

中图分类号: R95; R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)15-0112-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.15.022



基于 FAERS 的替沙仑赛不良事件信号挖掘*

苏智阳¹, 张震坡², 陈文戈³, 宿凌^{2△}

(1. 福建省厦门市产品技术审评与审核查验中心, 福建 厦门 361000; 2. 暨南大学药学院, 广东 广州 511443; 3. 广东工业大学机电工程学院, 广东 广州 510006)

摘要:目的 促进替沙仑赛的临床安全用药。方法 检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中2017年第3季度至2023年第4季度以替沙仑赛为首要怀疑药物(PS)的药品不良事件(ADE)报告,采用国际医学用语词典(MedDRA)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(ROR)法和信息成分(IC)法进行信号挖掘。结果 共纳入2 734份以替沙仑赛为PS的ADE报告,涉及患者2 734例。其中,男女性别比为1.53:1,好发于65岁以下人群(48.39%),上报国家主要为美国(66.57%),结局主要为死亡(19.26%)和住院(22.34%)。共挖掘出276个阳性信号,涉及20个SOC,主要分布于各类检查(81个PT)和感染及侵袭类疾病(45个PT)。ADE报告数排名前5的PT分别为细胞因子释放综合征(1 159例)、发热(808例)、低血压(332例)、神经毒性(311例)、血小板计数降低(262例);信号强度排名前5的PT分别为细胞因子释放综合征($IC_{025} = 7.46$),免疫效应细胞相关性神经毒性综合征($IC_{025} = 6.59$),低丙种球蛋白血症($IC_{025} = 6.19$),神经毒性($IC_{025} = 5.54$),淋巴细胞计数降低($IC_{025} = 5.17$);红细胞比容降低(195例)、C反应蛋白升高(70例)、定向力障碍(37例)、骨髓功能衰竭(36例)、B淋巴细胞计数异常(33例)等ADR在药品说明书中均未提及。结论 替沙仑赛的安全信号较广泛,临床需特别关注细胞因子释放综合征等潜在ADR,并加强监测。

关键词: 替沙仑赛; 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; 信息成分法

*基金项目: 福建省自然科学基金[2024J01505]。

第一作者: 苏智阳,男,大学本科,副主任药师,研究方向为药品安全监测评价,(电子信箱)958259933@qq.com。

△通信作者: 宿凌,女,博士,副教授,研究方向为药事管理学与药物警戒,(电子信箱)38105596@163.com。

- 的通知(卫医政发[2008]71号)[J]. 中华人民共和国卫生部公报,2009(2):64-65.
- [4] 北京协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心. 疾病和有关健康问题的国际统计分类(ICD-10)[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:1-70.
- [5] GB/T 16751.1-2023, 中医临床诊疗术语 第1部分:疾病[S].
- [6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告[EB/OL]. (2018-12-21)[2024-05-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20181221172901438.html>.
- [7] 李敏,谢雁鸣,章轶立,等. 基于巢氏病例对照研究丹参川芎嗪注射液疑似过敏反应的影响因素分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(12):1707-1709.
- [8] LIAO ZQ, CAI L, LIU C, et al. Nomogram for predicting the risk of preterm delivery after IVF / ICSI treatment: an analysis of 11 513 singleton births[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14:1065291.
- [9] 李潇潇,殷杰,朱昊如,等. 痰热清注射液在真实世界中的中医临床用药模式分析[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(23):2412-2416.
- [10] 石绍顺,张会宗,于雪峰,等. 466例痰热清注射液安全性医院集中监测研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(10):2438-2440.
- [11] 王亮,陶玉龙,陈万生. 痰热清注射液化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药,2020,51(12):3318-3328.
- [12] 李中浩. 痰热清注射液对脑梗死后 apelin 信号通路及细胞凋亡和自噬的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2022.
- [13] 汪成琼,胡小艳,田应彪,等. 痰热清注射液治疗癌性发热有效性及安全性的系统评价[J]. 中国中医急症,2015,24(10):1720-1724.
- [14] 杜新芝,宋文菊,郭上玮. 痰热清联合下肢动脉腔内球囊扩张术对糖尿病足的疗效观察[J]. 河北医药,2022,44(4):524-527.
- [15] 廖宝生. 药学干预对降低中药注射剂超说明书用药的效果[J]. 中国中医药现代远程教育,2024,22(2):82-84.
- [16] 杨万枝. 基于属性层次模型的痰热清注射液用药合理性评价[J]. 中国新药与临床杂志,2024,43(1):70-74.
- [17] 郭琳琳. 痰热清注射液不良反应的文献分析[J]. 河南医学研究,2023,32(11):1943-1948.
- [18] ZHUANG W, FAN ZC, CHU YQ, et al. Chinese patent medicines in the treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:1066.
- [19] 张雷. 痰热清注射液致过敏性休克影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 中成药,2019,41(2):472-474.
- [20] 付常宽,刘岷,王连心,等. 中药注射剂临床应用药物警戒指南[J]. 中国中药杂志,2024,49(16):4279-4284.
- [21] 刘文清,王玥,杜守颖,等. 不溶性微粒引发中药注射剂不良反应的原因及分析[J]. 药物评价研究,2019,42(3):575-578.

(收稿日期:2024-06-14;修回日期:2025-03-28)

Mining of Adverse Event Signals of Tisagenlecleucel Based on FAERS

SU Zhiyang¹, ZHANG Zhenpo², CHEN Wenge³, SU Ling²

(1. Xiamen Product Technical Review and Inspection Center, Xiamen, Fujian, China 361000; 2. School of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou, Guangdong, China 511443; 3. Electronic Manufacturing Technology and Equipment, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong, China 510006)

Abstract: Objective To promote the clinical safety of tisagenlecleucel. **Methods** With tisagenlecleucel as the primary suspected drug (PS), the adverse drug events (ADE) reports in the U. S. Food and Drug Administration (FDA) Adverse Event Reporting System (FAERS) were searched from the third quarter of 2017 to the fourth quarter of 2023. The preferred term (PT) in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) was used to describe the retrieved drug adverse reactions (ADRs), The System Organ Classification (SOC) was used to classify the ADRs, and the Reporting Odds Ratio (ROR) and Information Component (IC) methods were used to perform signal mining. **Results** A total of 2 734 ADE reports with tisagenlecleucel as PS were included, involving 2 734 patients. Among them, the male to female ratio was 1.53:1, which was more common in patients < 65 years old (48.39%), and the reporting country was mainly the United States of American (66.57%), and the main outcomes were death (19.26%) and hospitalization (22.34%). A total of 276 positive signals were identified, involving 20 SOCs, mainly distributed in various examinations (81 PTs) and infectious and contagious diseases (45 PTs). The top five PTs in terms of the number of ADE reports were cytokine release syndrome (1 159 cases), fever (808 cases), hypotension (332 cases), neurotoxicity (311 cases), and decreased platelet count (262 cases). The top five PTs in terms of signal strength were cytokine release syndrome ($IC_{025} = 7.46$), immune effector cell - associated neurotoxicity syndrome ($IC_{025} = 6.59$), hypogammaglobulinemia ($IC_{025} = 6.19$), neurotoxicity ($IC_{025} = 5.54$), and decreased lymphocyte count ($IC_{025} = 5.17$). ADRs such as decreased hematocrit (195 cases), increased C - reactive protein (70 cases), disorientation (37 cases), bone marrow failure (36 cases), abnormal B lymphocyte count (33 cases) were not mentioned in the drug package insert. **Conclusion** The safety signals of tisagenlecleucel are relatively broad, and clinical attention should be paid to potential ADRs such as cytokine release syndrome, and monitoring should be strengthened.

Key words: tisagenlecleucel; FAERS; adverse drug events; signal mining; Reporting Odds Ratio; Information Component

嵌合抗原受体T(CAR-T)细胞疗法是一种肿瘤过继细胞免疫治疗方法,通过基因工程修饰T淋巴细胞,使其表达人类嵌合抗原受体,以非主要组织相容性复合体(MHC)限制的方式识别并杀伤肿瘤细胞^[1]。其中,CD19 CAR-T细胞疗法在临床应用中表现出了卓越的靶向性、杀伤性和持久性,特别是在血液肿瘤的治疗中取得了显著的临床疗效^[2-3]。替沙仑赛为全球首个获批的CD19 CAR-T药物,用于治疗25岁以下复发/难治性B淋巴瘤母细胞白血病(r/r B-ALL)、复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤(r/r DLBCL)、复发/难治性滤泡细胞淋巴瘤患者^[4-5]。我国药物临床试验登记与信息公示平台提供的数据显示,替沙仑赛在成人复发性或难治性侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者中的Ⅲ期临床试验已获默示许可。尽管替沙仑赛在治疗血液肿瘤方面取得了显著突破,但在多项临床试验中,其药品不良反应(ADR)频繁出现,其中最常见(>20%)的包括细胞因子释放综合征(CRS)、低丙种球蛋白血症、不明原因感染、发热、食欲减退等^[6]。因此,早期识别、及时干预这些ADR,避免因ADR而降低疗效是治疗的关键。但由于临床试验数据样本量较小、入组标准严格、随访时间较短,可能无法全面地反映替沙仑赛在真实世界中的安全性表现。此外,替沙仑赛在中国仍处于Ⅲ期临床试验阶段,关于其ADR的研究尚显不足。美国食品和药物管理局(FDA)不良事件报告系统(FAERS)收集了来自全球卫生专业人员、患者及药品制造商的药品不良事件(ADE)

报告,涵盖了提交给FDA的不良事件、用药错误报告、因产品质量问题导致的不良事件投诉等,所有数据均为公开可访问^[7]。故本研究中挖掘了FAERS中替沙仑赛相关的安全信号,为其临床安全使用提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

根据替沙仑赛的上市时间,提取FAERS中2017年第3季度至2023年第4季度的数据。通过检索MICROMEDX(<https://www.merative.com/demos/micromedex>)、FDA(<https://www.fda.gov/>)、Drugs.com(<https://www.drugs.com>)数据库,以药品的通用名“Tisagenlecleucel”和商品名“Kymriah”为检索词,并将报告角色代码(role_code)设为首要怀疑药物(PS),筛选出与替沙仑赛相关的ADE报告。

1.2 数据处理

FAERS为自发呈报系统,存在重复报告。若多个报告具有相同的CASE ID,则选择最新的FDA_DT;若CASE ID和FDA_DT完全相同,则选择较高的PRIMARY_ID,以确保数据的唯一性与准确性^[7]。对于具有相同性别、年龄、国家、事件发生日期、ADR、适应证等字段的报告,依据FAERS用户说明^[7],判定为重复报告,并予以剔除。本研究中采用国际医学科学组织理事会国际医学用语词典(MedDRA)中的首选语(PT)和系统器官分类(SOC)对相关ADE进行分类和描述。

1.3 信号挖掘

比例失衡法是目前广泛应用的 ADE 信号检测方法,用于识别目标药物与潜在 ADE 间的关联,评估特定 ADE 与特定药物间可能的关联^[8]。本研究中基于比例失衡法的核心原理和优缺点^[9-10],选择报告比值比(ROR)法和信息成分(IC)法进行信号挖掘。基于比例失衡法四格表(表1)计算 ROR 值和 IC₀₂₅ 值,计算公式与判断标准见表2。若同时满足上述2种信号检测标准,则认为该 ADE 信号为阳性。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Four grid table of proportional imbalance 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>

表2 计算公式与判断标准

Tab. 2 Calculation formulas and judgment 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 $a \geq 3$
IC 法	$IC = \log_2[a(a + b + c + d)] / [(a + c)(a + b)]$ $IC_{025} = e^{\ln IC - 1.96 \sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	IC ₀₂₅ > 0

2 结果

2.1 ADE 报告基本信息

共检索到以替沙仑赛为 PS 的 ADE 报告 2 734 份,涉及患者 2 734 例。其中,男女性别比为 1.53:1;除去年龄未知的报告,好发于 65 岁以下人群(48.39%);上报国家主要为美国(66.57%);共报告 3 733 例次结局事件,主要为死亡(19.26%)和住院(22.34%)。详见表3。

表3 替沙仑赛 ADE 报告基本信息

Tab. 3 Basic information of ADE reports of tisagenlecleucel

项目	报告数(例)	占比(%)	项目	报告数(例)	占比(%)
性别			澳大利亚	128	4.68
女	856	31.31	法国	75	2.74
男	1 314	48.06	德国	70	2.56
未知	564	20.63	其他	511	18.69
年龄			结局* 死亡	719	19.26
<18 岁	614	22.46	残疾	43	1.15
18~<65 岁	709	25.93	住院	834	22.34
≥65 岁	451	16.50	危及生命	283	7.58
未知	960	35.11	其他	1 854	49.67
上报国家					
美国	1 820	66.57			
日本	130	4.75			

注:*指 1 例患者可能发生多个结局事件,故结局事件总例数超过患者例数。

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

2.2 ADE 信号涉及 SOC

排除与替沙仑赛本身无关(如产品包装、容器等问

题,或与输血、手术及医疗操作相关的事件)及与适应证本身有关的 ADE(如 DLBCL 等恶性肿瘤相关 PT),最终筛选出 276 个阳性信号。将得到的 PT 按 MedDRA 的 SOC 进行分类汇总,获得 20 个 SOC。风险信号数量排名前 5 的 SOC 分别为各类检查、感染及侵袭类疾病、各类神经系统疾病、血液及淋巴系统疾病、代谢及营养类疾病。详见表4。

表4 替沙仑赛 ADE 信号涉及 SOC 分布

Tab. 4 Distribution of SOC of ADE signals related to tisagenlecleucel

SOC	阳性信号数(个)	PT 报告数(份)	SOC	阳性信号数(个)	PT 报告数(份)
各类检查	81	2 331	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	7	121
感染及侵袭类疾病	45	506	眼器官疾病	6	27
各类神经系统疾病	28	1 022	精神病类	5	230
血液及淋巴系统疾病	19	803	各类损伤、中毒及操作并发症	5	127
代谢及营养类疾病	19	215	胃肠系统疾病	4	17
呼吸系统、胸及纵隔疾病	14	435	肾脏及泌尿系统疾病	3	16
全身性疾病及给药部位各种反应	8	1 008	皮肤及皮下组织类疾病	2	11
肝胆系统疾病	7	71	各种先天性家族性遗传性疾病	1	8
心脏器官疾病	7	183	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	1	4
血管与淋巴管类疾病	7	379			
免疫系统疾病	7	1 487			

2.3 ADE 信号涉及 PT

将筛选出的 PT 分别用 ROR 法和 IC 法进行计算,共识别出 276 个与替沙仑赛相关的 ADE 风险信号。按发生频次降序排列,报告例数排名前 5 的 ADE 信号依次为 CRS、发热、低血压、神经毒性、血小板计数降低。详见图1。ADE 按信号强度(IC₀₂₅)进行排序,排名前 5 的 PT 依次为 CRS、免疫效应细胞相关性神经毒性综合征、低丙种球蛋白血症、神经毒性、淋巴细胞计数降低。详见表5。

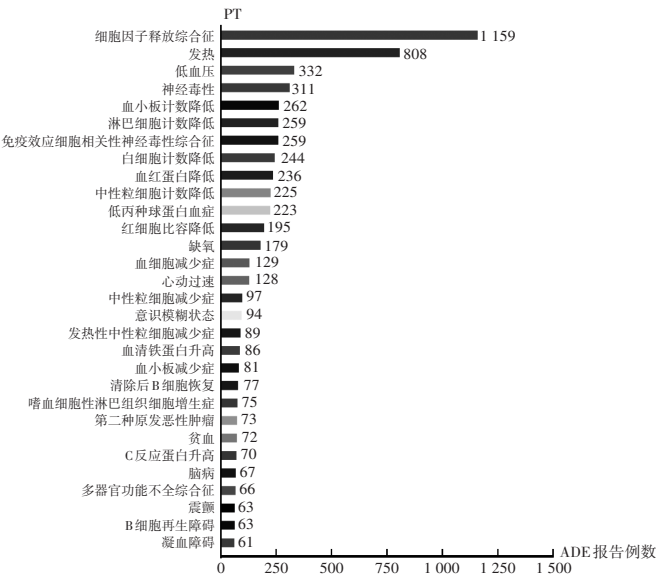


图1 替沙仑赛 ADE 报告数排名前 30 的 PT

Fig. 1 Top 30 PTs ranked by the number of ADE reports related to tisagenlecleucel

表 5 替沙仑赛 ADE 信号强度排名前 30 的 PT

Tab. 5 Top 30 PTs ranked by signal intensity of ADE reports related to tisagenlecleucel									
排序	PT	报告例数	IC ₀₂₅	ROR ₂₅	排序	PT	报告例数	IC ₀₂₅	ROR ₂₅
1	细胞因子释放综合征	1 159	7.46	270.16	16	原始血细胞计数增加	24	3.65	59.45
2	免疫效应细胞相关性神经毒性综合征	259	6.59	211.90	17	凝血障碍	61	3.49	14.71
3	低丙种球蛋白血症	223	6.19	134.94	18	肠球菌感染	29	3.27	17.89
4	神经毒性	311	5.54	59.56	19	发热	808	3.23	10.05
5	淋巴细胞计数降低	259	5.17	44.94	20	血红蛋白降低	236	3.15	9.44
6	红细胞压积降低	195	5.15	46.85	21	鼻病毒感染	26	3.1	15.78
7	血清铁蛋白升高	86	5	63.34	22	血小板计数降低	262	3.08	8.97
8	B 细胞再生障碍	63	4.74	1 054.56	23	脑病	67	3	9.40
9	血细胞减少症	129	4.54	30.41	24	活化部分凝血活酶时间延长	19	2.93	18.46
10	嗜血细胞性淋巴组织细胞增生症	75	4.18	26.28	25	肿瘤溶解综合征	34	2.91	10.61
11	中性粒细胞计数降低	225	4.12	19.48	26	血纤维蛋白原升高	14	2.91	67.94
12	缺氧	179	4.06	19.15	27	白细胞计数降低	244	2.89	7.82
13	第二种原发恶性肿瘤	73	4	22.28	28	呼吸急促	41	2.85	9.34
14	B 淋巴细胞计数异常	33	3.86	749.65	29	白细胞介素水平升高	13	2.79	63.86
15	血纤维蛋白原降低	24	3.7	73.13	30	病毒性鼻窦炎	13	2.77	158.44

表 6 替沙仑赛药品说明书中未提及 ADR

Tab. 6 ADRs not mentioned in the package insert of tisagenlecleucel									
排序	PT	报告例数	ROR ₂₅	IC ₀₂₅	排序	PT	报告例数	ROR ₂₅	IC ₀₂₅
1	红细胞比容降低	195	46.85	5.15	16	定向力障碍	37	3.62	1.70
2	B 淋巴细胞计数异常	33	749.65	3.86	17	细胞因子风暴	7	16.76	1.69
3	原始血细胞计数增加	24	59.45	3.65	18	肺不张	13	4.68	1.64
4	血纤维蛋白原升高	14	67.94	2.91	19	面部瘫痪	18	3.91	1.62
5	白细胞介素水平升高	13	63.86	2.79	20	血乳酸升高	11	4.93	1.59
6	低纤维蛋白原血症	13	22.16	2.58	21	刺激反应慢	7	11.15	1.58
7	骨髓增生异常综合征	29	7.07	2.43	22	先天性发育不全	8	6.47	1.50
8	C 反应蛋白升高	70	5.89	2.42	23	器官衰竭	8	6.39	1.50
9	书写困难	18	7.47	2.24	24	C 反应蛋白降低	6	12.56	1.42
10	骨髓功能衰竭	36	5.22	2.15	25	淋巴细胞增多症	7	7.04	1.41
11	心肾综合征	9	25.20	2.13	26	红细胞计数下降	26	2.45	1.16
12	下肢轻瘫	10	14.35	2.11	27	无脉性电活动	8	3.73	1.15
13	血白蛋白降低	14	6.06	1.91	28	全身性炎性反应综合征	7	4.03	1.10
14	二氧化碳减少	8	16.93	1.88	29	血钙降低	12	2.67	1.07
15	血氯化物升高	8	12.40	1.79	30	中性粒细胞计数升高	11	2.71	1.05

2.4 新的 ADR

与替沙仑赛药品说明书对比,排除与适应证重合的 PT 后,共筛选出 104 例新的 ADR,信号强度排名前 30 的 ADR 见表 6。

3 讨论

3.1 替沙仑赛 ADE 基本信息

2 734 份替沙仑赛相关 ADE 报告中,男女性别比为 1.53:1。目前,尚无研究明确探讨替沙仑赛的 ADE 是否存在性别特异性,但男性 ADE 报告更多的现象可能与性别差异在疾病发病率上的关联有关。在 2 项主要的替沙仑赛临床试验(ELARA 和 JULIET)中,男性患者分别

占 74% 和 77%,表明男性患者使用该药物的可能性较高,故其相关 ADE 的发生率也可能相应升高^[11-12]。此外,本研究中还发现,约 22.46% 的 ADE 报告涉及未成年患者,这可能与替沙仑赛可用于 25 岁以下 B-ALL 患者、临床试验纳入年龄低于 18 岁的患者相关^[13]。

3.2 药品说明书提及 ADR

本研究中联合 ROR 法和 IC 法对替沙仑赛的 ADE 报告进行了信号挖掘,共筛选出 276 个 PT,涉及 20 个 SOC。在频繁报告且信号较强的 SOC 中,多个 SOC 已在药品说明书和临床试验数据中有提及,包括各类检查、免疫系统疾病、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药

部位各种反应、血液及淋巴系统疾病、感染及侵染类疾病等,表明本研究结果具有较强的可信度^[6]。

本研究结果显示,CRS是最常见且信号最强的ADE。CRS与血清中多种细胞因子水平的升高相关,临床表现主要为发热和多器官功能障碍^[14-15]。接受替沙仑赛治疗的r/r B-ALL和r/r DLBCL患者中,约有75.5%的患者发生CRS,发生CRS的中位时间为治疗后第3天^[6,11],且CRS的发生时间与发热、中性粒细胞减少等ADE的发生时间一致。尽管几乎所有CRS均是可逆的,但CRS会延长患者的住院时间,导致患者转入重症监护病房,并可能需使用托珠单抗、皮质类固醇和其他支持措施进行干预^[16]。可见,CRS与替沙仑赛治疗间存在高度关联,且主要发生在输注后的早期。故在临床实践中应加强监测,尤其是在输注后的初期阶段,及时识别和干预可有效减少严重后果。

本研究结果显示,替沙仑赛报告例数较多与信号强度较强的ADE信号还有淋巴细胞计数降低、血细胞减少症、中性粒细胞计数降低等血液毒性ADR,与文献^[17-19]的研究结果一致。REJESKI等^[20]提出了CAR-T-HEMATOTOX模型,该模型纳入了血红蛋白、炎症指标等生物标志物,研究发现,较高的CAR-T-HEMATOTOX评分与患者发生粒细胞缺乏的风险相关。QURESHI等^[21]研究表明,血细胞减少症与CAR-T治疗前的淋巴细胞消减预处理方案存在一定相关性。在临床实践中,为提高CAR-T细胞疗法的治疗效果,通常需在输注CAR-T细胞前进行淋巴细胞消减,以清除患者体内原有的免疫细胞群体,如T淋巴细胞等,为输入的CAR-T细胞提供更有利的植入和扩增环境^[22]。此外,替沙仑赛血液毒性相关ADE的其他潜在原因还包括CRS、既往多线治疗、基线血细胞减少症、疾病的骨髓受累等因素,但其具体机制尚需进一步研究。故未来需通过更全面的试验设计深入探讨替沙仑赛与血液毒性间的关系。

本研究结果显示,神经毒性也是替沙仑赛的主要ADE。在临床试验中,40%的r/r B-ALL患者和21%的r/r DLBCL患者在输注替沙仑赛后8周内经历了神经毒性事件^[11-12]。神经系统ADE通常在CRS发生时或CRS引起的神经系统症状缓解后出现,提示二者在临床治疗中可能会同时出现。本研究中还发现一些神经毒性信号(如书写困难、下肢轻瘫、定向障碍、面部瘫痪等)在药品说明书中未提及,这些新的ADE信号值得进一步关注,并提示临床医师在用药过程中需特别警惕。

3.3 药品说明书未提及 ADR

本研究中发现了一些替沙仑赛药品说明书中未提及的ADR,包括各类检查结果的异常,如红细胞比容降低、C反应蛋白升高、B淋巴细胞计数异常等。这些检查异常可能反映了潜在的炎症反应,且往往由CAR-T细

胞治疗、感染、肿瘤进展等因素引起^[23-25]。如红细胞比容降低常见于贫血、血栓、血细胞减少等疾病,而C反应蛋白和铁蛋白水平升高则可能与CRS相关^[26]。

此外,本研究中还发现,低纤维蛋白原血症、骨髓增生异常综合征、书写困难、骨髓功能衰竭等ADR在替沙仑赛治疗后的ADE报告中出现频次较高,但未被纳入替沙仑赛的药品说明书。如低纤维蛋白原血症与严重CRS密切相关,属凝血功能障碍的1种,可能会增加出血风险^[26-27]。严重的低纤维蛋白原血症也与化学治疗(简称化疗)、感染或脓毒症有关,且为巨噬细胞活化综合征或噬血细胞性淋巴组织细胞增生症的诊断指标^[28]。在CRS的初期,纤维蛋白原水平可能会升高,但在CRS达到高峰及改善期间,纤维蛋白原水平通常会下降。在这种严重低纤维蛋白原血症阶段,出血风险很高^[29]。这些结果提示,临床实践中应加强对这些潜在ADR的监测,以便及时干预。

本研究中还发现48例ADE报告中涉及的后续原发性肿瘤(如骨髓增生异常综合征、白血病谱系转换等)未列入药品说明书。替沙仑赛药品说明书虽提及患者可能会发生二次恶性肿瘤,但这些报告未提供详细的因果关系分析,且对T淋巴细胞恶性肿瘤的风险评估仍需进一步研究。尽管部分研究指出化疗可能是后续肿瘤发生的重要风险因素,但关于替沙仑赛与原发性肿瘤间的因果关系仍需进一步的前瞻性验证^[25,30]。

3.4 局限性与建议

1)FAERS是一个自发呈报系统,具有漏报、重复报告、数据不规范的局限性^[31]。2)报告受多种因素的影响,患者在接受替沙仑赛前已接受大量针对其淋巴瘤的治疗,故很难剥离先前治疗和已有合并症的影响,导致无法获得替沙仑赛与ADE的因果关系。3)FAERS尚未报告接受替沙仑赛治疗患者的数量,且通过风险评估和缓解策略(REMS)程序要求报告CRS和神经毒性,可能减少了ADE的漏报,故本研究中无法计算替沙仑赛ADE的发生率。

本研究中采用ROR法和IC法对FAERS中的替沙仑赛的ADE信号进行挖掘和分析,结果验证了CRS等常见ADE的发生,为替沙仑赛的后续监测提供了参考。除药品说明书提及的ADR外,本研究中还发现了新的ADR,包括不同炎症标志物、低纤维蛋白原血症、后续原发性肿瘤及各种神经毒性表现。临床医师在使用替沙仑赛时应谨慎考虑这些潜在风险,并根据患者的个体情况进行适当监测和干预。

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.
- [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] GAO ZF. Treatment and efficacy of Kymriah for three types of blood cancers [C] // Eliwise Academy. Proceedings of the 2nd International Conference on Biological Engineering and Medical Science (part6), Suzhou North America High School, 2022: 313–317.
- [4] 郑洪丽, 林欣. 全球首个“CAR-T”疗法获批上市, 开启肿瘤免疫治疗新篇章[J]. 科技导报, 2017, 35(22):11–12.
- [5] 王晶, 黄云虹, 赵晨阳, 等. 美国CAR-T药品上市后风险评估与减轻策略的研究及启示[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(2):128–133.
- [6] U. S. Food & Drug Administration. Package Insert and Medication Guide – KYMRIA [EB/OL]. [2024–09–25]. <https://www.fda.gov/media/107296/download?attachment>.
- [7] U. S. Food Drug Administration. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files: 2023 [EB/OL]. [2024–09–25]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [8] CASTER O, AOKI Y, GATTEPAILLE LM, et al. Disproportionality Analysis for Pharmacovigilance Signal Detection in Small Databases or Subsets: Recommendations for Limiting False – Positive Associations[J]. Drug Saf, 2020, 43(5):479–487.
- [9] 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.
- [10] HOU YF, YE XF, WU GZ, et al. A comparison of disproportionality analysis methods in national adverse drug reaction databases of China[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(7):853–857.
- [11] FOWLER NH, DICKINSON M, DREYLING M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial[J]. Nat Med, 2022, 28(2):325–332.
- [12] SCHUSTER SJ, BISHOP MR, TAM CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B – Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1):45–56.
- [13] MAUDE SL, LAETSCH TW, BUECHNER J, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B – Cell Lymphoblastic Leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(5):439–448.
- [14] WESTIN JR, KERSTEN MJ, SALLES G, et al. Efficacy and safety of CD19 – directed CAR – T cell therapies in patients with relapsed / refractory aggressive B – cell lymphomas: Observations from the JULIET, ZUMA – 1, and TRANSCEND trials[J]. Am J Hematol, 2021, 96(10):1295–1312.
- [15] FITZGERALD JC, WEISS SL, MAUDE SL, et al. Cytokine Release Syndrome After Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Crit Care Med, 2017, 45(2):e124–e131.
- [16] PORTER D, FREY N, WOOD PA, et al. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1):35.
- [17] REJESKI K, SUBKLEWE M, LOCKE FL. Recognizing, defining, and managing CAR – T hematologic toxicities [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2023, 2023(1):198–208.
- [18] CAPPELL KM, KOCHENDERFER JN. Long – term outcomes following CAR T cell therapy: what we know so far [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(6):359–371.
- [19] FRIED S, AVIGDOR A, BIELORAI B, et al. Early and late hematologic toxicity following CD19 CAR – T cells [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10):1643–1650.
- [20] REJESKI K, PEREZ A, SESQUES P, et al. CAR – HEMATOX: a model for CAR T – cell – related hematologic toxicity in relapsed / refractory large B – cell lymphoma [J]. Blood, 2021, 138(24):2499–2513.
- [21] QURESHI Z, ALTAF F, JAMIL A, et al. Optimization Strategies in CAR T – cell Therapy: A Comprehensive Evaluation of Cytopenia, HLH / MAS, and Other Adverse Events [J]. Am J Clin Oncol, 2024, 47(12):607–615.
- [22] FAJGENBAUM DC, JUNE CH. Cytokine Storm [J]. N Engl J Med, 2020, 383(23):2255–2273.
- [23] 苏新宇, 靳松, 谢学猛. 红细胞与静脉血栓栓塞症研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(5):550–552.
- [24] 李红卫. 白细胞计数 血小板计数 红细胞比容 红细胞与骨髓增生异常综合征患者病情程度的关联性及临床意义[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(15):2736–2738.
- [25] DORES GM, JASON C, NIU MT, et al. Adverse events reported to the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for tisagenlecleucel [J]. Am J Hematol, 2021, 96(9):1087–1100.
- [26] GRUPP SA, KALOS M, BARRETT D, et al. Chimeric antigen receptor – modified T cells for acute lymphoid leukemia [J]. N Engl J Med, 2013, 368(16):1509–1518.
- [27] MAUDE SL, FREY N, SHAW PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. N Engl J Med, 2014, 371(16):1507–1517.
- [28] RAVELLI A, MAGNI – MANZONI S, PISTORIO A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. J Pediatr, 2005, 146(5):598–604.
- [29] BUECHNER J, GRUPP SA, HIRAMATSU H, et al. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR T – cell therapy [J]. Blood Adv, 2021, 5(2):593–601.
- [30] MORTON LM, CURTIS RE, LINET MS, et al. Second malignancy risks after non – Hodgkin’s lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(33):4935–4944.
- [31] 谢波, 李志浩. 基于FAERS的免疫检查点抑制剂致高血糖风险分析[J]. 中国药业, 2024, 33(21):104–110.

(收稿日期: 2024–11–27; 修回日期: 2025–04–04)