 失语(193), 震颤(169), CAR-T 相关性脑病综合征(114), 书写困难(53), 意识水平下降(37), 脑水肿(37), 神经系统病变(30), 癫痫持续状态(26), 神经病学症状(20), 中毒性脑病(9), 代谢性脑病(6), 语言障碍(5), 言语缓慢(5), 小脑梗死(5), 非感染性脑炎(5), 神经代偿失调(4), 意向性震颤(3), 脑干梗死(3), 辨距不良(3)	2 784	29.54
免疫系统疾病	细胞因子释放综合征(2 425), 嗜血细胞性淋巴瘤组织细胞增生症(62), 低丙种球蛋白血症(57), 细胞因子风暴(37), 细胞介导的免疫缺陷(6)	2 587	27.45
血液及淋巴系统疾病	中性粒细胞减少症(196), 全血细胞减少症(145), 发热性中性粒细胞减少症(99), 血小板减少症(95), 血细胞减少症(88), 骨髓功能衰竭(44), 凝血障碍(22), 弥散性血管内凝血(22), B 淋巴细胞再生障碍(19), 低纤维蛋白原血症(10), 低球蛋白血症(3)	743	7.88
全身性疾病及给药部位各种反应	发热(612), 多器官功能不全综合征(42), 体力减退(8), 高热(7)	669	7.10
各类检查	中性粒细胞计数降低(88), C 反应蛋白升高(79), 天门冬氨酸氨基转移酶升高(71), 淋巴细胞计数降低(57), 血清铁蛋白升高(49), 细胞因子增高(32), 氨基转移酶升高(28), 免疫球蛋白 G 降低(23), γ -谷氨酰转氨酶升高(23), 血碱性磷酸酶升高(21), N 末端脑利钠肽激素原增加(19), 血纤维蛋白原降低(18), 丙氨酸氨基转移酶(ALT)异常(18), 血乳酸脱氢酶升高(16), 血培养阳性(6), 梭菌检测阳性(6), 免疫球蛋白减少(6), B 淋巴细胞计数降低(6), 脑电图异常(5), 降钙素原增高(5), CD ₄ 淋巴细胞降低(5), ALT 升高(4), T 淋巴细胞计数降低(4), 球蛋白降低(3), 尿培养阳性(3), 白细胞介素水平升高(3)	598	6.35
精神病类	意识模糊状态(219), 精神状态改变(67), 定向力障碍(66), 激越(62), 谵妄(39), 思想迟钝(15), 倦怠(7), 交流障碍(6)	481	5.10
血管与淋巴管类疾病	低血压(298), 休克(19)	317	3.36
感染及侵袭类疾病	感染性休克(56), 菌血症(28), 难辨梭状芽胞杆菌结肠炎(18), 进行性多灶性脑白质病(17), 全身性念珠菌病(15), 巨细胞病毒感染再激活(14), 细菌性肺炎(13), 曲霉菌感染(13), 埃希菌感染(13), 支气管肺炎(12), 人疱疹病毒 6 型肺炎(10), 全身真菌病(10), 真菌性肺炎(9), 真菌血症(8), 巨细胞病毒血症(8), 肠球菌感染(8), 假单胞菌血症(6), 副流感病毒感染(6), BK 病毒感染(6), 埃希菌血症(5), 尿路肠球菌感染(4), 假单胞菌性脓毒症(4), 假单胞菌肺炎(4), 脊髓炎(4), 急性 COVID-19 后综合征(4), 肠球菌血症(4), 肠杆菌感染(4), 肺炎球菌性脓毒症(3)	306	3.25
代谢及营养类疾病	低白蛋白血症(72), 低钾血症(52), 低磷血症(37), 低钙血症(29), 低镁血症(27), 肿瘤溶解综合征(13), 营养不良(11), 低蛋白血症(10), 血容量过多(7)	258	2.74
心脏器官疾病	心动过速(144), 心肾综合征(27), 窦性心动过速(18), 心肌病(17), 室性心动过速(15), 室上性心动过速(11), 无脉性电活动(10)	242	2.57
呼吸系统、胸及纵隔疾病	缺氧(126), 胸腔积液(62), 呼吸急促(32)	220	2.33
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	骨髓异常增生综合征(91), 急性髓系白血病(27), 皮肤鳞状细胞癌(12), 骨髓增殖性肿瘤(5), 肉瘤样间皮瘤(4), 泌尿生殖道肿瘤(4), 恶性泌尿生殖道肿瘤(4)	147	1.56
肾脏及泌尿系统疾病	失禁(32), 肾小管坏死(14)	46	0.49
肝胆系统疾病	高胆红素血症(17)	17	0.18
胃肠道系统疾病	小肠穿孔(5), 腹腔积气(4)	9	0.10

注: *指药品说明书中未提及的 ADR。图 1 和图 2 同。

Note: * refers to ADRs not listed in the drug instructions (for Tab. 4 and Fig. 1 – 2).

中枢神经系统^[20]。CRS 和 ICANS 均可产生致命风险, 及时发现其早期症状并有效干预, 相关临床进展都是可逆的^[21]。针对可能出现的 CRS 和神经毒性, 美国移植和细胞治疗学会 (ASTCT) 制订了标准化分级的共识指南^[22], 美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南也发表了关于 CAR-T 毒性管理的建议, 包括 CRS、噬血细胞淋巴瘤组织细胞增多症/巨噬细胞活化综合征和神经毒性^[19]。

感染也是 CAR-T 疗法常见并发症^[23]。在已批准的药物注册临床试验中, 接受 CAR-T 疗法患者的感染发生率达 70%。血液肿瘤的系统性侵犯, 多线化学治疗, CAR-T 回输前的淋巴耗竭化学治疗方案, CRS, 托珠单抗和糖皮质激素的使用, 治疗相关的血液毒

性, B 淋巴细胞缺乏和低免疫球蛋白血症, 都增加了感染的发生风险^[24]。

心血管相关毒性是阿基仑赛的重要 ADR, 主要表现为心动过速、心肾综合征、QT 间期延长、低血压、心脏病、心脏骤停等。目前, CAR-T 疗法引起心脏毒性可能的发生机制包括 CRS、脱靶效应、交叉免疫反应、肿瘤溶解综合征、T 淋巴细胞受体错配、毒物代谢产物和其他特殊机制^[25]。但 CAR-T 疗法后出现的心脏毒性到底是其对心脏的直接损害还是间接毒性目前未知。

3.3 方法评价

本研究中挖掘并分析了 FAERS 中阿基仑赛的相关 ADE 信号, 探讨了与阿基仑赛相关的神经毒性、CRS 等 ADR, 发现阿基仑赛 ADE 信号涉及较广, 临床尤其

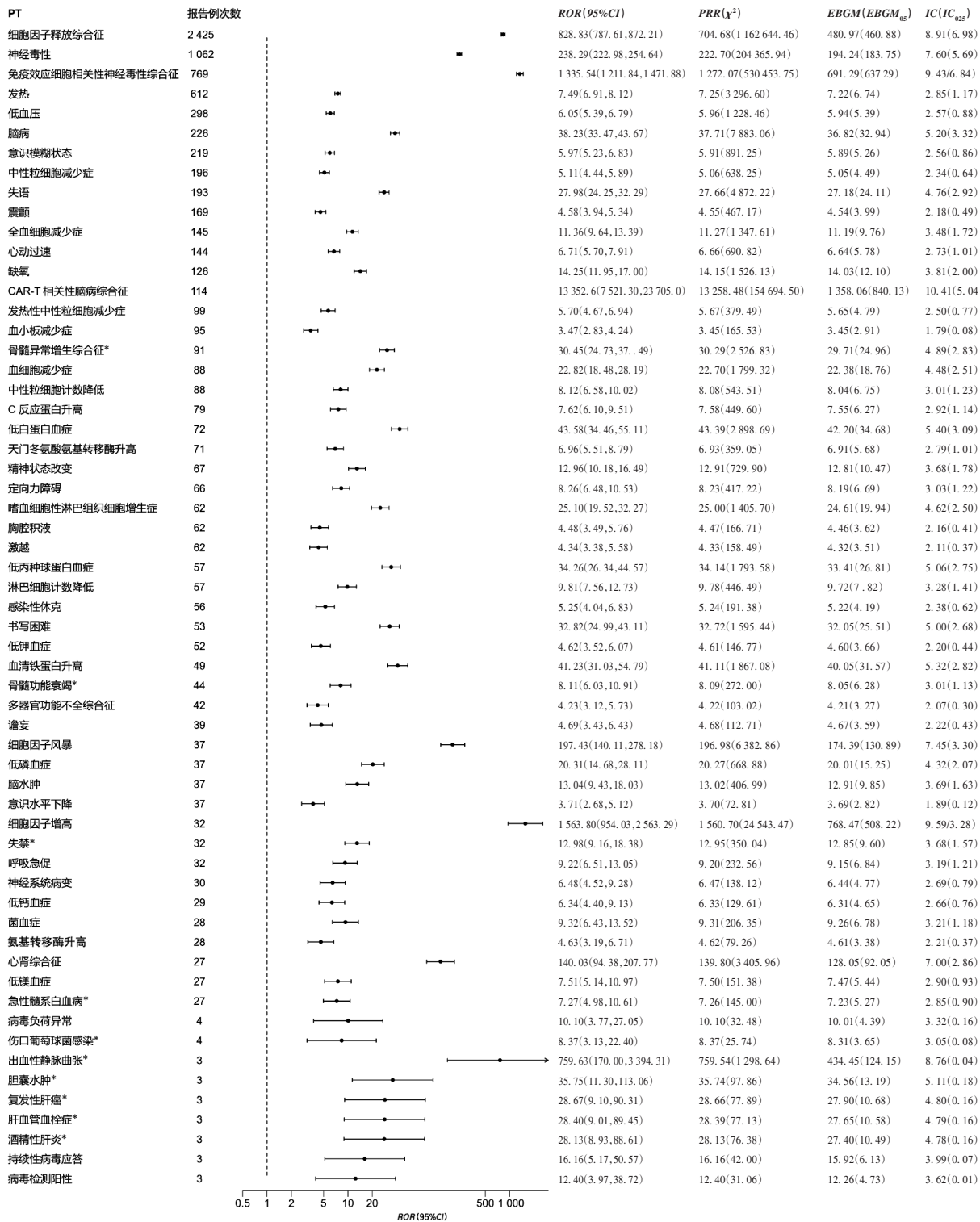


图 1 阿基仑赛 ADE 报告例次数排名前 50 的 PT

Fig.1 Top 50 PTs in terms of the number of ADE reports – related to axicabtagene ciloleucel

应注意 CRS、神经毒性、感染、心血管等相关 ADR 的监测,可为临床安全用药提供参考。但 FAERS 是自发呈报系统,由于其自身的局限性,存在漏报、重报、病例信息不完整等现象,缺乏潜在的疾病和伴随的药物治疗信息,可能会影响其结果。尽管 FAERS 在药物警戒研究中存在一定局限性,但可为阿基仑赛进一步的临床研究

提供参考。

参考文献

[1] LORENTZEN CL, STRATEN PT. CD19 – Chimeric Antigen Receptor T Cells for Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Acute Lymphoblastic Leukaemia [J]. Scand J Immunol, 2015,82(4):307 – 319.

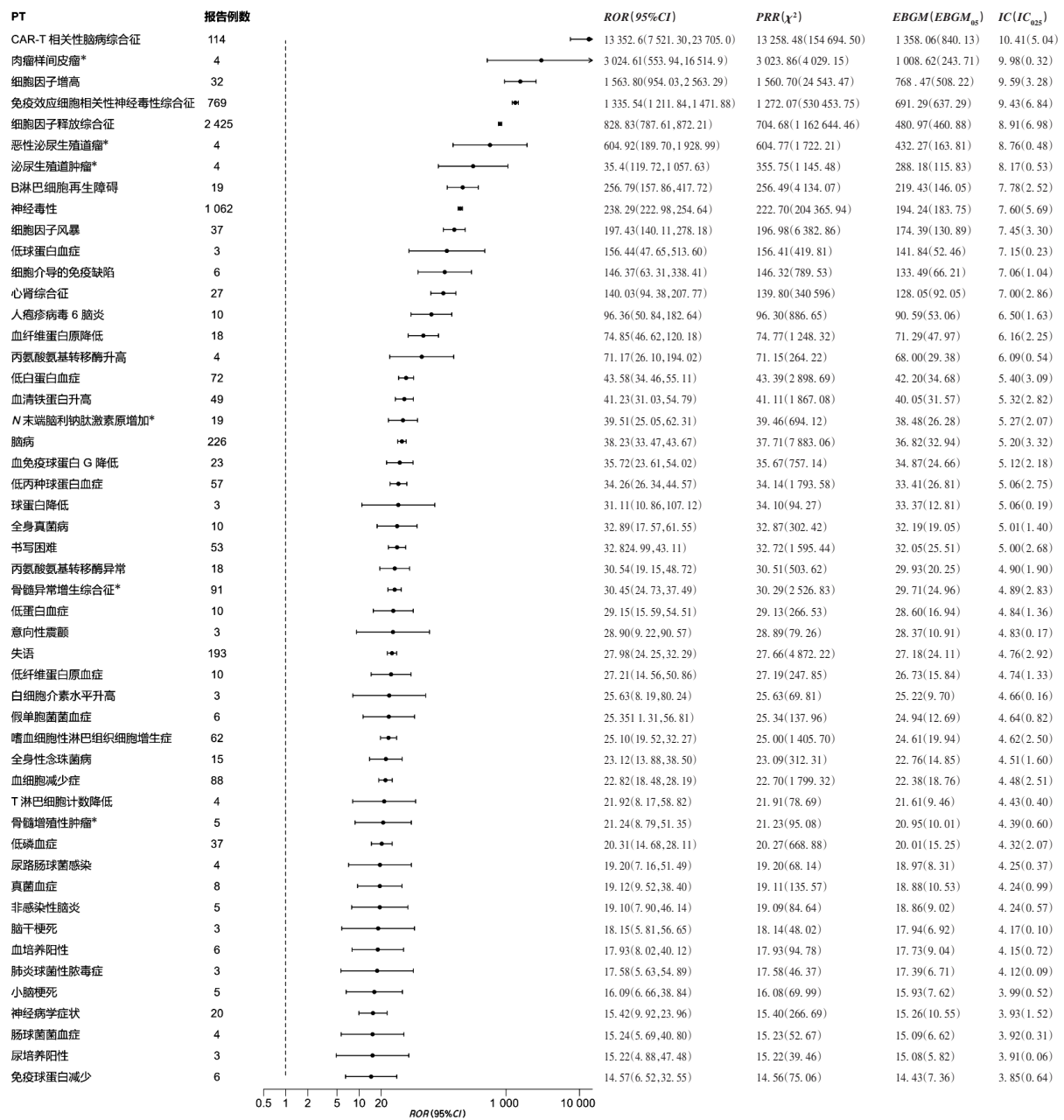


图2 阿基仑赛ADE报告信号强度排名前50的PT

Fig. 2 Top 50 PTs in terms of the signal strength of ADE reports – related to axicabtagene ciloleucel

[2] 肖 萌,史渊源. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗的现状与展望[J]. 生物化学与生物物理进展,2023,50(5):953 – 961.

[3] BACHY E, LE GOUILL S, DI BLASI R, et al. A real – world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma[J]. Nat Med,2022,28(10):2145 – 2154.

[4] 佚名. 国家药监局批准阿基仑赛注射液上市[J]. 上海医药,2021,42(13):54.

[5] NEELAPU SS, LOCKE FL, BARTLETT NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T – Cell Therapy in Refractory Large B – Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med,2017,377(26):2531 – 2544.

[6] HU Y, GONG J, ZHANG L, et al. Colitis following the use of immune checkpoint inhibitors: A real – world analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. Int Immunopharmacol,2020,84:106601.

[7] 周 洁,张晋萍,汪思亮,等. 基于 FAERS 数据库维奈克拉不良事件信号挖掘[J]. 中国医院药学杂志,2023,43(23):2675 – 2679.

[8] 蔡 乐,张 婧,伏 安,等. 基于 FDA 不良事件报告系统数据库的奥马环素不良事件信号挖掘[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(7):65 – 70.

[9] CORDEIRO A, BEZERRA ED, HIRAYAMA AV, et al. Late Events after Treatment with CD19 – Targeted Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant,