

基于 FAERS 数据库的瑞派替尼不良事件信号挖掘与分析

骆云霞, 李魏嶙, 陈新玉, 徐华敏, 何满娥, 吕亚玲, 谢家冰

郴州市第三人民医院, 湖南 郴州 423000

摘要: **目的** 利用美国 FAERS 数据库挖掘瑞派替尼上市后的药品不良事件信号, 旨在评估其上市后在真实世界中的安全性并为临床用药提供参考。**方法** 提取 FAERS 数据库 2020 年第 2 季度—2024 年第 2 季度的数据, 经过数据清洗和标准化处理, 挖掘出以瑞派替尼为主要怀疑药物的不良事件报告。并采用 ROR、PRR、BCPNN 法联合筛选其不良事件风险信号。**结果** 收集到以瑞派替尼为首要怀疑药物的不良事件报告共 11 469 份, 涉及患者 3 250 例, 男性患者的构成比高于女性患者 (54.28% vs 43.63%)。挖掘出相关不良事件风险信号 131 个, 报告数排名前 5 位的不良事件分别疲劳、脱发、死亡、疾病进展、进展性肿瘤。而说明书中未收录的药品不良反应信号报告数前 5 位为毛发结构异常、肝转移、牙龈出血、发声困难、血钾降低。**结论** 瑞派替尼在临床应用中虽存在潜在不良反应信号, 但基于 FAERS 数据库的数据挖掘分析显示, 其整体安全性仍处于可接受范围。然而, 瑞派替尼可能引发的频发不良反应及说明书中未记载的不良反应, 如肝转移、肝肿瘤等需要引起关注。因此, 临床药师和医生应高度关注这些风险, 制定并实施有效的预防和管理措施, 以确保瑞派替尼临床使用的安全性和有效性。

关键词: 瑞派替尼; 上市后安全性评价; 信号挖掘; 不良事件; 疲劳; 脱发; 毛发结构异常; 肝转移

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)10-2671-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.038

Mining and analysis of adverse event signals of ripretinib based on FAERS database

LUO Yunxia, LI Weilin, CHEN Xinyu, XU Huamin, HE Man'e, LÜ Yaling, XIE Jiabing

Chenzhou Third People's Hospital, Chenzhou 423000, China

Abstract: **Objective** FAERS database was used to mine adverse drug event signals of ripretinib after marketing in order to evaluate its safety in the real world after marketing and provide reference for clinical use. **Methods** The data from the second quarter of 2020 to the second quarter of 2024 in the FAERS database were extracted, cleaned, and standardized. Adverse drug event reports with ripretinib as the main suspected drug were screened. The ROR, PRR, and BCPNN methods were used to jointly mine adverse drug event signals. **Results** A total of 11 469 adverse drug event reports with ripretinib as the primary suspected drug were collected, involving 3 250 patients, and the proportion of male patients was higher than that of female patients (54.28% vs 43.63%). A total of 131 risk signals related to adverse drug event were excavated, and the top 5 adverse drug event s were fatigue, alopecia, death, disease progression, and progressive tumors. The top 5 adverse drug reaction signals not included in the instructions were abnormal hair structure, liver metastasis, bleeding gums, dysphonia, and decreased serum potassium. **Conclusion** Although ripretinib exhibits potential adverse drug event signals in clinical applications, the overall safety analysis based on the FAERS database suggests that it remains within an acceptable range. However, the frequent adverse reactions that may be caused by ripretinib and adverse reactions not recorded in the label, such as liver metastases and liver tumors, need to be of concern. Therefore, clinical pharmacists and physicians should pay close attention to these risks and develop and implement effective prevention and management measures to ensure the safety and efficacy of ripretinib in clinical use.

Key words: ripretinib; post-marketing safety evaluation; data mining; adverse drug event; fatigue; hair loss; abnormal hair structure; hepatic metastases

收稿日期: 2024-08-21

基金项目: 郴州市科技发展规划项目 (ZDYF2020228)

作者简介: 骆云霞, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 196886751@qq.com

瑞派替尼是一种新型酪氨酸激酶开关控制抑制剂,通过双重作用机制调节激酶开关和激活环,有效抑制原癌基因 *KIT* 及血小板衍生生长因子受体 α (*PDGFR α*) 的激酶活化,进而实现抗肿瘤作用^[1-2]。2020 年 5 月瑞派替尼 (DCC-2618) 在美国首次获得批准^[3],2021 年 3 月国内获批上市^[4],其获批的适应证是治疗接受过包括伊马替尼在内的 3 种及以上激酶抑制剂治疗的晚期胃肠道间质瘤成人患者^[5],即瑞派替尼是用于晚期胃肠道间质瘤的四线治疗,适用于对一线伊马替尼、二线的舒尼替尼、三线的瑞戈非尼都耐药的患者。基于 INVICTUS 研究数据表明^[6-7],瑞派替尼安全性、耐受性良好,最常见的不良反应 ($\geq 20\%$) 为脱发、疲乏、恶心、呕吐、腹痛、便秘、腹泻、食欲不振、掌跖红肿综合征和肌肉疼痛。最常见的 3 级或 4 级异常 ($\geq 4\%$) 是脂肪酶升高和磷酸盐减少。基于现有研究数据^[8-9],瑞派替尼在疗效上与舒尼替尼相当,而在安全性和耐受性方面表现出显著优势。针对伊马替尼一线治疗后的晚期胃肠道间质瘤患者,瑞派替尼因其卓越的安全性而具有显著的临床应用价值。然而,当前评估主要基于临床试验数据。鉴于瑞派替尼上市后在临床的广泛应用,本文旨在通过深入分析美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FAERS) 中瑞派替尼相关的不良事件,全面评估其在真实医疗环境中的安全性,以发现潜在风险,为临床用药提供更为可靠的指导。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于 FAERS 数据库中 2020 年第 2 季度—2024 年第 2 季度发布的美国信息交换标准代码 (ASCII) 数据包。

1.2 数据清理

采用世界卫生组织药物词典标准化 FAERS 数据库中的药物名称与活性成分进行瑞派替尼的筛选,即“*riporetinib*”,当首要怀疑药物为瑞派替尼,纳入目标药物人群,其他患者则进入其他药物人群,获得不良事件报告。根据 FDA 指导去除重复报告,使用大数据云 MaxCompute 进行数据存储与检索。排序筛选时,优先保留 CASEID 相同中 FDA_DT 最大的记录,若 CASEID 和 FDA_DT 均相同,则进一步保留 PRIMARYID 最大的记录。此外,还需根据每季度提供的删除报告列表,通过 CASEID 剔除相应报告。

1.3 数据标准化

使用最新国际医学用语词典 (MedDRA) 27.0 版标准化不良反应用语。合并同一首选语 (PT) 的不良事件,并按系统器官分类 (SOC) 对 PT 进行分类整理。

1.4 统计分析

采用比例失衡法中的报告比值比法 (ROR)、比例报告比值比法 (PRR) 和贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN) 法进行数据挖掘,计算公式参考文献报道^[10-11]。统计方法的计算均基于比例失衡测量法四格表,见表 1。其中 ROR 法报告数 $a \geq 3$ 且 95% 置信区间 (CI) (下限) > 1 则提示生成 1 个不良事件风险信号;PRR 法中报告数 $a \geq 3$,PRR 值 ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$,则提示检测到 1 个不良事件风险信号;BCPNN 法主要基于信息成分 (IC) 的 95% CI 下限 > 0 时,则提示检测到 1 个不良事件风险信号。本研究要求同时满足 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法 3 种算法判断阈值标准,确认为生成 1 个不良事件风险信号。使用 SAS 9.4 软件进行统计分析,结果汇总采用 Microsoft Excel 2016 完成。

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 Data for computing formula of reporting odds ratio

药物	目标不良事件 报告数	其他不良事 件报告数	合计
瑞派替尼	<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 瑞派替尼不良事件报告基本信息

按照上述限定标准从 FAERS 数据库中检索到以瑞派替尼为首要怀疑药物的不良事件报告共 11 469 份,涉及患者 3 250 例,男性患者的构成比高于女性患者 (54.28% vs 43.63%)。报告者中比例最高的为消费者,上报 1 940 例,占比 59.69%。上报国家前 5 位为美国、法国、加拿大、中国、德国,年度报告情况呈现上升趋势,见表 2。

2.2 瑞派替尼不良事件风险信号的检出结果

根据上述信号判定标准挖掘出瑞派替尼相关不良事件风险信号,ROR 法有 176 个;PRR 法有 154 个;BCPNN 法挖掘出 149 个,本研究要求同时满足 ROR 法、PRR 法和 BCPNN 法 3 种算法判断阈值标准,最终确认生成 131 个不良事件风险信号。将 131 个不良事件风险信号按照发生频次即报告数降序的

表 2 瑞派替尼相关不良事件报告的基本信息
Table 2 Basic information of ripretinib-related adverse event reports

项目		n/例	构成比/%
性别	男性	1 764	54.28
女性		1 418	43.63
未知		68	2.09
年龄/岁	0~17	1	0.03
18~44		67	2.06
45~64		485	14.92
65~74		510	15.69
≥75		306	9.42
未知		1 881	57.88
报告者	消费者	1 940	59.69
药剂师		748	23.02
医生		557	17.14
未知		5	0.15
转归情况	住院-初始或延长	672	20.68
其他医疗事件		554	17.05
死亡		369	11.35
生命威胁		15	0.46
残疾		3	0.09
未知		1 884	57.97
报告国家（前 5 位）	美国	3 025	93.08
法国		54	1.66
加拿大		46	1.42
中国		23	0.71
德国		15	0.46
年度报告情况	2020 年	202	6.22
2021 年		727	22.37
2022 年		810	24.92
2023 年		943	29.02
2024 年		568	17.48

前 20 位排序（排除非不良事件的部分信号），见表 3。报告数前 5 位的 PT 分别为疲劳、脱发、死亡、疾病进展、进展性肿瘤。

2.3 药品说明书中未收录的不良事件风险信号

在挖掘出的瑞派替尼相关不良事件风险信号中，发现部分不良事件信号未被说明书收录，将这些信号按照报告数降序进行排序选取前 20 位，见表 4。

3 讨论

鉴于中国每年 2~3 万的新发晚期胃肠道间质瘤患者，且多数为中晚期，传统治疗手段受限，瑞派替尼的引入为患者带来了新希望^[12-13]。作为《CSCO 胃肠间质瘤诊疗指南》中唯一 I 级推荐的四线治疗方案，瑞派替尼同时在 2020 年我国首版《中国临床肿瘤学会（CSCO）胃肠间质瘤诊疗指南 2020》^[14]被推荐用于三线治疗失败后的转移性胃肠道间质瘤，为 I 类证据的 I 级推荐，填补了我国晚期胃肠道间质瘤四线标准治疗的空白。其独特的作用机制为晚期胃肠道间质瘤治疗开辟了新的道路，具有重要的临床和研究价值，值得深入探索^[15-17]。

本研究基于 FAERS 数据库，联合采用 ROR、PRR 和 BCPNN 法挖掘瑞派替尼相关的不良事件风险信号，共识别出 131 个不良事件风险信号。这些不良事件风险信号与瑞派替尼药品说明书中提及的

表 3 瑞派替尼相关不良事件风险信号的检出结果

Table 3 Detection results of ripretinib-related adverse event reports signals

序号	PT	SOC	报告数	ROR (95%CI 下限)	PRR (χ^2)	IC (95%CI 下限)
1	疲劳	全身性疾病及给药部位各种反应	424	3.02 (2.74)	2.94 (550.46)	1.41
2	脱发	皮肤及皮下组织类疾病	386	10.76 (9.72)	10.44 (3 297.98)	3.20
3	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	287	2.10 (1.86)	2.07 (160.3)	0.87
4	疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	235	12.60 (11.07)	12.36 (2 453.55)	3.37
5	进展性肿瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	213	31.60 (27.58)	31.03 (6 163.07)	4.56
6	便秘	胃肠系统疾病	181	4.67 (4.03)	4.61 (512.81)	1.96
7	肌痉挛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	164	4.95 (4.24)	4.90 (509.45)	2.03
8	食欲减退	全身性疾病及给药部位各种反应	143	3.42 (2.9)	3.39 (242.26)	1.50
9	皮肤干燥	皮肤及皮下组织类疾病	138	6.71 (5.67)	6.64 (661.9)	2.43
10	肢体疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	137	2.37 (2)	2.35 (107.04)	0.97
11	高血压	血管与淋巴管类疾病	130	3.14 (2.64)	3.11 (187.15)	1.36
12	掌跖红肿综合征	各类神经系统疾病	124	28.62 (23.97)	28.32 (3 254.33)	4.27
13	肌痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	120	3.91 (3.27)	3.88 (257.02)	1.66
14	皮肤角化症	皮肤及皮下组织类疾病	98	86.86 (71.1)	86.13 (8 131.85)	5.23
15	上腹痛	胃肠系统疾病	96	2.61 (2.14)	2.60 (94.75)	1.06
16	腹部不适	胃肠系统疾病	67	2.27 (1.79)	2.27 (47.45)	0.80
17	外周肿胀	心脏器官疾病	59	2.16 (1.67)	2.15 (36.39)	0.70
18	水疱	各类损伤、中毒及操作并发症	54	5.61 (4.29)	5.59 (203.42)	1.98
19	皮肤剥脱	皮肤及皮下组织类疾病	51	3.86 (2.93)	3.84 (107.31)	1.46
20	腹胀	胃肠系统疾病	44	2.33 (1.73)	2.32 (33.24)	0.74

表 4 瑞派替尼说明书未收录的不良事件信号的检测结果

Table 4 Detection results of adverse event reports signals not included in ripretinib specifications

序号	PT	SOC	报告数	ROR (95%CI 下限)	PRR (χ^2)	IC (95%CI 下限)
1	毛发结构异常	皮肤及皮下组织类疾病	40	13.43 (9.85)	13.39 (457.74)	2.91
2	肝转移	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	36	10.83 (7.81)	10.80 (319.72)	2.62
3	牙龈出血	胃肠系统疾病	28	10.93 (7.54)	10.90 (251.44)	2.48
4	发声困难	呼吸系统、胸及纵隔疾病	23	2.12 (1.41)	2.12 (13.62)	0.43
5	血钾降低	各类检查	17	2.89 (1.8)	2.89 (20.98)	0.70
6	肝肿瘤	肝胆系统疾病	14	19.98 (11.82)	19.96 (251.28)	2.39
7	毛发颜色改变	皮肤及皮下组织类疾病	12	4.18 (2.37)	4.17 (28.93)	0.94
8	舌痛	胃肠系统疾病	10	2.71 (1.46)	2.70 (10.74)	0.36
9	甲状腺疾病	内分泌系统疾病	9	2.92 (1.52)	2.92 (11.37)	0.38
10	血钠降低	各类检查	9	2.45 (1.27)	2.45 (7.71)	0.18
11	肝脏病变	肝胆系统疾病	8	8.51 (4.25)	8.50 (52.91)	1.25
12	上气道咳嗽综合征	呼吸系统、胸及纵隔疾病	7	4.63 (2.21)	4.63 (19.89)	0.65
13	肌肉萎缩	各类神经系统疾病	7	3.09 (1.47)	3.09 (9.88)	0.27
14	血钙降低	各类检查	7	3.04 (1.45)	3.04 (9.57)	0.25
15	血镁降低	各类检查	6	3.61 (1.62)	3.60 (11.29)	0.30
16	耳部不适	耳及迷路类疾病	6	3.22 (1.45)	3.22 (9.19)	0.20
17	舌不适	胃肠系统疾病	5	7.35 (3.06)	7.35 (27.41)	0.66
18	前列腺肥大	生殖系统及乳腺疾病	5	6.42 (2.67)	6.42 (22.86)	0.57
19	牙龈疼痛	胃肠系统疾病	5	3.13 (1.3)	3.13 (7.24)	0.03
20	脊髓肿瘤	各类神经系统疾病	4	23.73 (8.89)	23.72 (86.73)	0.80

不良事件相吻合，且大部分阳性信号中发生报告数较多，如脱发、疾病进展、便秘、食欲减退、肌痛、高血压、皮肤疾病、胃肠道反应、掌跖红肿综合征、疲劳等，均已在说明书中明确列出，显示了本研究结果的准确性和实用性。

通过深入分析，本研究梳理了真实世界数据中瑞派替尼可能引发但说明书未收录报告数排名前 20 位的不良事件信号。涵盖了胃肠、肝胆、皮肤及皮下组织、呼吸系统等多个系统，其中包括毛发结构异常、牙龈出血、发声困难、血钾血钠血钙血镁降低、毛发颜色改变等常见症状。同时对于肝转移、肝肿瘤、肝脏病变、脊髓肿瘤等严重不良反应，应引起临床医生的特别关注，在临床工作中提高该类不良事件的相关性评价工作。未来的研究需进一步评估这些不良事件信号的临床意义，并考虑在药物说明书中添加相关信息，以确保患者用药安全。

综上所述，本研究基于 FAERS 数据库进行了数据挖掘，瑞派替尼的安全性整体而言处于可接受的阈值内，但仍有若干严重及新兴的不良事件信号，亟需临床医师和研究人员给予深度的关注和探索。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Smith B D, Kaufman M D, Lu W P, *et al.* Ripretinib (DCC-

2618) is a switch control kinase inhibitor of a broad spectrum of oncogenic and drug-Resistant KIT and PDGFRA variants [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(5): 738-751.

[2] Janku F, Abdul Razak A R, Chi P, *et al.* Switch control inhibition of KIT and PDGFRA in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor: A phase I study of ripretinib [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(28): 3294-3303.

[3] Dhillon S. Ripretinib: First approval [J]. *Drugs*, 2020, 80(11): 1133-1138.

[4] 2021 年 03 月 31 日药品批准证明文件待领取信息发布 [EB/OL]. (2021-03-31) [2024-08-21]. <https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20210331161934108.html>.

[5] Ripretinib (Qinlock) for GIST [J]. *Med Lett Drugs Ther*, 2021, 63(1621): e56-e57.

[6] Blay J Y, Serrano C, Heinrich M C, *et al.* Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7): 923-934.

[7] Serrano C, Heinrich M C, George S, *et al.* O-13 efficacy and safety of ripretinib as $\geq$ 4th-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor following crossover from placebo: Analyses from INVICTUS [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31: S236.

[8] Testing ripretinib against sunitinib in GIST [J]. *Cancer*

- Discov*, 2022, 12(3): 591-592.
- [9] Symcox M, Jones R L. Ripretinib versus sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after treatment with imatinib: A plain language summary of the phase 3 INTRIGUE trial [J]. *Future Oncol*, 2023, 19(36): 2383-2393.
- [10] 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.
- [11] 潘伟萍, 颜少伟, 蔡文科, 等. 基于 FAERS 数据库的英克司兰不良事件信号挖掘与分析 [J]. *现代药物与临床*, 2024, 39(7): 1884-1890.
- [12] 赵燕, 王昱昊, 王娟, 等. 胃肠间质瘤的诊疗进展 [J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2024, 18(1): 66-70.
- [13] 汪明, 曹晖. 晚期胃肠间质瘤药物治疗进展 [J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(2): 90-99.
- [14] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 胃肠间质瘤诊疗指南 2020 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 62-64.
- [15] 徐晨, 李岩峰, 曲宏岩. 瑞派替尼治疗晚期胃肠间质瘤的研究进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2023, 29(8): 714-719.
- [16] 张轶雯, 潘宗富, 叶强, 等. 新一代 TKI 类药物瑞派替尼在胃肠间质瘤中的作用及研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(23): 2690-2694.
- [17] 陈本川. 靶向治疗胃肠道间质瘤新药—瑞普替尼 (ripretinib) [J]. *医药导报*, 2021, 40(1): 144-152.

[责任编辑 高源]