

基于真实世界数据艾伏尼布不良事件和超说明书信号挖掘

王潺潺^{1,2}, 刘梦颖¹, 汪思亮¹, 李俐^{1*}

1. 南京鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

2. 中国药科大学 基础医学与临床药学院, 江苏 南京 210009

摘要: **目的** 利用美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 分析艾伏尼布药物不良事件和超说明书用药情况, 为临床安全用药提供参考。 **方法** 下载 FAERS 数据库 2018 年第 3 季度—2024 年第 2 季度的数据, 使用报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值比法 (PRR) 对艾伏尼布相关不良事件信号强度进行计算, 并分析超说明书使用情况。 **结果** 共提取到 1 535 例以艾伏尼布为主要怀疑药物的报告, 去除与药物无关和受原发病影响的不良事件后, 识别前 30 位的阳性不良事件信号, 信号强度最高的不良事件为分化综合征。还发现血小板减少、代谢减退、Janus 激酶 2 突变等未记录在药品说明书中的新信号。此外发现 663 例 (43.19%) 报告存在超说明书用药现象, 主要集中在胆管癌和恶性脑肿瘤。 **结论** 临床使用艾伏尼布过程中, 应监测分化综合征等强信号, 警惕血小板减少等新信号, 及时采取预防和干预措施, 以减少患者用药风险。同时需注意超说明书用药情况, 尤其是在胆管癌和恶性脑肿瘤领域的应用。本研究为临床安全使用艾伏尼布及拓宽其适应症提供参考, 促进临床工作者在真实医疗环境中合理安全使用该药。

关键词: 艾伏尼布; 超说明书用药; 不良事件; 分化综合征; 胆管癌; 恶性脑肿瘤

中图分类号: R973 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)11-2964-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.038

Based on real-world data ivosidenib adverse events and off-label signal mining

WANG Chanchan^{1,2}, LIU Mengying¹, WANG Siliang¹, LI Li¹

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China

2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Objective To analyze the adverse events and off-label drug use of ivosidenib by FAERS database, to provide reference for clinical safe drug use. **Methods** Download data from the FAERS database from Q3 2018 to Q2 2024 to calculate signal strength for ivosidenib-related adverse events using the reporting odds ratio (ROR) and proportional reporting odds ratio (PRR) method, and analyze off-label usage. **Results** A total of 1 535 reports of ivosidenib as the main suspected drug were extracted, and the first 30 positive adverse events signals were identified after removing the adverse events that were not related to the drug and affected by the primary disease, and the adverse events with the highest signal intensity was differentiation syndrome. New signals such as thrombocytopenia, metabolic hypometabolism, and Janus kinase 2 mutations that were not recorded in the drug label were also found. In addition, 663 cases (43.19%) were found to report off-label drug use, mainly concentrated in cholangiocarcinoma and malignant brain tumors. **Conclusion** During the clinical use of ivosidenib, strong signals such as differentiation syndrome should be monitored, new signals such as thrombocytopenia should be alerted, and preventive and intervention measures should be taken in time to reduce the risk of drug use in patients. At the same time, it is necessary to pay attention to the use of off-label drugs, especially in the field of cholangiocarcinoma and malignant brain tumors. This study provides a reference for the safe use of ivosidenib in clinical practice and broadens its indications, and promotes the rational and safe use of ivosidenib in a real medical environment.

Key words: ivosidenib; off-label use; adverse events; differentiation syndrome; cholangiocarcinoma; malignant brain tumors

收稿日期: 2024-09-18

基金项目: 中国药学会医院药学专业委员会科研专项资助项目 (CPA-Z05-ZC-2023002); 南京鼓楼医院临床研究专项资金资助项目 (2022-LCYJ-PY-48)

作者简介: 王潺潺, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。E-mail: 15186716971@163.com

*通信作者: 李俐, 女, 副主任药师, 硕士。E-mail: njglily@163.com

艾伏尼布是一种靶向异柠檬酸脱氢酶 1(IDH1) 基因突变阳性的小分子抑制剂^[1]。约有 8% 的急性髓系白血病患者存在 IDH1 突变^[2]。艾伏尼布可以降低突变产生的 2-羟基戊二酸 (2-HG) 水平, 使 DNA 和组蛋白甲基化恢复正常, 在恶性血液病中应用广泛。美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2018 年批准上市, 国内于 2022 年初批准其上市用于治疗 IDH1 突变成人复发性或难治性急性髓系白血病, 并被国内指南纳入 IDH1 突变的急性髓系白血病治疗推荐用药^[1]。艾伏尼布在国内上市较晚, 临床应用经验不足, 尤其是对其不良事件认识不足。

艾伏尼布说明书中常见的药物不良事件有分化综合征、QT 间期延长、疲劳等^[1]。由于临床试验设计具有局限性, 缺乏对艾伏尼布的安全性进行广泛系统性整理研究, 不能反映药物真实世界情况。FDA 不良事件报告系统 (FAERS) 包括了 FDA 收集的所有不良事件信息和用药错误信息, 相较于临床试验其数据覆盖更加广泛, 更能反映药物不良事件的真实情况。本研究通过 FAERS 数据库对艾伏尼布的不良事件和超说明书信号进行挖掘与分析, 为该药临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

结合药物上市时间, 本研究下载了 FAERS 数

据库中 2018 年第 3 季度至 2024 年第 2 季度的美国信息交换标准代码 (ASCII) 报告数据。

1.2 数据处理

去除重复报告, 通过 primaryid 字段建立数据间的映射关系。使用 Medex_UIMA_1.3.8 系统对药品进行标准化处理。提取以艾伏尼布作为不良事件首要怀疑 (PS) 药物的报告进行信号挖掘分析 (generic name=ivosidenib, role code=PS)。收集报告中的患者年龄、性别、上报地区和不良事件结局。

1.3 数据分析

采用 2 种统计方法挖掘艾伏尼布相关不良事件信号, 包括报告比值法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) ^[3]。计算方法基于经典四联表, 见表 1, 具体的计算公式及阈值见表 2^[3]。使用软件 WPS Excel 2024 进行统计分析, ROR/PRR 数值越高, 表明艾伏尼布与不良事件之间的关联性越强。

表 1 比例失衡法四联表

Table 1 Contents of fourfold table of disproportionality

药物	目标药物不良 事件报告数	其他药物不良 事件报告数	总计
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>
总计	<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

表 2 信号挖掘计算方法及阈值标准

Table 2 Signal mining calculation method and threshold standard

算法名称	计算公式	阈值
ROR	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $95\%CI = e^{\ln ROR \pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a \geq 3$; ROR 的 95%CI 下限 > 1 , 则提示生成 1 个信号
PRR	$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$ $\chi^2 = \frac{(ad-bc)^2}{(a+b)(c+d)(b+d)(a+c)}$	$a \geq 3$; $PRR \geq 2$; $\chi^2 \geq 4$, 则提示生成 1 个信号

2 结果

2.1 艾伏尼布相关不良事件报告的基本特征

本研究提取艾伏尼布自 2018 年第 3 季度—2024 年第 2 季度的不良事件报告共有 31 392 份, 筛选出以艾伏尼布为首要怀疑对象的报告共有 1 535 份。报告中的男性 (3.06%) 高于女性 (2.61%); 年龄信息缺失较多; 从 2018 年开始进行上报, 报告

数量集中在 2020 年 (33.55%) 和 2021 年 (29.12%), 见图 1。报告的国家主要是美国 (86.91%), 艾伏尼布造成的不良事件结局中严重结局 (死亡、初次或长期住院、危及生命) 较多 (31.21%), 见表 3。

2.2 艾伏尼布相关不良事件信号强度情况

经过信号计算筛选并除去适应证相关的不良事件后, 共得到 110 个阳性信号。按照发生频次进

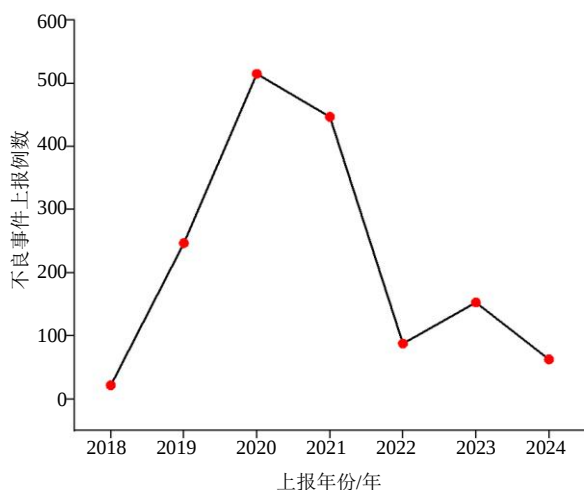


图 1 艾伏尼布不良事件年度报告数量趋势图

Fig. 1 Trend graph of the number of annual reports

表 3 艾伏尼布不良事件报告数和人口统计学特征

Table 3 Adverse drug reaction reports and demographic characteristics

项目	类别	n/例	构成比/%
性别	男	47	3.06
	女	40	2.61
	缺失	1 448	94.33
年龄/岁	0~<18	1	0.06
	≥18~<65	25	1.63
	≥65	42	2.74
	缺失	1 467	95.57
报告年份	2018	22	1.43
	2019	247	16.09
	2020	515	33.55
	2021	447	29.12
	2022	88	5.73
	2023	153	9.97
	2024 第 1 季度	40	2.61
	2024 第 2 季度	23	1.50
报告国家 (前 6 位)	美国	1 334	86.91
	法国	73	4.76
	德国	23	1.50
	澳大利亚	14	0.91
	芬兰	12	0.78
	中国	11	0.72
严重程度	死亡	93	6.06
	初次或长期住院	369	24.04
	危及生命	17	1.11
	不严重	1 056	68.79

行降序排列,发生频次排名前 5 位的不良事件信号为超说明书用药、疲劳、腹泻、恶心、产品剂量遗漏问题。按照 ROR 值对 PT 信号进行降序排列,不良事件信号强度排名前 5 位的为分化综合征、Janus

激酶 2 突变、骨扫描异常、代谢减退、原始细胞计数增加。艾伏尼布不良事件发生频次和信号强度排名前 30 位,见表 4、5。

2.3 艾伏尼布超说明书用药情况

在挖掘分析信号的过程中,发现发生频次最多的阳性信号为超说明书用药。与国内艾伏尼布注册上市说明书相比,本研究进一步分析了艾伏尼布超说明书用药的具体适应证数据,发现有 663 例超说明书使用报告,其中适应证以胆管癌 (35.4%) 和恶性脑肿瘤 (25.4%) 为最常见,见表 6。

3 讨论

国内艾伏尼布上市时间较晚,临床使用经验有限,为了进一步了解艾伏尼布不良事件真实世界情况,本研究基于面向全球的最大药物警戒数据库 FAERS 来分析该药的不良事件信号及超说明书用药情况。

3.1 艾伏尼布相关不良事件基本情况

本研究中艾伏尼布不良事件报告人群中男性多于女性,这与 1 项研究^[4]中报道男性急性髓系白血病患者风险高于女性相一致。从报告年份来看,年度报告数量趋势符合韦伯效应^[5],证实了本研究数据可靠。报告国家中以美国为主 (1 334 例, 86.91%),我国仅有 11 例报告,可能与该药在我国使用时间短等原因有关。从临床结局严重程度来看,严重结局占比较高,包括死亡 (6.06%) 和初次或长期住院 (24.04%) 以及危及生命 (1.11%),揭示了艾伏尼布在我国存在潜在风险,不容忽视。

3.2 艾伏尼布与分化综合征

根据挖掘出的艾伏尼布不良事件信号,发现信号强度最高为分化综合征 (ROR=597.5, P

表 4 发生频次排名前 30 位的艾伏尼布不良事件
Table 4 Top 30 PTs in terms of frequency of occurrence

序号	PT (数量)	n/例	ROR	95% CI	PRR	χ^2
1	超说明书用药	663	13.73	15.2, 12.4	8.23	4 438.6
2	疲劳*	155	2.54	3.0, 2.1	2.38	129.5
3	腹泻*	110	2.24	2.7, 1.8	2.15	70.2
4	恶心*	96	1.83	2.2, 1.5	1.75	32.2
5	产品剂量遗漏问题	71	2.31	2.9, 1.8	2.25	50.5
6	疾病进展	68	9.05	11.5, 7.1	8.70	464.9
7	血小板计数下降	55	6.23	8.2, 4.8	6.04	232.5
8	关节痛*	45	1.26	1.7, 0.9	1.30	2.3
9	药物无效	45	0.43	0.6, 0.3	0.45	33.2
10	重症肌无力*	44	1.64	2.2, 1.2	1.62	10.6
11	发热*	43	1.62	2.2, 1.2	1.60	9.9
12	分化综合症*	42	597.53	822.2, 434.3	581.2	22 414.4
13	头晕	42	1.26	1.7, 0.9	1.26	2.2
14	呼吸困难*	40	0.97	1.3, 0.7	0.97	0.03
15	腹部不适*	38	2.68	3.7, 1.9	2.63	38.9
16	头痛*	38	0.82	1.1, 0.6	0.82	1.5
17	呕吐*	37	1.19	1.6, 0.9	1.18	1.1
18	疼痛*	37	0.64	0.9, 0.5	0.65	7.2
19	食欲下降*	36	1.98	2.8, 1.4	1.96	17.1
20	心电图 QT 延长*	35	13.46	18.8, 9.6	13.18	393.9
21	血红蛋白降低*	35	4.64	6.5, 3.3	4.56	97.6
22	皮疹*	34	1.04	1.5, 0.7	1.04	0.1
23	便秘*	34	2.01	2.8, 1.4	1.98	16.8
24	萎靡	31	0.90	1.3, 0.6	0.91	0.3
25	药物相互作用	30	2.91	4.2, 2.0	2.87	36.8
26	产品使用问题	29	1.89	2.7, 1.3	1.87	11.95
27	死亡	28	0.50	0.7, 0.3	0.51	14.02
28	肺炎*	26	1.04	1.5, 0.7	1.04	0.03
29	白细胞计数下降	25	2.58	3.8, 1.7	2.56	23.9
30	瘙痒*	25	0.90	1.3, 0.6	0.90	0.3

*为说明书中已存在的不良事件。

*Adverse event that are already present in the instructions.

不良事件信号，包括血小板计数减少、Janus 激酶 2 突变、骨扫描异常等。由于临床试验存在样本量有限、观察时间短等局限性，因此需通过上市后真实世界数据对药物安全性进行补充。根据研究结果，药物使用过程中需要关注艾伏尼布与血小板减少之间潜在关联性（55 例，ROR=6.23）。1 项Ⅲ期临床试验结果显示，艾伏尼布治疗 IDH1 突变急性髓系白血病患者血小板减少 3 级不良事件发生率为 24%，出血事件发生率高于安慰剂组（41% vs 29%）^[10]。在另 1 项Ⅲ期临床试验中，也出现 3 级以上血小板减少不良事件^[11]。艾伏尼布导致血小板减少的发生机制有待进一步挖掘。在治疗过程中，需要警惕药品说明书上未提及的不良事件风险信号，具备风险意识，有助于保障患者的治疗安全。

3.4 艾伏尼布超说明书用药

本研究在对艾伏尼布上市以来不良事件信号

挖掘过程中，发现出现频次最多的信号为超说明书用药（663 例，43.19%），主要为治疗胆管癌和恶性脑肿瘤。借助数据库挖掘揭示药物在说明书外的使用潜力，从而促进

表 5 信号强度排名前 30 位的艾伏尼布不良事件
Table 5 Top 30 PTs in terms of signal strength

PT (强度)	n/例	ROR	95%CI	PPR	χ^2
分化综合征*	42	597.5	822.2, 434.3	581.2	22 414.4
Janus 激酶 2 突变	4	455.1	1 253.7, 165.2	453.9	1 694.6
骨扫描异常	3	202.6	639.5, 64.2	202.2	583.4
代谢减退	3	98.4	307.9, 31.4	98.2	284.5
原始细胞计数增加	8	91.6	184.3, 45.5	91.1	703.4
眼科激光手术	3	85.6	267.7, 27.4	85.5	247.3
骨髓增生	3	84.9	265.4, 27.2	84.8	245.2
骨髓穿刺和活检	3	75.5	235.9, 24.2	75.4	217.7
红细胞计数异常	6	39.9	89.1, 17.8	39.7	225.1
骨髓移植	4	36.8	98.4, 13.8	36.7	138.2
前列腺炎	3	34.4	107.1, 11.0	34.3	96.6
(神经性疾病发作前) 先兆	3	26.8	83.4, 8.6	26.8	74.1
心电图异常*	13	26.3	45.5, 15.2	26.1	312.7
牙本质敏感症	4	26.3	70.3, 9.8	26.2	96.7
真菌血症	3	25.5	79.5, 8.2	25.5	70.4
中耳积液	4	23.9	63.8, 8.9	23.8	87.2
计算机断层扫描异常	3	23.4	72.7, 7.5	23.3	63.9
管状视	3	22.1	68.7, 7.1	22.1	60.1
核磁共振成像异常	3	18.3	56.8, 5.9	18.3	48.8
移植物抗宿主病	8	17.9	36.0, 9.0	17.9	127.0
血红蛋白异常*	9	16.8	32.3, 8.7	16.7	132.2
血小板计数异常	9	16.0	30.8, 8.3	15.9	125.3
嘴唇干裂	4	15.0	39.9, 5.6	14.9	51.8
乳糖不耐受	3	14.3	44.5, 4.6	14.3	37.0
有先兆偏头痛	3	14.2	44.1, 4.6	14.2	36.6
低蛋白血症	3	13.8	42.8, 4.4	13.7	35.4
超说明书用药	663	13.7	15.2, 12.4	8.2	4 438.6
心电图 QT 延长*	35	13.5	18.8, 9.6	13.2	393.9
白细胞计数异常*	8	12.6	25.2, 6.3	12.5	84.6
非典型性肺炎	3	12.5	38.9, 4.0	12.5	31.6

*为说明书中已存在的不良事件。
*Adverse event that are already present in the instructions.

表 6 艾伏尼布不良事件为超说明书用药的患者适应证
Table 6 Off-label uses not mentioned in the drug instructions

适应证	n/例	构成比/%
胆管癌	235	35.4
恶性脑肿瘤	168	25.4
骨髓增生异常综合征	28	4.2
骨癌	14	2.1
肝癌	13	2.0
其他	205	30.9

3.4.2 恶性脑肿瘤 成人最常见的原发性恶性脑肿瘤类型为 IDH1 突变胶质瘤，该病是导致脑肿瘤发病率和死亡率增加的主要因素之一^[17]。IDH1 突变引发的肿瘤发生机制与其异常代谢产物导致的 DNA 甲基化有关，这一过程激活了致癌基因，促进了胶质瘤的发展^[17]。据 1 项临床研究显示，在 66 例晚期胶质瘤患者治疗中，艾伏尼布能延长无进展生存期以及减少非增强型肿瘤生长，具有良好的安全性^[18]。艾伏尼布作为 IDH1 突变脑胶质瘤潜在靶向药，在中国《脑胶质瘤诊疗指南（2022 版）》中，艾

伏尼布被推荐为治疗 IDH1 突变型脑胶质瘤的候选药物^[19]。

综上所述,本研究通过对 FAERS 数据库挖掘分析了艾伏尼布上市后的不良事件信号,发现其与分化综合征、腹泻、疲劳等不良事件关联性较强,与说明书中描述内容基本一致。此外,研究结果中识别出了血小板减少、Janus 激酶 2 突变、骨扫描异常等新不良事件信号填补了说明书的空白。本研究还揭示了艾伏尼布存在超说明书用药现象,尤其在胆管癌和恶性脑肿瘤治疗邻域较为常见,这一发现突显了艾伏尼布在这些领域的潜在治疗价值。总之,本研究为艾伏尼布的安全性评估和新适应症拓展提供了重要参考,帮助医务人员在临床中合理应用药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会. 艾伏尼布治疗异柠檬酸脱氢酶 1 突变成年人急性髓系白血病临床应用指导原则(2023 年版) [J]. 白血病 淋巴瘤, 2023, 32(11): 641-646.
- [2] 王圣勇, 侯雪婷, 顾培馨, 等. 急性髓系白血病靶向治疗药物的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2024, 21(9): 67-70.
- [3] 臧美彤, 孟帅, 张洁, 等. 基于 FAERS 数据库的布格替尼不良反应信号挖掘与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(15): 1790-1794.
- [4] Shallis R M, Wang R, Davidoff A, et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges [J]. *Blood Rev*, 2019, 36(Suppl 1): 70-87.
- [5] Noguchi Y, Tachi T, Teramachi H. Detection algorithms and attentive points of safety signal using spontaneous reporting systems as a clinical data source [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab347.
- [6] Gasparovic L, Weiler S, Higi L, et al. Incidence of differentiation syndrome associated with treatment regimens in acute myeloid leukemia: A systematic review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3342.
- [7] Nassereddine S, Lap C J, Tabbara I A. Evaluating ivosidenib for the treatment of relapsed/refractory AML: Design, development, and place in therapy [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 12: 303-308.
- [8] Norsworthy K J, Mulkey F, Scott E C, et al. Differentiation syndrome with ivosidenib and enasidenib treatment in patients with relapsed or refractory IDH-mutated AML: A U.S. Food and Drug Administration systematic analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4280-4288.
- [9] 钟琳, 刘琳, 周泽平. 急性早幼粒细胞白血病治疗出现分化综合征的诊疗进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(7): 1374-1378.
- [10] Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1519-1531.
- [11] DiNardo C D, Stein E M, de Botton S, et al. Durable Remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(25): 2386-2398.
- [12] Ilyas S I, Khan S A, Hallemeier C L, et al. Cholangiocarcinoma-evolving concepts and therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95-111.
- [13] Boscoe A N, Rolland C, Kelley R K. Frequency and prognostic significance of isocitrate dehydrogenase 1 mutations in cholangiocarcinoma: A systematic literature review [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2019, 10(4): 751-765.
- [14] Zhu A X, Macarulla T, Jayle M M, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11): 1669-1677.
- [15] 李斌, 纪元. 中国抗癌协会胆道恶性肿瘤靶向及免疫治疗指南(2022)(简要版) [J]. 中国实用外科杂志, 2023, 43(5): 481-491.
- [16] 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科专家工作组. 胆道恶性肿瘤全程规范管理中国专家共识(2023) [J]. 中华外科杂志, 2024, 62(6): 504-513.
- [17] Miller J J, Castro L N G, McBrayer S, et al. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutant gliomas: A society for neuro-oncology (SNO) consensus review on diagnosis, management, and future directions [J]. *Neuro Oncol*, 2023, 25(1): 4-25.
- [18] Mellinghoff I K, Ellingson B M, Touat M, et al. Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(29): 3398-3406.
- [19] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 等. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-777.

[责任编辑 高源]