

Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件信号挖掘与分析

蒋程¹, 袁雍¹, 陈运旺¹, 江鑫², 汤忠祝^{1*} [1.浙江省立同德医院(浙江省中医药研究院), 杭州 310012; 2.浙江中医药大学附属温岭中医院, 浙江 温岭 317500]

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), 对新型放射性治疗药物 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 的不良事件信号进行挖掘和分析。方法 检索 FAERS 中 2022 年第 2 季度—2022 年第 4 季度以 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 为首要怀疑的不良事件报告, 分析报告特征、人口学特征及不良事件的诱发时间。采用报告比值(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法、贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法和多项伽马泊松分布缩减(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)法挖掘有效信号。结果 共获得以 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 为首要怀疑药物的不良事件报告 634 例, 报告数量整体呈逐月增长趋势, 其中 568 例(89.6%)发生在美国。在所统计的报告中, 常见年龄为 61~80 岁(75.4%), 体质量为 61~80 kg (50.9%)。不良事件的诱发时间主要集中于 0~30 d, 占 41.5%。基于 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 4 种算法, 在首选术语(preferred term, PT)层级共获得 6 个有效信号, 分别为贫血(PT: 10002034)、血小板减少症(PT: 10043554)、实验室检查异常(PT: 10023547)、血小板计数降低(PT: 10035528)、全血细胞计数减少(PT: 10017413)、口干(PT: 10013781)。结论 在使用 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 时, 应重点加强用药 1 个月内的临床监护, 并关注全血细胞、血小板计数相关实验室检查结果。

关键词: lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan; 不良事件; 首选术语; 有效信号

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)12-1603-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230797

引用本文: 蒋程, 袁雍, 陈运旺, 等. Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件信号挖掘与分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1603-1608.

Data Mining and Analysis of Adverse Events for Lutetium Lu 177 Vipivotide Tetraxetan

JIANG Cheng¹, YUAN Yong¹, CHEN Yunwang¹, JIANG Xin², TANG Zhongzhu^{1*} [1. Tongde Hospital of Zhejiang Province (Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine), Hangzhou 310012, China; 2. Wenling Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Wenling 317500, China]

ABSTRACT: BACKGROUND On March 2022, the United States Food and Drug Administration(FDA) announced the approval of radiolabeled drug lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan for treatment of adult patients with prostate specific membrane antigen(PSMA)-positive metastatic castration-resistant prostate cancer who have been treated with androgen-receptor pathway inhibition and taxane-based chemotherapy. As PSMA is barely expressed on non-prostatic tissue, it has a very low background accumulation in healthy tissue, consequently, avoiding severe adverse drug reaction of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan. A multicenter phase III VISION study(NCT 03511664) showed that about 30% of patients with evaluable disease at baseline demonstrated an overall response with lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan plus standard care, compared to only 2% in the control arm. The high efficacy and mild adverse drug reaction of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan cause opportunities for the healthcare systems and represent an important next step towards novel oncotherapy, but also cause great challenges in its clinical use due to lack of practical experience. Currently, data on the large sample and real-world comprehensive safety of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan are still limited. Therefore, it is necessary to employ data mining algorithms to seek out the potential adverse event signals of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan by post-marketing monitoring. **METHODS** FDA Adverse Event Reporting System(FAERS) is a publicly available, voluntary, and spontaneous reporting database. In the present study, the adverse events reported from the second quarter of 2022 to the fourth quarter of 2022 with lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan from FAERS were retrospectively analyzed. Seven types of datasets, including patient demographic and administrative information(DEMO), drug information(DRUG), therapy start dates and end dates for reported drugs(THER), adverse event results(OUTC), adverse event sources(PRSP), coded for the adverse events(REAC), and indications for use/diagnosis(INDI) were used. The reports of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan were identified using generic name(LUTETIUM LU-177

基金项目: 国家自然科学基金项目(82104383); 浙江省医药卫生科技计划项目(2020KY1062, 2023RC141); 浙江省基础公益研究计划项目(LGF22H300010)

作者简介: 蒋程, 女, 博士, 副主任药师 E-mail: jiangcheng0818@126.com *通信作者: 汤忠祝, 男, 硕士, 副主任医师 E-mail: zztang2012@126.com

VIPIVOTIDE TETRAXETAN in prod_ai column) and trade name(PLUVICTO in drug name column) in the DRUG dataset. The adverse event reports with the role_cod as the primary suspected(PS) were chose. Next, the report characteristics, demographic characteristics and onset time of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan-associated adverse events were analyzed. The adverse events were coded using preferred terms(PT) derived from the standardized *Medical Dictionary for Regulatory Activities* 25.1(MedDRA), which contained 27 system organ classes(SOCs). Four algorithms, including reporting odds ratio(ROR), proportional reporting ratio(PRR), Bayesian confidence propagation neural network(BCPNN) and multi-item gamma Poisson shrinker(MGPS) were used to detect the signals. All the four data mining algorithms were based on the disproportionality analysis. An adverse event signal was detected only when it conformed to all of the four algorithms criteria simultaneously. **RESULTS** A total of 634 reports associated with lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan were considered. As a whole, the number of reports had increased gradually month-on-month, and 568(89.6%) reports occurred in the United States. The most common age and body weight groups were 61–80 years(75.4%) and 61–80 kg(50.9%), respectively. Most reports occurred within 30 d after administration of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan, accounting for 41.5%. Based on 4 algorithms of ROR, PRR, BCPNN and MGPS, six effective signals at the PT level were detected, including anaemia(PT: 10002034), thrombocytopenia(PT: 10043554), laboratory test abnormal(PT: 10023547), platelet count decreased(PT: 10035528), full blood count decreased(PT: 10017413) and dry mouth(PT: 10013781). **CONCLUSION** When using lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan, it is important to strengthen clinical monitoring within one month and pay attentions to laboratory results including complete blood cell and platelet count. This study might provide powerful support for clinical monitoring of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan.

KEYWORDS: lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan; adverse event; preferred term; effective signal

放射性药物指含有放射性核素标记的用于医学诊断或治疗的化合物或生物制剂^[1]。随着核医学的发展,放射性药物的需求不断增加,但相对于放射性诊断药物,放射性治疗药物的临床应用仍处于起步阶段。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)仅批准上市了 Xofigo、Luta-thera、Azedra 和 Pluvicto 4 种放射性治疗药物。随着放射性治疗药物的不断研发,对已上市的放射性治疗药物及时进行临床用药安全性评价,不仅有助于为其临床用药监护提供指导,还可为后续新药研发药理毒理学试验的开展提供依据。

Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan(Pluvicto)是全球首款用于治疗前列腺特异性膜抗原阳性转移性去势抵抗性前列腺癌的放射性核素偶联药物,于 2022 年 3 月获美国 FDA 批准上市。研究表明,前列腺特异性膜抗原在 80%的前列腺癌患者中高度表达,而 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 可与表达前列腺特异性膜抗原的前列腺癌细胞结合,并通过 177 Lu 释放的辐射能量诱导 DNA 损伤,从而杀伤肿瘤细胞^[2-3]。由于 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 释放的辐射只在短距离内起作用,可有效减轻对周围健康细胞的损伤,为肿瘤的治疗带来了巨大的空间^[4]。作为一种新型的放射性治疗药物, lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 的临床用药经验仍相对较少。因此,对以 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 为代表的放射性治疗药物在真实世界中的临床用药安全性进

行监测具有重要意义。鉴于此,本研究基于美国 FDA 不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)对 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 的药品不良事件报告进行挖掘与分析,旨在为放射性治疗药物的临床用药监护提供依据。

1 方法

1.1 数据来源和筛选

导入美国 FAERS 中 2022 年第 2 季度—2022 年第 4 季度的数据,包括个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)、不良事件结果(OUTC)、不良事件来源(PRSP)、药物治疗时间(THER)、药物适应证(INDI)7 个数据表。2022 年第 2 季度—2022 年第 4 季度共检索到 1 365 772 份报告。根据 FDA 推荐的方法去除重复数据,即当“CASEID”相同时,选择“FDA_DT”最新的报告;当“CASEID”和“FDA_DT”均相同时,选择“PRIMARYID”最大的报告。去除重复数据后,共得到 1 291 255 份报告。

筛选“PROD_AI”字段为“LUTETIUM LU-177 VIPIVOTIDE TETRAXETAN”或“DRUGNAME”字段为“PLUVICTO”,且“ROLE_COD”为“PS”的报告,得到以 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 为主要怀疑药物的不良事件报告 634 例。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告分析流程见图 1。

1.2 数据分析

统计 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良

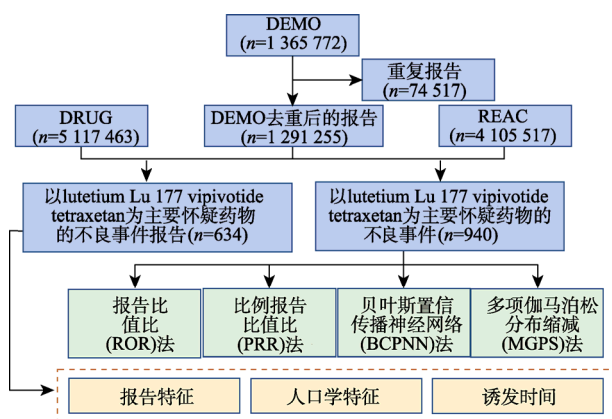


图1 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告分析流程

Fig. 1 Flow diagram of data analysis of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan-associated adverse events

事件的报告特征,包括报告时间、发生国家、报告者类型。分析 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的人口学特征,包括性别、年龄、体质量。以“EVENT_DT”和“START_DT”的时间差计算 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的诱发时间。排除无法判读、不符合逻辑关系的报告,统计诱发时间分布。

根据 ICH《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 25.1 版进行首选术语(preferred terms, PT)和主系统器官分类(system organ classification, SOC)匹配。基于比例失衡四格表,采用报告比值(reporting odds ratio, ROR)法、比例报告比值比(proportional reporting ratio, PRR)法、贝叶斯置信传播神经网络(Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)法和多项伽马泊松分布缩减(multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS)法 4 种算法,分别计算 ROR 值及 95% CI、PRR 值及 χ^2 值、IC 值及 IC025 值、EBGM 值及 EBGM05 值。ROR 法的标准为 95% CI>1 且报告数 ≥ 2 例^[5]。PRR 法的标准为 PRR 值 ≥ 2 、 χ^2 值 ≥ 4 且报告数 ≥ 3 例^[6-7]。BCPNN 法的标准为 IC025 值>0^[7-8]。MGPS 法的标准为 EBGM05 值>2^[5]。将同时符合 4 种算法的信号筛选为潜在信号。排除与药物无关的信号,最终获得有效 PT 信号和累及 SOC。所有统计分析采用 Jupyter Notebook 软件(6.4.12 版)完成。

2 结果

2.1 报告特征分析

分析 2022 年 4 月—2022 年 12 月的 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告数,见图

2A。在以 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 为主要怀疑药物的 634 份报告中,报告数呈逐月增长的趋势,可能与 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 的用量增长有关,同时也说明该药物的不良事件引起了更多人的关注。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告者类型分布见图 2B。在 634 份报告中,498 份(78.5%)由健康专家提交,其余依次为医师 110 份(17.4%)、消费者 23 份(3.6%)和药师 3 份(0.5%)。将 FAERS 中的发生国家代码与 FDA 国家标准索引中的国家名称进行匹配,统计 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告发生国家分布,见图 2C。在 634 份报告中,568 份(89.6%)发生在美国,其余依次为法国 26 份(4.1%)、瑞士 14 份(2.2%)、加拿大 6 份(0.9%)等。

2.2 人口学特征分析

排除信息缺失的病例后,分析 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的人口学特征。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的性别分布见图 3A。共有 126 份上报了患者的性别,其中 125 份(99.2%)为男性,1 份(0.8%)为女性。对 1 份性别为女性的报告进行分析,诊断和 PT 均未明确,因此无法判定该病例信息录入的可靠性。由于 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 主要应用于前列腺癌患者,用药人群为男性,故报告集中于男性患者。对 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的年龄分布进行分析,见图 3B。共 61 份上报了年龄信息,患者的年龄在 54~90 岁,其中 ≤ 60 岁的 7 份(11.5%)、61~70 岁的 20 份(32.8%)、71~80 岁的 26 份(42.6%)和>80 岁的 8 份(13.1%),主要集中于 61~80 岁,合计占 75.4%。临床经验表明,前列腺癌的发病与年龄密切相关,发病率随年龄而增长,高发年龄为 65~80 岁。本研究中 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的年龄分布与既往流行病学特征相符。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的体质量分布见图 3C。共 55 份上报了体质量信息,其中 ≤ 60 kg 的 8 例(14.5%)、61~70 kg 的 12 例(21.8%)、71~80 kg 的 16 例(29.1%)、81~90 kg 的 7 例(12.7%)、>90 kg 的 12 例(21.8%),主要集中于 61~80 kg,合计占 50.9%。临床经验表明,高蛋白饮食、不控制体质量、缺乏合理锻炼等均会增加前列腺癌的发病风险。体质量>90 kg 的病例比例较高,可能与前列腺癌在该体质量阶段的发病率较高有一定的相关

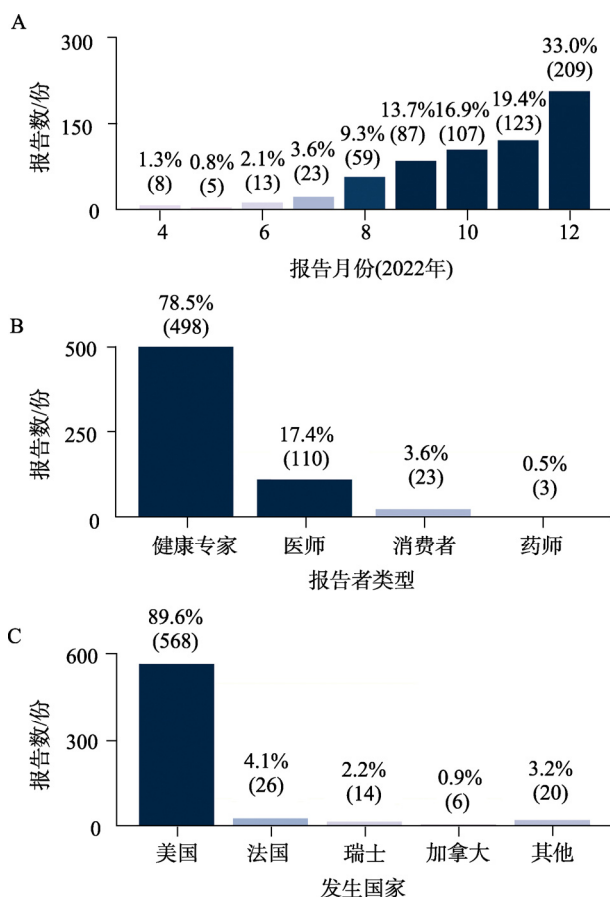


图2 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告特征($n=634$)

A-报告时间; B-报告者类型; C-发生国家。

Fig. 2 Report characteristics of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan-associated adverse events($n=634$)

A-Report time; B-reporter type; C-occurred country.

性, 但本研究结果仍然提示, 对体质量>90 kg 的患者在使用 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 时应加强用药监护。

2.3 诱发时间分析

根据 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 开始治疗日期和不良事件发生日期计算不良事件的诱发时间。排除记录不规范及信息缺失的病例后, 共得到 65 份有效数据。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的诱发时间分布见图 4。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的诱发时间最短为当天, 最长为 253 d, 其中 41.5% 的病例集中于 0~30 d。以上结果提示, 在 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 用药初期, 尤其是用药 1 个月内, 应重点加强对患者的监护。

2.4 信号分析

对 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 的不良事件进行分析, 共得到 PT 层级的信号 223 个。

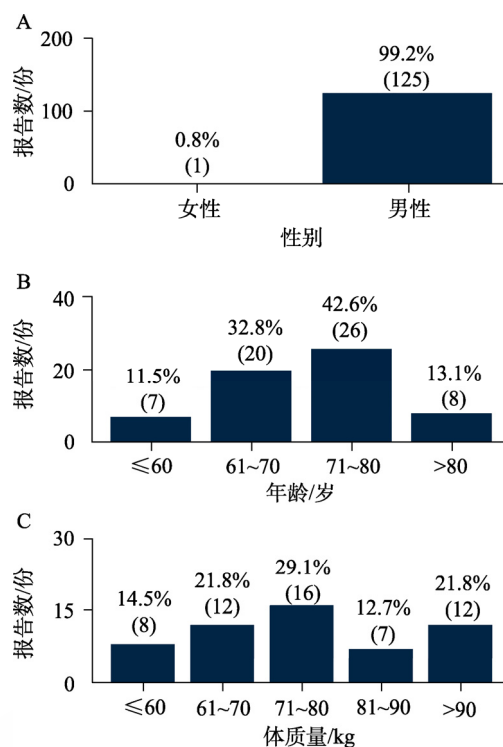


图3 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件人口学特征

A-性别($n=126$); B-年龄($n=61$); C-体质量($n=55$)。

Fig. 3 Demographic characteristics of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan-associated adverse events

A-Gender($n=126$); B-age($n=61$); C-body weight($n=55$).

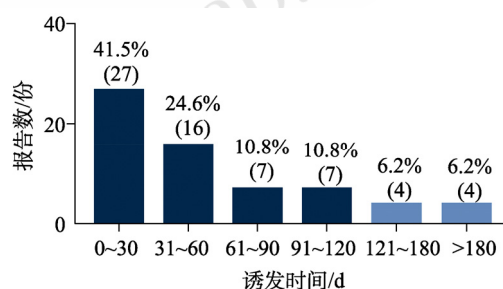


图4 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件诱发时间($n=65$)

Fig. 4 Onset time of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan-associated adverse events($n=65$)

ROR、PRR、BCPNN、MGPS 算法分别筛选得到 38, 24, 19, 69 个潜在信号, 其中 18 个信号同时符合 4 种算法。

排除与药物无关(定义不明确, 可能因原发疾病、疾病进展或其他原因导致)的 12 个信号, 包括未明确定义的疾病(PT: 10061520)、死亡(PT: 10011906)、疾病进展(PT: 10061818)、恶性肿瘤进展(PT: 10051398)、前列腺特异性抗原升高(PT: 10036975)、胸腔积液(PT: 10035598)、激素难控制性前列腺癌(PT: 10062904)、前列腺转移性癌

(PT: 10036909)、骨转移(PT: 10027452)、血尿症(PT: 10018867)、SARS-CoV-2 检测阳性(PT: 10084271)、髌部骨折(PT: 10020100), 最终获得同时符合 4 种算法的 6 个有效信号, 包括贫血(PT: 10002034)、血小板减少症(PT: 10043554)、实验室检查异常(PT: 10023547)、血小板计数降低(PT: 10035528)、全血细胞计数减少(PT: 10017413)、口干(PT: 10013781), 主要累及血液及淋巴系统疾病(SOC: 10005329)、各类检查(SOC: 10022891)、胃肠系统疾病(SOC: 10017947)。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件信号分析见表 1。

3 讨论

前列腺癌是男性群体的第二大常见恶性肿瘤, 也是第三大常见癌症死亡原因^[9]。据统计, 全球每年新增前列腺癌病例>140 万, 死亡例数>37 万。虽然目前对前列腺癌的治疗可采用多种类型的化疗药物和新型激素制剂, 但转移性前列腺癌患者的 5 年生存率仍<30%。此外, 当肿瘤对紫杉烷类化疗药物产生耐药性时, 治疗方案仍相当有限^[9]。Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 作为全球首款用于治疗前列腺特异性膜抗原阳性转移性去势抵抗性前列腺癌的放射性核素偶联药物, 其有效性和安全性已在一项国际性、多中心、开放标签、随机平行分组的 III 期临床试验(NCT03511664)中得到证实。结果表明, 与对照组(给予阿比特龙、恩杂鲁胺、双磷酸盐、地舒单抗等药物或放射治疗)相比, lutetium Lu 177

vipivotide tetraxetan 组患者的死亡风险降低 38%。此外, 在基线携带可评估疾病的患者中, lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 组的总缓解率为 30%, 而对照组仅 2%^[4]。

虽然放射性治疗药物正在改变转移性前列腺癌的治疗方式, 但临床用药经验仍相对较少, 特别是与其他方案(包括激素、免疫和化疗药物)联合使用时, 如何更合理地进行临床用药监护至关重要。目前, lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 在中国尚未上市, 但尽早研究 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 在真实世界中的不良事件, 有助于使更多前列腺癌患者及时受益, 并为后续临床用药监护提供依据。临床试验表明, lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 最常见的不良反应是疲劳(43%)、口干(39%)、恶心(35%)、贫血(32%)、食欲减退(21%)和便秘(20%)^[10]。此外, 在接受 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 治疗的患者中, 最常见的实验室检查异常为淋巴细胞减少、血红蛋白减少、白细胞减少、血小板减少等^[11]。本研究获得的 6 个有效信号均为临床试验中发现的不良反应, 证明了本方法的可靠性。在 6 个有效信号中, ROR 值、PRR 值、IC 值、EBGM 值的排序结果一致, 均为实验室检查异常>全血细胞计数减少>血小板减少症>贫血>血小板计数降低>口干。以上结果提示, 在 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 用药时, 应重点加强对实验室检查结果的监测, 尤其是针对骨髓抑制相关不良

表 1 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件信号分析

Tab. 1 Signal analysis of lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan-associated adverse events

主系统器官分类(SOC)	首选术语(PT)	报告数/份	ROR (95% CI)	PRR (χ^2)	IC (IC025)	EBGM (EBGM05)
血液及淋巴系统疾病(SOC: 10005329)	贫血(PT: 10002034) ^{abcd}	18	7.14(4.48~11.39)	7.03(93.12)	2.81(1.74)	7.02(4.40)
血液及淋巴系统疾病(SOC: 10005329)	血小板减少症(PT: 10043554) ^{abcd}	14	9.43(5.56~15.99)	9.30(103.72)	3.22(1.83)	9.29(5.48)
全身性疾病及给药部位各种反应(SOC: 疲劳(PT: 10016256) 10018065)		13	0.96(0.56~1.66)	0.96(0.02)	-0.06(-0.83)	0.96(0.56)
各类检查(SOC: 10022891)	实验室检查异常(PT: 10023547) ^{abcd}	10	24.33(13.03~45.45)	24.08(220.15)	4.58(2.08)	23.96(12.83)
各类检查(SOC: 10022891)	血小板计数降低(PT: 10035528) ^{abcd}	10	5.43(2.91~10.13)	5.38(35.72)	2.43(1.07)	5.38(2.88)
胃肠系统疾病(SOC: 10017947)	恶心(PT: 10028813)	9	0.81(0.42~1.55)	0.81(0.42)	-0.31(-1.20)	0.81(0.42)
全身性疾病及给药部位各种反应(SOC: 乏力(PT: 10003549) 10018065)		8	1.49(0.74~2.99)	1.49(1.28)	0.57(-0.47)	1.49(0.74)
胃肠系统疾病(SOC: 10017947)	呕吐(PT: 10047700)	7	1.17(0.56~2.47)	1.17(0.18)	0.23(-0.83)	1.17(0.56)
各类检查(SOC: 10022891)	全血细胞计数减少(PT: 10017413) ^{abcd}	6	16.26(7.28~36.34)	16.16(85.07)	4.01(1.25)	16.11(7.21)
胃肠系统疾病(SOC: 10017947)	口干(PT: 10013781) ^{abcd}	5	5.03(2.09~12.11)	5.01(16.02)	2.32(0.40)	5.00(2.08)

注: ^a符合 ROR 法; ^b符合 PRR 法; ^c符合 BCPNN 法; ^d符合 MGPS 法; ^{abcd}符合 4 种算法。

Note: ^aCompliant with ROR method; ^bcompliant with PRR method; ^ccompliant with BCPNN method; ^dcompliant with MGPS method; ^{abcd}conforms to four algorithms.

事件及时采取有效措施。此外,疲劳、恶心、乏力、呕吐为 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 临床试验中的常见不良反应,在本研究中的报告数分别为疲劳 13 份、恶心 9 份、乏力 8 份、呕吐 7 份(表 1)。虽然以上不良反应均有报告,但 4 种算法均未检测到有效信号,仍有待更长期的监测。

FAERS 为公共病例报告数据库,因数据庞大且更新及时,在药品上市后的不良事件信号挖掘中具有独特优势^[12-16]。为了最大程度地减少信号检测偏倚,本研究采用了 ROR、PRR、BCPNN、MGPS 4 种算法同时挖掘有效信号,但基于 FAERS 数据库的研究仍存在以下缺陷。首先, lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 为放射性治疗新药,获美国 FDA 批准上市的时间不长。本研究虽然分析了自 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 上市后至本研究开展时所有可获得的数据(2022 年第 1 季度未检索到 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件报告),但研究周期仍较短,病例数较少。因此,对 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 不良事件的分析,尤其是诱发时间的分析,仍有待更长期的监测和研究。其次,FAERS 为自发呈报系统,存在信息质量参差不齐、信息不全等缺陷。第三,由于 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 未在中国上市,数据主要来源于美国、法国等欧美国家,对中国人群的指导性仍有待进一步研究。

综上,在使用 lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan 时,应重点加强用药 1 个月内的临床监护,并关注全血细胞、血小板计数相关实验室检查结果。

REFERENCES

- [1] DU C Y, ZHAO Q, ZHANG Y Z, et al. Discussion on nonclinical safety evaluation strategies for radiotherapeutic drugs[J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2022, 36(12): 951-960.
- [2] ZHANG J Z. Overview of FDA approval of new drugs from January to March, 2022[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2023, 44(1): 78-79.
- [3] HENNRICH U, EDER M. [Lu-177]Lu-PSMA-617 (Pluvicto™): The first FDA-approved radiotherapeutic for treatment of prostate cancer[J]. Pharmaceuticals: Basel, 2022,

- 15(10): 1292.
- [4] DUAN M B, ZHAO Y F. 177 Lu vipivotide tetraxetan(Pluvicto) [J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2023, 33(1): 79-80.
- [5] ZHAO M, LI J, ZHANG J J, et al. Real-world study of lenvatinib-related colitis based on FAERS database[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2023, 40(3): 394-398.
- [6] SONG Y, XU Y L, LIN Y, et al. Fractures due to aromatase inhibitor therapy for breast cancer: A real-world analysis of FAERS data in the past 15 years[J]. Oncol Res Treat, 2020, 43(3): 96-102.
- [7] YIN Y C, SHU Y M, ZHU J R, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for osimertinib[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 19555.
- [8] CHEN H, WEN P. Pharmacovigilance signal detection of ledipasvir/sofosbuvir based upon Bayesian confidence propagation neural network[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2021, 41(16): 1631-1636.
- [9] BRIAN CHIA C S B. Novel PSMA-targeting radionuclide peptidomimetics for treating prostate cancer[J]. ACS Med Chem Lett, 2023, 14(1): 3-4.
- [10] FDA approves pluvicto/locametz for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2022, 63(5): 13N.
- [11] FALLAH J, AGRAWAL S, GITTLEMAN H, et al. FDA approval summary: Lutetium Lu₁₇₇ vipivotide tetraxetan for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(9): 1651-1657.
- [12] HE Z C, LAM K, ZHAO W X, et al. SGLT-2 inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis/diabetic ketoacidosis in FAERS: A pharmacovigilance assessment[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(3): 401-411.
- [13] SEO H, KIM E. Electrolyte disorders associated with piperacillin/tazobactam: A pharmacovigilance study using the FAERS database[J]. Antibiotics: Basel, 2023, 12(2): 240.
- [14] SHU Y M, DING Y F, HE X C, et al. Hematological toxicities in PARP inhibitors: A real-world study using FDA adverse event reporting system(FAERS) database[J]. Cancer Med, 2023, 12(3): 3365-3375.
- [15] CUI C J, ZHANG S Y, REN X Y, et al. Immune-related interstitial lung disease induced by different immune checkpoint inhibitors regimens: A real-world study from 2014 to 2022 based on FAERS databases[J]. Eur J Pharmacol, 2023(946): 175561.
- [16] DENG Y H, TAN X P, SHI S Y, et al. Data mining for adverse drug events of three kinds of PDE5Is based on FAERS database[J]. Pharm Today(今日药学), 2022, 32(10): 778-785.

收稿日期: 2023-03-27

(本文责编: 李艳芳)