



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.13

文章编号: 2095-1264(2023)04-0480-10

基于 FAERS 数据库的 5 种 ALK-TKIs 不良事件 信号挖掘*

戚雨婷^{1,2,3}, 刘怿晗^{1,2,3}, 陈力⁴, 王国玉⁵, 王慧卿^{1,2*}

(四川大学华西第二医院¹儿科,⁴药学部,⁵产科, 四川成都, 610041; ²出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 四川成都, 610041; ³四川大学华西药学院, 四川成都, 610041)

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, 对间变性淋巴瘤激酶-酪氨酸激酶抑制剂 (ALK-TKI) 的不良事件 (ADE) 进行数据挖掘, 为临床安全用药提供依据。**方法** 提取 FAERS 数据库中 2019 年第一季度至 2022 年第二季度共 14 个季度 5 种 ALK-TKIs (第一代的克唑替尼, 第二代的色瑞替尼、布加替尼、阿来替尼和第三代的劳拉替尼) 的 ADE 数据, 经过去重、数据清洗, 采用报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 进行信号挖掘。**结果** 筛选出 5 种 ALK-TKIs 为首要怀疑药物的 ADE 报告共 8 444 份, 进行分析处理后, 共计得到 563 个 ADE 信号, 去除产品问题、社会环境、各类损伤、中毒、及操作并发症和各种手术及医疗操作等无关信号后, 共累及 20 个系统/器官分类 (SOC)。**结论** 5 种 ALK-TKIs 累及的 SOC 差异较大, 临床应用该药物时应特别注意对全身性疾病的监测。本研究获得的常见 ADE 信号与说明书具有一定的一致性, 证明了研究方法的可靠性。临床使用这 5 种 ALK-TKIs 时应考虑不同药物的特点, 进行个体化给药。

关键词: ALK-TKI; FAERS; 不良事件信号挖掘; 报告比值比法; 比例报告比值比法

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Signal mining of five ALK-TKIs adverse events based on FAERS database*

QI Yuting^{1,2,3}, LIU Yihan^{1,2,3}, CHEN Li⁴, WANG Guoyu⁵, WANG Huiqing^{1,2*}

(¹Department of Pediatrics, ⁴Department of Pharmacy, ⁵Department of Obstetrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China; ²Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Chengdu, 610021, Sichuan, China; ³West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu, 610041, Sichuan, China)

Abstract: Objective To mine the adverse events (ADE) data of anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor (ALK-TKI) on the base of the United States Food and Drug Administration (FDA) adverse event reporting system (FAERS) database, so as to provide the basis for clinical safe use of drugs. **Methods** ADE data of five ALK-TKIs (the first generation of crizotinib, the second generation of ceritinib, brigatinib, alectinib, and the third generation of lorlatinib) in 14 quarters from the first quarter of 2019 to the second quarter of 2022 were extracted from FAERS database. After deduplication and data cleaning, signal mining was performed using reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting ratio (PRR). **Results** A total of 8 444 ADE reports with five ALK-TKIs as the primary suspected drugs were screened out, and 563 ADE signals were obtained after analysis and processing. After removing the irrelevant signals such as product problems, social environment, various injuries, poisoning, and operation complications as well as various operations and medical treatments, a total of 20 kinds of system/organ class (SOC) were affected. **Conclusion** The SOCs involved by the five ALK-TKIs varied greatly, so spe-

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (2020YFS0083)。

作者简介: 戚雨婷, 女, 临床药学本科, 研究方向: 临床药学。

*通信作者: 王慧卿, 女, 副主任医师, 研究方向: 儿科学、模拟医学教育。

cial attention should be paid to the monitoring of systemic diseases when these drugs used clinically. The common ADE signals obtained in this study were consistent with the specifications to a certain extent, proving the reliability of the research method. The clinical use of the five ALK-TKIs should be individualized considering the characteristics of different drugs.

Keywords: ALK-TKI; FAERS; Adverse event signal mining; Report ratio method; Proportional reporting ratio method

前言

间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)是一种跨膜酪氨酸激酶受体,由2号染色体上的ALK基因编码合成,属于胰岛素受体超家族^[1]。ALK基因主要通过三种方式致癌,包括融合、重排和过表达,其中最常见的是融合突变。ALK融合蛋白现已被确定为许多恶性肿瘤的致癌驱动因素^[2]。棘皮动物微管相关类蛋白4与ALK融合基因是非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)的主要融合因子,也是最普遍的ALK基因重排^[3]。针对这一靶点,5种ALK-酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)已经由美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)批准上市:克唑替尼是首个获批用于ALK阳性晚期NSCLC的ALK-TKI^[1];二代ALK-TKIs阿来替尼、色瑞替尼、布加替尼都能很好地克服一代ALK-TKIs的耐药位点,延长患者的无进展生存期^[4-6];三代ALK-TKI劳拉替尼则被确定为脑转移患者的优质治疗方案^[7]。ALK-TKIs通常耐受性良好,然而,也有常见的不良反应发生,包括恶心、呕吐、腹泻、肺炎、视力障碍、外周水肿和QT间期延长,对患者的生活质量和依从性产生不利影响。一项Meta分析结果显示,ALK-TKIs的不良反应主要涉及5个系统,包括呼吸系统、神经系统、心血管系统、消化系统和泌尿系统,其中呼吸系统毒性尤为突出^[8]。随着ALK-TKIs研究的深入和临床使用的增加,其不良反应需要引起临床的关注和重视。

FDA不良反应报告系统(FDA adverse events reporting system, FAERS)是一个开放的药物警戒数据库,用于收集自发呈报的药物不良事件(adverse drug event, ADE),广泛应用于上市后药品的不良事件挖掘,起到上市后安全监测的作用。目前,国内尚无对ALK-TKIs不良事件数据挖掘的报道,ALK-TKIs的ADE证据主要来自临床试验和病例报告,针对ALK-TKIs的ADEs进行的分析和概述尚缺乏真实世界数据研究的补充和验证,因此对其进行预防和治疗缺乏证据和经验。本文旨在通过来自FAERS的真实世界数据对5种ALK-TKIs(克唑替

尼、色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼)的ADEs进行挖掘,为临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究的数据来自于FAERS数据库。依据5种ALK-TKIs的上市时间,从FAERS数据库中提取2019年第一季度到2022年第二季度共14个季度的ASCII与XML(数据库中的数据在计算机中的呈现形式)数据^[9],将首要怀疑药品引起的ADEs采用个人信息记录(DEMO)表去重后,导入MySQL软件进行分析。

1.2 数据筛选 以FDA批准药品中的药品名称为标准,将克唑替尼的通用名“crizotinib”和商品名“XALKORI”、色瑞替尼的通用名“ceritinib”和商品名“ZYKADIA”、阿来替尼的通用名“alectinib”和商品名“ALECENSA”、布加替尼的通用名“brigatinib”和商品名“ALUNBRIG”、劳拉替尼的通用名“lorlatinib”和商品名“LORBRENA”为关键词进行模糊匹配,筛选出首要怀疑药物为克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼的所有报告。根据报告信息识别和剔除重复数据后,最终得到23 063个ADEs作为原始研究数据。

1.3 数据处理 由于FAERS数据库的数据由个人呈报,上报者的国籍不同,且包括患者、律师等非医学专业人员,报告的ADE术语难免参差不齐。为了识别相同的ADE术语并进行术语的统一,本研究依据《国际医学用语词典》(*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) v25.0,将得到的ALK-TKIs报告中的ADE术语映射至MedDRA的首选语(preferred term, PT),再映射至相应的系统/器官分类(system organ class, SOC),对ADE术语进行标化统一,使得各种数据的编码、报告与分析方法标准化^[10]。

1.4 数据分析 本研究采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法和比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法^[11],基于比例失衡法四格表进行ADE信号挖掘^[12]。分别获取首要怀疑药物为克唑替尼、色瑞替尼、阿来替尼、布加替尼和劳拉替尼的目标ADEs报告数,以及ADEs发生的背景数等数

据,根据公式计算 ROR 和 PRR 值^[13]。ROR 法的信号生成条件为报告数 ≥ 3 , ROR 的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 >1 ; PRR 法的信号生成条件为报告数 ≥ 3 , PRR 值 ≥ 2 且卡方检验 $\chi^2 \geq 4$ ^[14]。本研究综合了 ROR 法和 PRR 法的信号生成条件,使生成的信号更加准确^[15]。信号生成即表示目标药物与该 ADE 之间存在统计学关联,信号强度越大(即 ROR 值越大),表示该 ADE 的发生与药物的相关性越高。数据提取、筛选和处理过程见图 1。

2 结果

2.1 ADE 报告基本情况 所得 ADE 报告共 5 389 510 例。经过数据筛选,共得到以 5 种 ALK-TKIs 为首要怀疑药物的 ADE 报告 23 063 份,涉及患者 8 444 例,其中克唑替尼 2 432 例、色瑞替尼 608 例、阿来替尼 2 896 例、布加替尼 791 例、劳拉替尼 1 717 例,具体的 ADE 报告病例基本特征见表 1。其

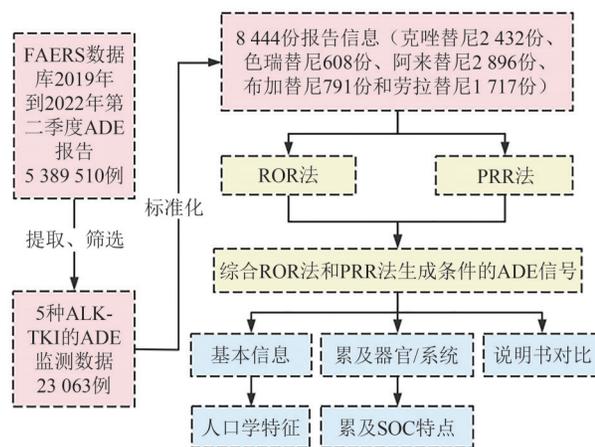


图 1 数据提取、筛选、处理流程图

Fig. 1 Flow chart of data extraction, screening and processing

中,在已知性别的患者中,女性患者的 ADE 报告数均高于男性患者;在已知年龄的患者中,除克唑替尼为 65 岁及以上患者占比最大以外,18~65 岁患者占比最大;上报者以消费者、医师为主;报告国家以美

表 1 FAERS 中 5 种 ALK-TKIs 相关 ADE 报告病例基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of the reported ADE cases related to the 5 ALK-TKIs in FAERS

信息	分类	ADE 报告数(构成比/%)				
		克唑替尼	色瑞替尼	阿来替尼	布加替尼	劳拉替尼
例数		2 432	608	2 896	791	1 717
性别	男性	974(40.05)	278(45.72)	1 081(37.33)	302(38.18)	621(36.17)
	女性	1 210(49.75)	280(46.05)	1 569(54.18)	357(45.13)	772(44.96)
	未知	248(10.20)	50(8.22)	246(8.49)	132(16.69)	324(18.87)
年龄	≤ 18 岁	95(3.91)	13(2.14)	49(1.69)	80(10.11)	73(4.25)
	$>18 \sim <65$ 岁	816(33.55)	271(44.57)	850(29.35)	208(26.30)	637(37.10)
	≥ 65 岁	958(39.39)	145(23.85)	570(18.71)	148(18.71)	457(26.62)
	未知	563(23.15)	179(29.44)	1 427(49.27)	355(44.88)	550(32.03)
报告者	医师	781(32.11)	138(22.70)	1 037(35.81)	270(34.13)	763(44.44)
	药师	178(7.32)	19(3.13)	203(7.01)	64(8.09)	164(9.55)
	健康专家	206(8.47)	62(10.20)	262(9.05)	109(13.78)	212(12.35)
	其他健康专家	151(6.21)	39(6.41)	57(1.97)	28(3.54)	62(3.61)
	消费者	1 039(42.72)	314(51.64)	1 297(44.79)	319(40.33)	453(26.38)
	未知	77(3.17)	36(5.92)	40(1.38)	1(0.13)	63(3.67)
上报国家(前 3 名)	美国	1 172(48.19)	110(18.09)	1 667(57.56)	441(55.75)	806(46.94)
	印度	203(8.35)	—	—	—	166(9.67)
	中国	141(5.80)	89(14.64)	—	—	—
	日本	—	94(15.46)	223(7.70)	153(19.34)	283(16.48)
	法国	—	—	124(4.28)	—	—
	韩国	—	—	—	50(6.32)	—
上报时间	2019 年	871(35.81)	174(28.62)	614(21.20)	62(7.84)	449(26.15)
	2020 年	670(27.55)	130(21.38)	939(32.42)	78(9.86)	421(24.52)
	2021 年	499(20.52)	184(30.26)	787(27.18)	277(35.02)	499(29.06)
	2022 年	386(15.87)	106(17.43)	371(12.81)	374(47.28)	347(20.21)
	未知	6(0.25)	14(2.30)	185(6.39)	—	1(0.06)

国、日本、中国、印度为主。

2.2 ADE 信号挖掘结果 采用 ROR 法和 PRR 法进行统计分析后,共计得到 563 个 ADE 信号,其中克唑

替尼 127 个、色瑞替尼 131 个、阿来替尼 127 个、布加替尼 76 个、劳拉替尼 102 个。将 5 种 ALK-TKIs 的 ADE 信号按照报告数进行前 20 位排序(表 2、表 3)。

表 2 克唑替尼、色瑞替尼和阿来替尼 ADE 报告数前 20 位的信号

Tab. 2 Signals of the top 20 ADE reports of crizotinib, ceritinib and alectini

序号	克唑替尼			色瑞替尼			阿来替尼		
	PT (按发生频次)	报告数	ROR (95% CI)	PT (按发生频次)	报告数	ROR (95% CI)	PT (按发生频次)	报告数	ROR (95% CI)
1	死亡	567	7 (6.37, 7.69)	恶性肿瘤进展	126	46.72 (38.39, 56.86)	死亡	310	2.76 (2.45, 3.10)
2	进展性肿瘤	443	88.5 (79.73, 98.23)	腹泻	107	6.47 (5.25, 7.97)	便秘	155	5.43 (4.61, 6.38)
3	恶心	170	2.09 (1.79, 2.45)	死亡	73	3.13 (2.45, 4.00)	肌痛	99	5.2 (4.26, 6.36)
4	呕吐	126	2.67 (2.23, 3.19)	恶心	67	3.45 (2.68, 4.45)	疾病进展	83	5.93 (4.77, 7.38)
5	外周肿胀	77	3.34 (2.66, 4.19)	中枢神经系统 转移	53	162.19 (122.1, 215.45)	无不良事件	83	3.42 (2.75, 4.25)
6	视觉损害	75	4.89 (3.89, 6.16)	呕吐	51	4.47 (3.36, 5.96)	体重增加	69	2.31 (1.82, 2.94)
7	食欲减退	71	2.68 (2.12, 3.4)	非小细胞 肺癌Ⅳ期	40	6 776.72(4 479.37, 10 252.31)	外周肿胀	67	2.42 (1.90, 3.08)
8	外周水肿	65	6.90 (5.39, 8.83)	非小细胞肺癌	37	354.09 (252.46, 496.63)	故意导致的产 品使用问题	57	2.68 (2.06, 3.48)
9	便秘	63	2.55 (1.98, 3.27)	食欲减退	35	5.45 (3.87, 7.66)	外周水肿	51	4.5 (3.41, 5.94)
10	胸腔积液*	51	8.14 (6.17, 10.75)	发热	27	2.82 (1.92, 4.15)	血胆红素升高	47	16.38 (12.26, 21.88)
11	肾功能损害	47	4.18 (3.13, 5.58)	肝功能异常	26	26.69 (18.01, 39.56)	胸腔积液*	46	6.13 (4.58, 8.21)
12	水肿	43	8.66 (6.40, 11.71)	感染性肺炎	26	2.81 (1.90, 4.17)	中枢神经系统 转移	45	26.73 (19.87, 35.96)
13	吞咽困难*	40	4.27 (3.12, 5.83)	乏力	24	2.45 (1.63, 3.69)	水肿	45	7.59 (5.65, 10.20)
14	丙氨酸氨基转 移酶升高	39	6.52 (4.75, 8.95)	丙氨酸氨基转 移酶升高	22	15.00 (9.80, 22.96)	肺部炎症	45	11.08 (8.25, 14.88)
15	听觉减退*	32	4.71 (3.32, 6.68)	血肌酐升高	22	12.47 (8.15, 19.09)	血肌酐磷酸激 酶升高	41	15.08 (11.07, 20.55)
16	心包积液*	32	12.97 (9.14, 18.41)	咳嗽	22	2.64 (1.72, 4.04)	心动过缓	40	5.46 (4.00, 7.47)
17	天门冬氨酸氨 基转移酶升高	31	6.39 (4.48, 9.12)	骨转移	22	46.79 (30.54, 71.7)	血肌酐升高	38	4.42 (3.21, 6.09)
18	肝功能异常	31	7.72 (5.41, 11)	腹痛	21	3.45(2.23, 5.33)	溶血症	38	42.77 (30.95, 59.11)
19	肺栓塞	26	3.10 (2.10, 4.56)	肝转移	21	40.54 (26.21, 62.71)	肺水肿*	36	6.37 (4.58, 8.85)
20	肺水肿	26	5.46 (3.71, 8.04)	天门冬氨酸氨 基转移酶升高	19	15.96 (10.10, 25.21)	天门冬氨酸氨 基转移酶升高	32	5.53 (3.90, 7.84)

注:*表示未在说明书中出现的 PT。

Note: * means the PT not included in the drug specification.

表 3 布加替尼、劳拉替尼 ADE 报告数前 20 位的信号
 Tab. 3 Signals of top 20 ADE reports of brigatinib and lorlatinib

序号	布加替尼			劳拉替尼		
	PT(按发生频次)	报告数	ROR (95% CI)	PT(按发生频次)	报告数	ROR (95% CI)
1	非小细胞肺癌	91	751.52(598.51, 943.64)	死亡	416	7.36(6.59, 8.21)
2	死亡	80	2.58(2.05, 3.26)	进展性肿瘤	279	76.17(66.93, 86.69)
3	恶心	63	2.41(1.86, 3.12)	血胆固醇升高	66	23.72(18.53, 30.36)
4	腹泻	60	2.49(1.91, 3.23)	水肿	60	17.45(13.48, 22.59)
5	产品漏用问题	55	3.89(2.96, 5.11)	高胆固醇血症	59	128.12(98.34, 166.93)
6	血肌酸磷酸激酶升高	48	67.96(50.69, 91.11)	体重增加	56	3.20(2.45, 4.17)
7	肺恶性肿瘤	46	16.21(12.03, 21.84)	外周水肿	55	8.31(6.35, 10.88)
8	中枢神经系统转移	45	102.19(75.49, 138.34)	认知障碍	52	13.72(10.41, 18.1)
9	咳嗽	31	2.87(2.00, 4.11)	幻觉	46	7.92(5.91, 10.63)
10	疾病进展	30	7.91(5.49, 11.40)	高甘油三酯血症	41	95.21(69.53, 130.36)
11	血压升高	25	4.05(2.72, 6.03)	高脂血症	40	76.29(55.55, 104.76)
12	高血压	23	3.04(2.01, 4.60)	外周肿胀	39	2.37(1.73, 3.26)
13	药品不良反应	21	5.72(3.71, 8.82)	胸腔积液*	39	8.83(6.42, 12.13)
14	食欲减退	21	2.43(1.58, 3.75)	意识模糊状态*	32	2.67(1.88, 3.79)
15	无不良事件	20	3.00(1.93, 4.68)	周围神经病	31	3.66(2.56, 5.22)
16	肌痉挛	19	3.19(2.03, 5.03)	记忆受损	28	2.40(1.65, 3.49)
17	便秘	18	2.23(1.40, 3.56)	神经系统病变	27	18.01(12.3, 26.36)
18	药物不耐受	18	3.55(2.23, 5.67)	血甘油三酯升高	26	30.21(20.47, 44.58)
19	胸腔积液*	16	7.83(4.77, 12.85)	肺栓塞*	26	4.41(2.99, 6.49)
20	脂肪酶升高	14	61.28(36.04, 104.19)	吞咽困难*	23	3.46(2.29, 5.23)

注:*表示未在说明书中出现的PT。

Note:* means the PT not included in the drug specification.

2.3 ADE累及SOC 去除产品问题、社会环境、各类损伤、中毒、操作并发症和各种手术及医疗操作等无关信号后,5种ALK-TKIs的ADE信号共累及20个SOC。其中,克唑替尼的ADE信号累及17个SOC,色瑞替尼累及16个,阿来替尼累及19个,布加替尼累及14个,劳拉替尼累及15个。5种ALK-TKIs的ADE信号主要集中于“全身性疾病及给药部位各种反应”和“良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)”,其次是“各类检查”和“胃肠系统疾病”。此外,阿来替尼在“呼吸系统”和“胸及纵隔疾病”中有较多信号,劳拉替尼在“各类神经系统疾病”中也有较多的信号(表4、图2)。

3 讨论

3.1 ADEs发生的人口学特征 本研究通过FAERS数据库对5种ALK-TKIs的ADE信号进行挖

掘。在已知性别信息中,女性发生ADEs的比例大于男性,提示ALK-TKIs的ADEs可能具有性别特异性,可能与女性的肺癌发病率不断升高存在一定关联^[16],但目前尚无性别对ALK-TKIs ADEs影响的研究。在已知年龄信息中,克唑替尼≥65岁的上报比例最大;而另外4种ALK-TKIs中,>18~<65岁的上报比例最大,其次是≥65岁,最后是≤18岁,可能与NSCLC的发病年龄有关^[17]。报告国家主要集中在美国、日本、中国、印度、法国,其中美国的报告占比最大,可能与FAERS上报系统主要使用人群来自美国有关。

3.2 ALK-TKIs ADEs累及SOC的特点 本研究挖掘到的5种ALK-TKIs的ADE信号大部分在说明书中有记载。说明书中提到的常见ADEs涉及呼吸系统、神经系统、心血管系统、消化系统和泌尿系统等,均在本研究中被检测到,证实了本研究具有一

表 4 5 种药物 ADEs 累及 SOC 的报告数和构成比

Tab. 4 Reported number and component ratio of ADEs involvement in organ/system of five drugs

SOC	克唑替尼		色瑞替尼		阿来替尼		布加替尼		劳拉替尼	
	报告数	构成比/%								
代谢及营养类疾病	108	3.63	56	3.61	40	1.60	30	2.75	179	8.63
耳及迷路类疾病	35	1.18	—	—	14	0.56	—	—	15	0.72
肝胆系统疾病	131	4.41	71	4.58	132	5.27	8	0.73	12	0.58
感染及侵染类疾病	14	0.47	54	3.48	29	1.16	4	0.37	7	0.34
各类检查	302	10.16	170	10.96	364	14.54	126	11.56	237	11.43
各类神经系统疾病	88	2.96	97	6.25	38	1.52	19	1.74	307	14.81
各种肌肉骨骼及 结缔组织疾病	—	—	20	1.29	138	5.51	34	3.12	—	—
呼吸系统、胸及纵膈疾病	199	6.70	84	5.42	260	10.39	81	7.43	129	6.22
精神病类	10	0.34	5	0.32	4	0.16	—	—	192	9.26
良性、恶性及性质不明的 肿瘤(包括囊状和息肉状)	472	15.88	435	28.05	222	8.87	268	24.59	288	13.89
皮肤及皮下组织类疾病	—	—	3	0.19	44	1.76	21	1.93	—	—
内分泌系统疾病	9	0.30	—	—	—	—	—	—	8	0.39
全身性疾病及给药部位 各种反应	777	26.14	217	13.99	708	28.29	216	19.82	583	28.12
妊娠期、产褥期及 围产期状况	—	—	—	—	6	0.24	—	—	—	—
肾脏及泌尿系统疾病	58	1.95	23	1.48	3	0.12	12	1.10	8	0.39
胃肠系统疾病	469	15.78	285	18.38	200	7.99	153	14.04	31	1.50
心脏器官疾病	95	3.20	14	0.90	88	3.52	14	1.28	51	2.46
血管与淋巴管类疾病	37	1.24	3	0.19	30	1.20	23	2.11	16	0.77
血液及淋巴系统疾病	15	0.50	11	0.71	74	2.96	—	—	—	—
眼器官疾病	134	4.51	—	—	7	0.28	—	—	—	—

注:—表示没有累及该 SOC。

Note: — indicated this SOC was not involved.

定的可靠性。本研究得到的 563 个 ADE 信号,去除“产品问题”“社会环境”“各类损伤、中毒、及操作并发症”和“各种手术及医疗操作”后,共覆盖 20 个 SOC,提示 ALK-TKIs 可能对多个系统器官造成损害。临床应用此类药物时,应关注患者出现的相关 ADE,并及时采取干预措施。

本研究显示,5 种 ALK-TKIs 的 ADE 信号主要集中于“全身性疾病及给药部位各种反应”和“良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)”,但后者的 ADEs 很有可能与原发疾病进展有关^[18],本研究不予讨论。全身性疾病及给药部位各种反应中,5 种 ALK-TKIs 中 ADEs 发生频次最多的是死亡。除此之

外,克唑替尼、阿来替尼和劳拉替尼在水肿(包括全身性水肿、局部水肿、外周水肿和外周肿胀等)中均表现出明显的信号。该类药物造成水肿的机制尚未明确,但水肿事件的严重程度大多较轻^[19]。在临床治疗中,对于严重程度较轻的水肿患者,在调整剂量之前首先考虑使用压力袜、抬高腿部、增加运动、限制盐的摄入等方式进行改善^[19]。如果水肿影响到患者生活质量或存在肺水肿时,可使用利尿剂(如呋塞米)进行干预治疗。若水肿持续加重,则应减量甚至中断使用药物,直至水肿消退^[20]。

胃肠系统的 ADE 信号也排名前列。临床试验显示,恶心、呕吐、腹泻等是 ALK-TKIs 最常见的副

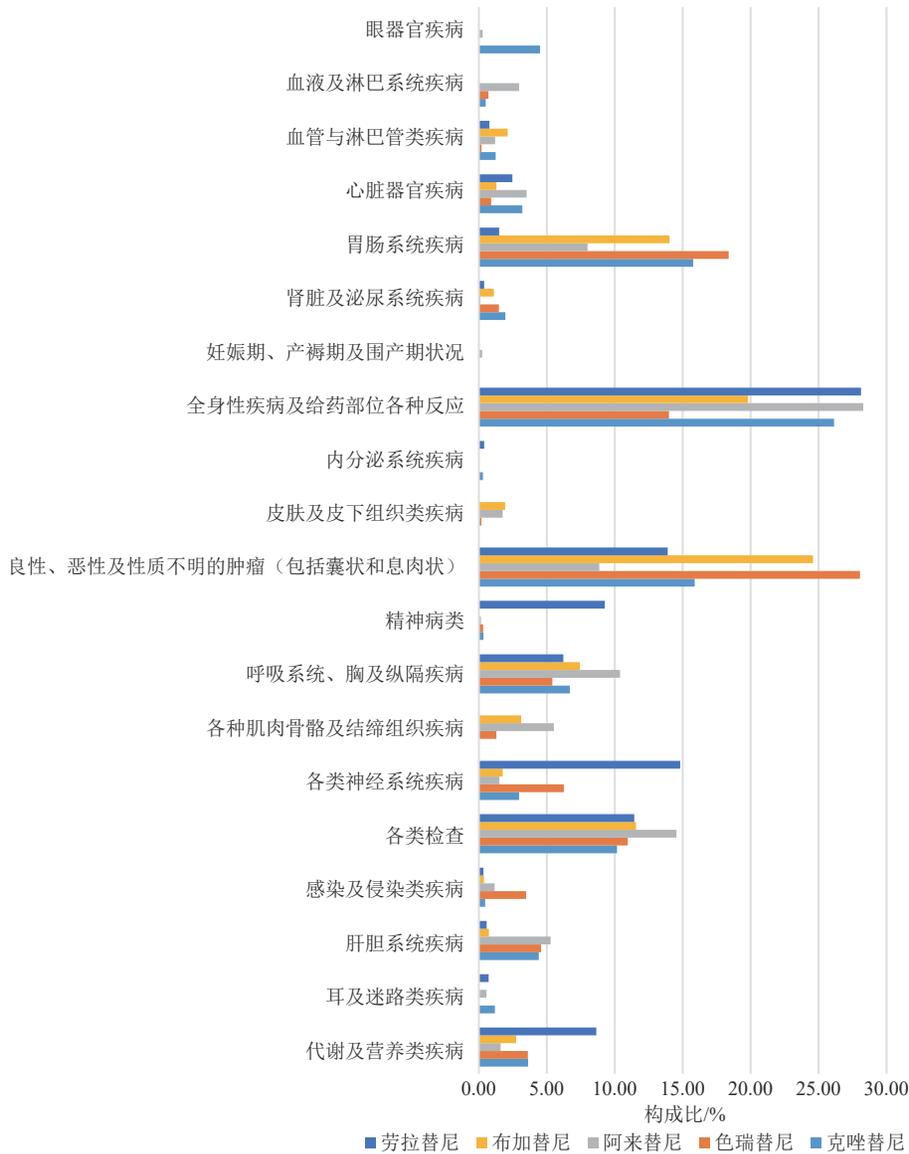


图 2 5 种药物 ADEs 累及 SOC 发生情况

Fig. 2 Component ratio of the number of cases involving ADEs in organ systems of five drugs

作用^[21-24]。该药物所致胃肠道毒性大多为轻度至中度^[25],但严重时仍可能危及生命,如严重腹泻可能会导致电解质失衡、肾功能不全、营养不良、极度脱水甚至死亡^[26]。目前也有该药物致罕见且严重的胃肠道穿孔和溃疡的病例报告^[27-28]。因此,医生应当了解药物的毒性特征,不能低估其胃肠道毒性。

克唑替尼最常报告的治疗相关 ADEs 除了胃肠道疾病和水肿以外还有视力障碍^[29]。本研究结果显示,5 种 ALK-TKIs 中,只有克唑替尼有较多的眼器官疾病 ADE 信号,这与 Omar 等^[30]的研究结果一致。一项对使用克唑替尼后大鼠视网膜电图进行研究的实验显示,克唑替尼所致视力障碍可能是由于该药物对视网膜功能的直接影响,这一作用独立

于 ALK 抑制,且值得注意的是,视觉障碍的报告通常与光照水平的变化有关^[31]。因此,在临床实践中必须告知患者在弱光下进行机器作业或驾驶(尤其是夜间驾驶和通过隧道时)的危险性,提醒患者采取相应的预防措施^[32]。

相比其它药物,劳拉替尼更容易累及代谢及营养类疾病、各类神经系统疾病和精神病类疾病。代谢及营养类疾病中信号数最多的 ADEs 是高胆固醇血症和高脂血症,这与专家共识^[33]提到高脂血症是劳拉替尼最常见的 ADE 结论一致。有报道指出,劳拉替尼诱导的血脂异常可能是严重颅内动脉粥样硬化性疾病和急性缺血性脑卒中的诱发因素^[34]。因此,对于有心血管疾病或病史的患者,使用劳拉替

尼时应特别注意确定胆固醇水平的合理控制目标,血脂水平高或不受控制的,更需频繁监测。劳拉替尼是一种新型、高效的第三代 ALK-TKI,是一种有效的脑渗透剂,具有显著的血脑屏障穿透作用^[19]。正因如此,中枢神经系统的 ADEs 可能更为常见。与劳拉替尼相关的中枢神经系统效应通常可在剂量调整后获得改善或解决^[19]。为减少劳拉替尼在神经和精神方面的 ADEs,治疗开始之前应评估患者的情绪和认知能力,建议患者及家属在出现任何中枢神经系统相关症状时提醒医护人员,并对患者进行有关 ADE 的主动咨询。

3.3 说明书对比 本研究也发现 5 种 ALK-TKIs 说明书的收录不全。5 种药物按报告数排名的前 20 位 ADEs 中,克唑替尼的胸腔积液(ROR=8.14)、吞咽困难(ROR=4.27)、听觉减退(ROR=4.71)和心包积液(ROR=12.97),阿来替尼的胸腔积液(ROR=6.13)和肺水肿(ROR=6.37),布加替尼的胸腔积液(ROR=7.83),劳拉替尼的胸腔积液(ROR=8.83)、意识模糊状态(ROR=2.67)、肺栓塞(ROR=4.41)和吞咽困难(ROR=3.46),均未在说明书中提及。上述 4 种药物都提到了胸腔积液的不良信号,可能与 NSCLC 的并发症或疾病进展有关^[35-36]。吞咽困难是晚期肺癌的一个特征,可由多种原因引起,包括肿瘤压迫、淋巴结转移和局部神经侵犯等,临床上可结合影像学等指标进行判断,排除上述原因后,应考虑可能是药物导致的 ADE。一项 ALK-TKIs 相关心脏毒性的研究发现,除布加替尼外,另外 4 种药物均可导致心包积液^[37]。结合本研究的结果,克唑替尼的心脏毒性还表现为心动过缓、窦性心动过缓和心力衰竭等,相较于其它 ALK-TKIs 表现出更为明显的心脏毒性信号。克唑替尼诱导的心脏毒性是一种罕见但可能严重的副作用,早期识别克唑替尼相关心脏毒性可以避免停用高效药物^[38]。因此,在治疗年龄较大或有心脏疾病等危险因素的患者时,给药应慎重。其它不良反应未找到相关研究或报道,但上述 ADEs 的 ROR 值均较大,提示上述 ADEs 的发生与该类药物关系较大,因此,在临床中使用该类物质应注意对上述 ADEs 进行监测。

3.4 研究局限性 5 种 ALK-TKIs 都适用于 ALK 阳性转移性 NSCLC 患者的治疗,而克唑替尼还被批准用于复发或难治性、ALK 阳性全身间变性大细胞淋巴瘤患者和不可切除、复发或难治性 ALK 阳性炎性肌成纤维细胞肿瘤患者。区分癌种进行分析后,发

现不同癌种对用药后的 ADEs 影响较小,且数据量小,不利于发现有效信号。因此,本研究仅考虑使用 ALK-TKIs 后 ADEs 的总体发生情况,尚未对不同恶性肿瘤患者使用该类药物的 ADEs 进行对比分析。

FAERS 数据库是一个用于收集自发呈报 ADEs 的数据库,呈报人员复杂,收集到的报告信息存在缺失、错误和重复的可能性。FAERS 数据库中的报告数据主要来源于美国,分析结果可能更适用于美国的 ALK-TKIs 的临床应用。由于地域与人种的差异,本研究所得结果是否适用于我国人群还需进一步研究验证。本研究所得 ADE 信号仅仅表示信号与目标药物存在关联性,并不能确保 ADEs 与药物之间的因果关系。虽然本研究使用了 ROR 法和 PRR 法,可以减少偏倚,但还是可能存在假阳性信号,从而引起分析的偏差。

4 结论

本研究显示,5 种 ALK-TKIs 累及的 SOC 差异较大,主要集中在全身性疾病(尤其是水肿)和胃肠道系统,临床应用时应特别注意对全身性疾病的监测。克唑替尼显示出了其它 ALK-TKIs 几乎没有的眼毒性。对于劳拉替尼,应当注意高脂血症和神经精神方面 ADEs 的发生。本研究获得的常见 ADE 信号与说明书具有一定的一致性,也发现了药品说明书中未收录的不良反应,尤其是在克唑替尼的使用过程中应警惕严重心脏 ADEs。综上所述,5 种 ALK-TKIs 在临床使用时除了考虑疗效外,还应结合不同药物的 ADEs 发生特点和患者病情进行个体化给药,以最大程度提高患者的生命质量。

参考文献

- [1] DU X, SHAO Y, QIN H F, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(4): 423-430. DOI: 10.1111/1759-7714.12613.
- [2] LIN J J, RIELY G J, SHAW A T. Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(2): 137-155. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1123.
- [3] HALLBERG B, PALMER R H. Mechanistic insight into ALK receptor tyrosine kinase in human cancer biology [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(10): 685-700. DOI: 10.1038/nrc3580.
- [4] PETERS S, CAMIDGE D R, SHAW A T, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829-838. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795.
- [5] FRIBOULET L, LI N X, KATAYAMA R, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small

- cell lung cancer [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(6): 662–673. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0846.
- [6] ZHANG S, ANJUM R, SQUILLACE R, et al. The potent ALK inhibitor brigatinib (AP26113) overcomes mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in preclinical models [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(22): 5527–5538. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0569.
- [7] BABA K, GOTO Y. Lorlatinib as a treatment for ALK-positive lung cancer [J]. *Future Oncol*, 2022, 18(24): 2745–2766. DOI: 10.2217/fon-2022-0184.
- [8] HOU H L, SUN D T, LIU K W, et al. The safety and serious adverse events of approved ALK inhibitors in malignancies: a meta-analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4109–4118. DOI: 10.2147/CMAR.S190098.
- [9] 包旭. 美国 OpenFDA 公众健康项目介绍[J]. 中国执业药师, 2015(10): 18–22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5433.2015.10.005.
- [10] 卜擎燕, 熊宁宁, 邹建东, 等. ICH 国际医学用语词典(Med-DRA): 药事管理的标准医学术语集[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(5): 586–590. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2501.2007.05.023.
- [11] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412–416. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1008-5734.2016.06.003.
- [12] 刘艳鑫, 邹剑, 董长江, 等. 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统的地舒单抗不良事件信号挖掘[J]. 中国药业, 2023, 32(1): 100–106. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.01.025.
- [13] 孔金霞, 白雪霏, 谢昊, 等. 基于 FAERS 的非索非那定药品不良反应信号挖掘研究[J]. 中南药学, 2020, 18(7): 1137–1142. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2020.07.011.
- [14] 熊学惠, 刘芳, 潘凌, 等. 基于 FAERS 数据库的地舒单抗肌肉骨骼毒性数据挖掘[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(12): 759–766.
- [15] 刘怏晗, 陈力. 基于 FAERS 数据库对 5-羟色胺 3 受体拮抗剂不良事件的数据挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 92–99. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.14.
- [16] DONINGTON J S, COLSON Y L. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer [J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 23(2): 137–145. DOI: 10.1053/j.semtevs.2011.07.001.
- [17] DUMA N, SANTANA-DAVILA R, MOLINA J R. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623–1640. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.013.
- [18] ZHANG S, HE Y L, XUAN Q J, et al. TMEM139 prevents NSCLC metastasis by inhibiting lysosomal degradation of E-cadherin [J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(6): 1999–2007. DOI: 10.1111/cas.15341.
- [19] BAUER T M, FELIP E, SOLOMON B J, et al. Clinical management of adverse events associated with lorlatinib [J]. *Oncol*, 2019, 24(8): 1103–1110. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0380.
- [20] REED M, ROSALES A L S, CHIODA M D, et al. Consensus recommendations for management and counseling of adverse events associated with lorlatinib: a guide for healthcare practitioners [J]. *Adv Ther*, 2020, 37(6): 3019–3030. DOI: 10.1007/s12325-020-01365-3.
- [21] SHAW A T, KIM D W, NAKAGAWA K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(25): 2385–2394. DOI: 10.1056/NEJMoa1214886.
- [22] SORIA J C, TAN D S W, CHIARI R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917–929. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X.
- [23] NOVELLO S, MAZIÈRES J, OH I J, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(6): 1409–1416. DOI: 10.1093/annonc/mdy121.
- [24] KIM H R, AHN M J, AHN M J, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2027–2039. DOI: 10.1056/NEJMoa1810171.
- [25] SCHAEFER E S, BAIK C. Proactive management strategies for potential gastrointestinal adverse reactions with ceritinib in patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Manag Res*, 2016, 8: 33–38. DOI: 10.2147/CMAR.S96471.
- [26] WANG L, WANG W. Safety and efficacy of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer (Review) [J]. *Oncol Rep*, 2021, 45(1): 13–28. DOI: 10.3892/or.2020.7851.
- [27] SUSSMAN T A, KHUNGER M, VELCHETI V. A case of crizotinib-induced esophageal ulcers [J]. *Lung Cancer Manag*, 2017, 6(1): 5–7. DOI: 10.2217/lmt-2016-0017.
- [28] ABDEL JALIL A A, CRAIG J, BAJAJ R, et al. Severe ulcerative esophagitis induced by crizotinib therapy [J]. *ACG Case Rep J*, 2014, 1(2): 82–84. DOI: 10.14309/crj.2014.8.
- [29] CURRAN M P. Crizotinib: in locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Drugs*, 2012, 72(1): 99–107. DOI: 10.2165/11207680-000000000-00000.
- [30] OMAR N E, FAHMY SOLIMAN A I, ESHRA M, et al. Post-marketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100315. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100315.
- [31] LIU C N, MATHIALAGAN N, LAPPIN P, et al. Crizotinib reduces the rate of dark adaptation in the rat retina independent of ALK inhibition [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 143(1): 116–125. DOI: 10.1093/toxsci/kfu213.
- [32] GIRARD N, AUDIGIER-VALETTE C, CORTOT A B, et al. ALK-rearranged non-small cell lung cancers: how best to optimize the safety of crizotinib in clinical practice? [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2015, 15(2): 225–233. DOI: 10.1586/14737140.2014.986103.
- [33] 周清, 陆舜, 李勇, 等. 洛拉替尼特殊不良反应管理中国专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2022, 25(8): 555–566. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2022.101.39.
- [34] HWANG J, LEE Y, KANG K, et al. Acute ischemic stroke caused by intracranial atherosclerosis associated with lorlatinib-induced dyslipidemia [J]. *J Clin Neurol*, 2023, 19(1): 90–92. DOI: 10.3988/jcn.2023.19.1.90.

- [35] XIANG Z Q, DENG X Y, HE W F, et al. Treatment of malignant pleural effusion in non-small cell lung cancer with VEGF-directed therapy [J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1357-1371. DOI: 10.1080/07853890.2022.2071977.
- [36] EPAILLARD N, BENITEZ J C, GORRIA T, et al. Pleural effusion is a negative prognostic factor for immunotherapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): the pluide study [J]. *Lung Cancer*, 2021, 155: 114-119. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.03.015.
- [37] LIU Y H, CHEN C, RONG C C, et al. Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitor-associated cardiotoxicity: a recent five-year pharmacovigilance study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 858279. DOI: 10.3389/fphar.2022.858279.
- [38] TARTARONE A, GALLUCCI G, LAZZARI C, et al. Crizotinib-induced cardiotoxicity: the importance of a proactive monitoring and management [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(14): 2043-2048. DOI: 10.2217/fon.15.47.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 戚雨婷, 刘怿晗, 陈力, 等. 基于FAERS数据库的5种ALK-TKIs不良事件信号挖掘[J]. *肿瘤药理学*, 2023, 13(4): 480-489. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.13.

Cite this article as: QI Yuting, LIU Yihan, CHEN Li, et al. Signal mining of five ALK-TKIs adverse events based on FAERS database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 480-489. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.13.