·药物安全与合理应用·

# 基于 FAERS 数据库的普拉替尼和塞普替尼不良事件信号挖掘与分析

苏　珊[1]，陈芳伟[2]，叶翠芬[1]，陈少壮[2]，刘加葳[1,3*]

（1 复旦大学附属肿瘤医院厦门医院药剂科，厦门 361020；2 复旦大学附属中山医院厦门医院药剂科，厦门 361020；3 复旦大学附属肿瘤医院药剂科，上海 200032）

［摘要］ **目的：**挖掘并分析普拉替尼和塞普替尼上市后的药物不良事件（adverse drug event，ADE）信号，对两药相关的 ADE 进行对比，为临床在药物选择时作出更为全面和准确的判断。**方法：**收集美国 FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库中 2020 年 4 月至 2024 年 12 月期间的普拉替尼和塞普替尼的 ADE 报告，采用报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法进行数据挖掘与分析。**结果：**通过挖掘分析，发现两药的不良事件（adverse events，AE）存在差异，如在累及系统中，虽然两药排序前 3 位的首选系统器官分类（system organ class，SOC）一致，但普拉替尼在胃肠系统疾病、呼吸系统胸及纵膈疾病、神经系统等系统中检测出了较多的风险信号，而塞普替尼在肝胆系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病等系统中的相关不良反应比普拉替尼多。除发生频次的不同，两药在相同系统中可能发生的不良反应事件也存在一定的差异，如在心血管系统毒性中，普拉替尼表现为心肌坏死标志物增加，而塞普替尼则表现为心电图 QT 间期延长，这些不同在临床使用过程中值得关注。**结论：**普拉替尼和塞普替尼在药品不良反应方面具有一定的共性和特性，临床在选用药物过程中应根据患者的具体情况及药物特点进行个体化选择，以使患者获益最大化。

［关键词］ 普拉替尼；塞普替尼；药品不良事件；信号挖掘；美国 FDA 不良事件报告系统

［中图分类号］ R969.3　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1003－3734(2026)10－1113－08

# Adverse event signals of pralsetinib and selpercatinib based on the FAERS database

SU Shan[1], CHEN Fang-wei[2], YE Cui-fen[1], CHEN Shao-zhuang[2], LIU Jia-wei[1,3*]

(1 *Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center Xiamen Hospital, Xiamen* 361020, *China*; 2 *Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University (Xiamen Branch), Xiamen* 361000, *China*; 3 *Department of Pharmacy, Fudan University Cancer Hospital, Shanghai* 200032, *China*)

［**Abstract**］ **Objective**: To identify and analyze post-marketing adverse drug event (ADE) signals associated with pralsetinib and selpercatinib, compare their respective adverse event profiles, and provide a more comprehensive evidence base to support clinical decision-making in drug selection. **Methods**: ADE reports for pralsetinib and selpercatinib were extracted from the U. S. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from April 2020 to December 2024. Disproportionality analysis was conducted using the reporting odds ratio (ROR) method. **Results**: The analysis revealed significant differences in the adverse event profiles of the two drugs. For instance, in the affected system, although the system organ class (SOC) distribution for the top three adverse events was similar between the two drugs, pratinib was associated with a higher frequency of risk signals in gastrointestinal disorders, respiratory/thoracic/mediastinal disorders, and nervous system disorders. In contrast, cepratinib exhibited a greater incidence of adverse reactions related to hepatobiliary disorders, skin and subcutaneous tissue disorders, and other system-specific effects compared to pratinib. Notably, even within the same SOC, the specific adverse reactions differed between the two drugs. For instance, in regard to cardiovascular toxicity, pralsetinib was linked

［作者简介］ 苏珊，女，硕士，主管药师，主要从事肿瘤临床药学、药品不良反应与药物警戒研究。联系电话：(0592)6058604，E-mail：542835099@qq.com。

［通讯作者］ * 刘加葳，男，硕士，副主任药师，主要从事临床药学研究。联系电话：(0592)6058604，E-mail：moonyouyou@163.com。

［DOI］10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.10.014

to elevated myocardial necrosis markers, whereas selpercatinib was more frequently associated with QT interval prolongation. These distinctions highlight the need for drug-specific monitoring in clinical practice. **Conclusion**: While pralsetinib and selpercatinib share some overlapping adverse effects, their risk profiles exhibit distinct patterns. Individualized drug selection, guided by patient-specific factors and the unique toxicity profiles of each agent, is essential to optimize therapeutic outcomes.

[**Key words**] pralsetinib; selpercatinib; adverse drug event; data mining; FAERS

转染重排(rearranged during transfection,RET)是一种原癌基因,其可编码一种跨膜受体酪氨酸激酶,参与胚胎发育过程中多个生理过程[1]。研究证实 RET 原癌基因的异常激活与多种癌症相关[2]。据统计,约 1% ~2% 的非小细胞肺癌(non-small-cell carcinoma,NSCLC)和高达 10% ~20% 的甲状腺乳头状癌(papillary thyroid carcinoma,PTC)中存在 RET 融合[3-4]。过去,研究人员试图用各种不同的治疗方法来应对 RET 驱动的癌症,如各种可抑制 RET 活性的多激酶抑制剂,但它们的疗效有限,且因选择性不高,最终常因脱靶效应产生的不良反应而停药[5]。2020 年,塞普替尼和普拉替尼这 2 种强效、高选择性的口服靶向 RET 抑制剂获美国 FDA 批准上市,为治疗 RET 融合的癌症带来了新的希望。多项临床试验也证实了塞普替尼和普拉替尼在 RET 融合阳性的 NSCLC 和甲状腺癌中取得了良好的应答和安全性[6-8]。

这 2 种 RET 抑制剂疗效相似,耐受性良好。随着临床应用日益广泛,了解其不良事件发生类型及频率的异同对临床具有十分重要的指导意义。但鉴于其上市时间较短,目前针对 RET 抑制剂不良事件的真实世界对比研究较少,对真实世界安全性数据的系统性研究仍处于初步探索阶段。

本文拟通过对美国 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库中 RET 抑制剂的相关药物不良事件(adverse drug event,ADE)报告进行数据挖掘与分析,了解在真实世界中这 2 种 RET 抑制剂发生不良事件的异同,同时探索新的和罕见的不良反应信号,为 RET 抑制剂的选择和长期应用管理提供参考依据。

## 资料与方法

### 1 数据来源与提取

以普拉替尼英文通用名“pralsetinib”和商品名“Gavreto”及塞普替尼英文通用名“selpercatinib”和商品名“Retevmo”为检索词,分别在美国 FAERS 数据库中进行检索,检索时间设定为 2020 年 4 月至 2024 年 12 月,将其导入 MySQL 9.2 中,剔除重复报告,得到以普拉替尼及塞普替尼单药为首要怀疑药物的 ADE 报告。

### 2 数据挖掘和分析

按照 MedDRA 27.1 对普拉替尼及塞普替尼相关 ADE 报告进行首选系统器官分类(system organ class,SOC)和首选术语(preferred term,PT)标准化处理。本研究采用报告比值比(reporting odds ratio,ROR)法筛选 ADE 报告的阳性信号,如表 1 所示。数据使用 Excel、Rutudio 进行处理、分析。

**表 1** 比值失衡测量法及公式、阈值

| 药物种类 | 目标 ADE 报告数 | 其他 ADE 报告数 | 合计 |
|---|---|---|---|
| 目标药物 | $a$ | $b$ | $a+b$ |
| 其他药物 | $c$ | $d$ | $c+d$ |
| 合计 | $a+c$ | $b+d$ | $a+b+c+d$ |
| ROR 公式 | | $ROR = ad/bc$ | |
| | | $95\%\ CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96(1/a+1/b+1/c+1/d)^{0.5}}$ | |
| ROR 阈值 | | a≥3,ROR 95% CI 下限 >1 | |

## 结 果

### 1 ADE 上报的基本情况

2020 年 4 月至 2024 年 12 月期间,FAERS 数据库中共有 ADE 报告 8 278 127 份,剔除重复报告后,选择标记为首要怀疑药物的 ADE 报告,其中与普拉替尼相关的报告有 1 040 份,与塞普替尼相关的报告有 869 份。如图 1 所示,使用两药的患者中,女性

均多于男性;患者年龄主要分布在 45 ~ 64 岁及 65 ~ 74 岁;ADE 上报人员以消费者为主;患者的结局以住院及其他严重结局为主,其次为死亡;塞普替尼的年 ADE 报告逐年上升,普拉替尼在 2021 年上报最多,随后趋于平稳。

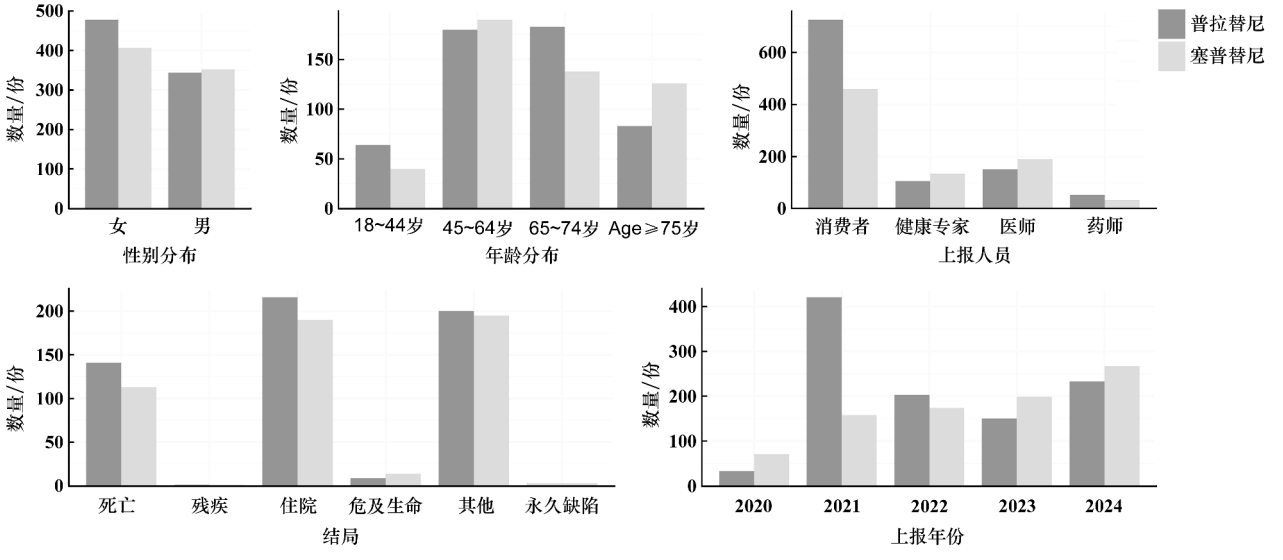
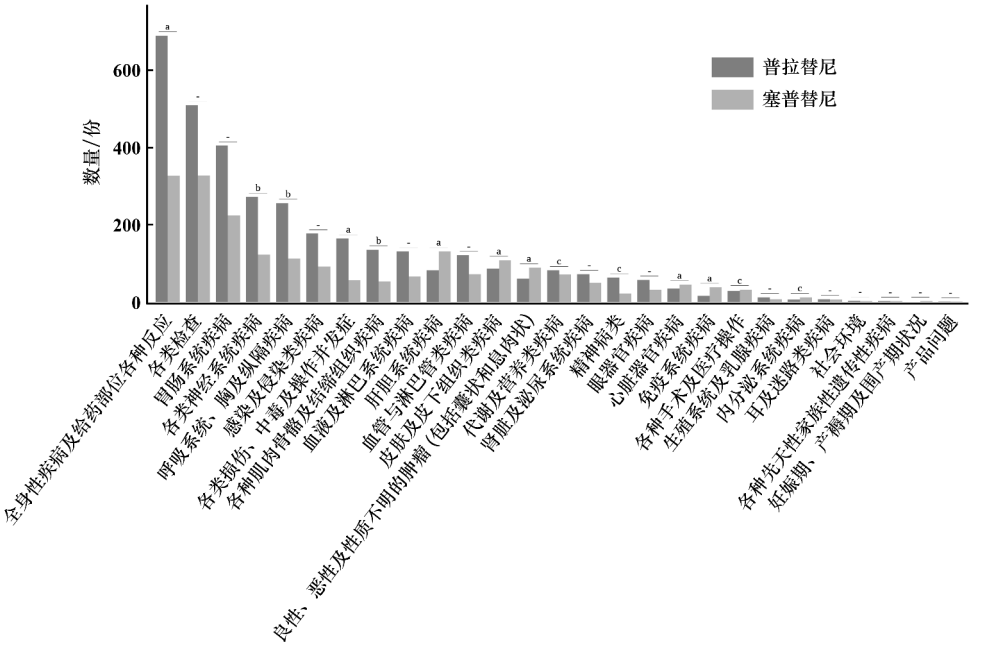



**图 1** 普拉替尼与塞普替尼 ADE 报告的基本情况

## 2 ADE 累及系统分析

本研究根据 MedDRA 27.1 对普拉替尼与塞普替尼的 PT 级不良反应进行 SOC 系统器官映射,如图 2 所示,普拉替尼有 26 个 SOC 系统,塞普替尼有 27 个 SOC 系统。普拉替尼与塞普替尼排序前 3 位的 SOC 系统均为全身性疾病及给药部位各种反应、各类检查、胃肠系统疾病。此外,塞普替尼在肝胆系统疾病、皮肤及皮下组织类疾病、心脏器官疾病、免疫系统疾病的相关不良反应比普拉替尼多。在两药的 SOC 组间对比中,以上提及的 SOC,除了各类检查、胃肠系统疾病外,其余均存在组间差异,如图 2 所示。




a:$P<0.001$;b:$0.001\leq P<0.01$;c:$0.01\leq P<0.05$

**图 2** 普拉替尼与塞普替尼的 SOC 系统分布情况

## 3 系统器官信号分析

本研究统计了普拉替尼与塞普替尼的 SOC 层面的风险信号，如图 3 所示，普拉替尼有 7 个风险信号，塞普替尼有 9 个风险信号。普拉替尼的 SOC 系统按照 ROR 排序前 3 位的是肝胆系统疾病、各类检查、血液及淋巴系统疾病。塞普替尼的 SOC 系统按照 ROR 排序前 3 位的是肝胆系统疾病、各类检查、内分泌系统疾病。

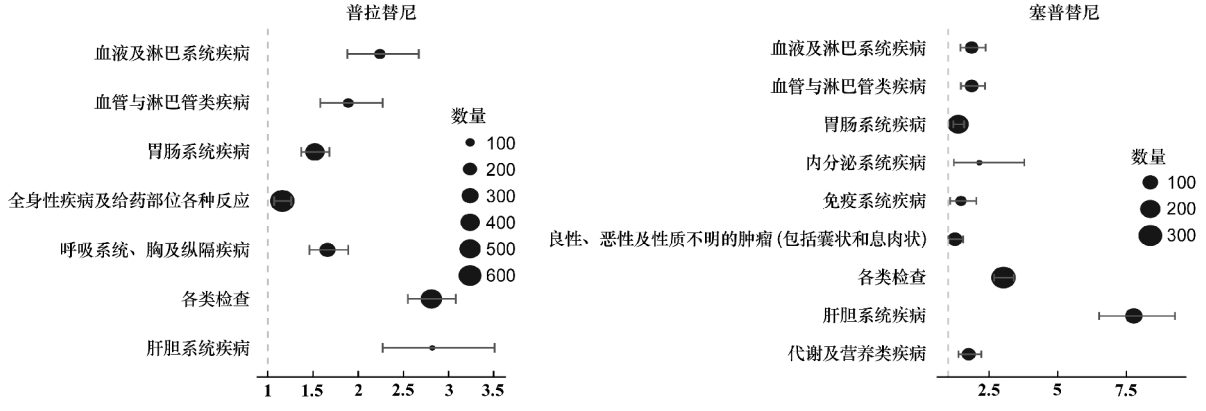
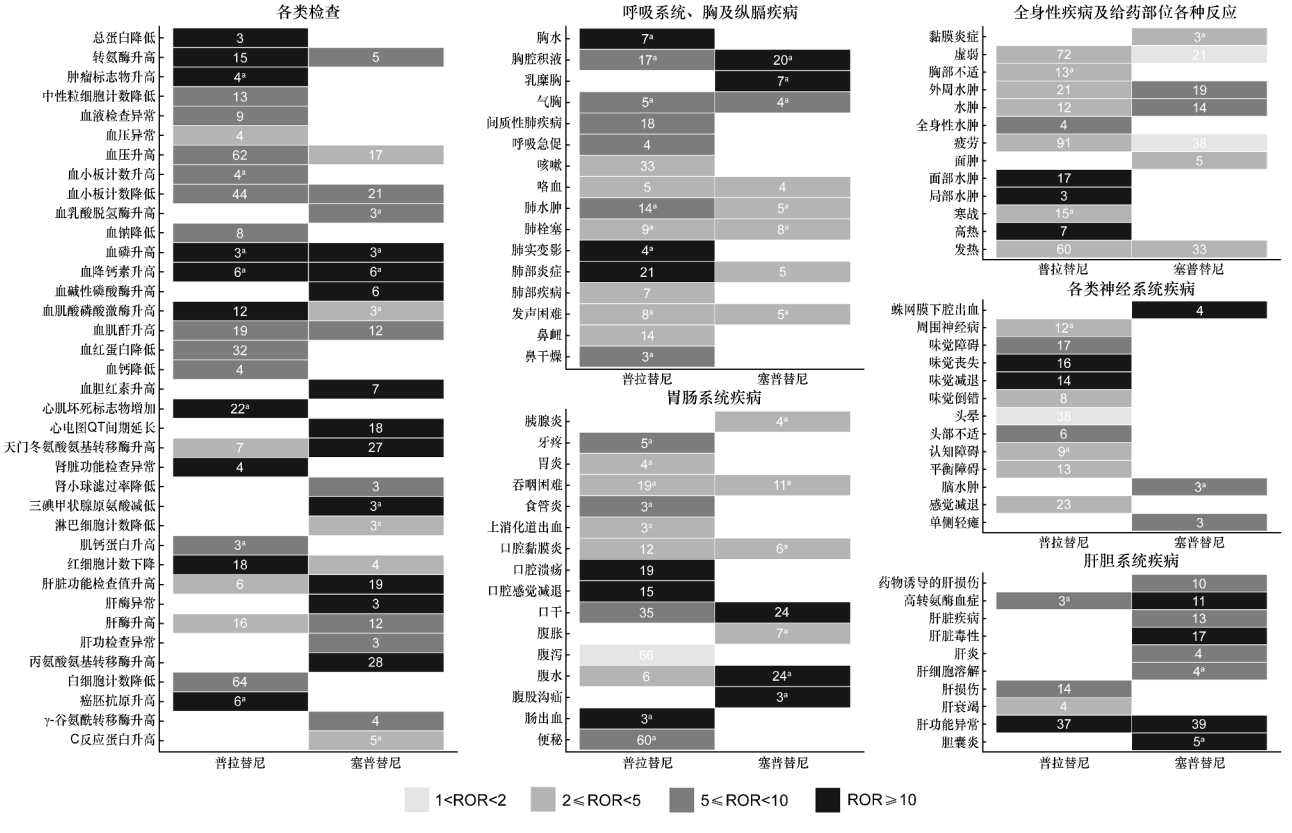



**图 3** 普拉替尼与塞普替尼的 SOC 系统森林图

## 4 重点 SOC 的 PT 分析

本研究绘制了普拉替尼与塞普替尼排序前 5 位的 SOC 系统 PT 级不良反应的 ROR 信号热图，如图 4 所示。与塞普替尼相比，普拉替尼在全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统疾病、呼吸系统胸及纵膈疾病、神经系统疾病中检测出了较多的风险信号，而塞普替尼更易引起肝胆系统方面的疾病。同时本研究发现，普拉替尼说明书未收录的不良事件（如胸腔积液、肠出血、肺实变影等）及塞普替尼说明书未收录的不良事件（如胆囊炎、腹股沟疝、腹水等）均有较强的信号。




a：说明书未收录的不良反应

**图 4** 普拉替尼与塞普替尼重点 SOC 系统的 PT 分析

## 5 其他 SOC 项下的 PT 分析

普拉替尼与塞普替尼的其他 SOC 项下的 PT 级不良反应分布如表 2 所示，其中普拉替尼有 38 个风险信号，塞普替尼有 24 个风险信号。结果显示，普拉替尼更易引起肌肉骨骼、感染类、生殖系统、眼器官、精神系统、肾脏系统的疾病；塞普替尼更易引起免疫系统、内分泌系统、皮肤系统的疾病。同时，在这些 SOC 项下发现了一些说明书未收录的不良反应，如普拉替尼的食欲减退、肌无力、视物模糊等，塞普替尼的食欲减退、抗利尿激素分泌失调、心包积液等。

**表 2** 普拉替尼与塞普替尼其他 SOC 系统的 PT 分析

| SOC | PT | 普拉替尼 | | 塞普替尼 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 数量 | ROR(95% CI) | 数量 | ROR(95% CI) |
| 代谢及营养类疾病 | 食欲减退 | 29[a] | 2.23(1.54～3.21) | 17[a] | 2.16(1.34～3.47) |
| | 低白蛋白血症 | 3 | 7.63(2.46～23.69) | 3 | 12.62(4.07～39.19) |
| | 高尿酸血症 | 3[a] | 14.16(4.56～43.98) | | |
| | 电解质失衡 | 3[a] | 4.85(1.56～15.04) | | |
| | 低钠血症 | 7 | 2.43(1.16～5.09) | 7 | 4.02(1.91～8.44) |
| | 低钙血症 | | | 7 | 11.57(5.51～24.3) |
| | 高钙血症 | | | 5[a] | 12.52(5.21～30.13) |
| | 肿瘤溶解综合征 | | | 4 | 12.21(4.58～32.58) |
| | 摄食量减少 | | | 3[a] | 3.73(1.2～11.57) |
| 免疫系统疾病 | 免疫缺陷 | 4[a] | 3.86(1.45～10.28) | | |
| | 超敏反应 | | | 33 | 5.13(3.64～7.24) |
| 内分泌系统疾病 | 抗利尿激素分泌失调 | | | 5[a] | 16.59(6.89～39.91) |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 肌无力 | 20[a] | 3.62(2.33～5.62) | | |
| | 胸部肌肉骨骼疼痛 | 5 | 6.27(2.61～15.09) | | |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | 肌腱断裂 | 4[a] | 7.76(2.91～20.7) | | |
| 心脏器官疾病 | 心肌损伤 | 3[a] | 42.35(13.61～131.76) | | |
| | 心包积液 | 4[a] | 3.36(1.26～8.96) | 9[a] | 12.54(6.51～24.14) |
| 感染及侵染类疾病 | 肝脓肿 | 3[a] | 16.8(5.41～52.16) | | |
| | 耶氏肺孢子虫肺炎 | 4 | 5.59(2.1～14.91) | | |
| | 念珠菌感染 | 4[a] | 3.57(1.34～9.51) | | |
| | 乙型肝炎 | 4[a] | 17.69(6.63～47.22) | | |
| | 感染性肺炎 | 43 | 2.43(1.8～3.29) | | |
| | 肺结核 | 5[a] | 27.69(11.5～66.66) | | |
| | 憩室炎 | | | 6[a] | 6.23(2.79～13.88) |
| | 感染性吸入性肺炎 | | | 4 | 4.95(1.85～13.19) |
| | 肺脓肿 | | | 3[a] | 46.62(14.99～144.94) |
| 生殖系统及乳腺疾病 | 卵巢肿块 | 3[a] | 89.13(28.56～278.2) | | |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 脱甲 | 3[a] | 13.37(4.3～41.5) | | |
| | 瘀点 | 4[a] | 7.86(2.95～20.97) | | |
| | 皮疹 | | | 41 | 2.72(2～3.71) |
| 眼器官疾病 | 视物模糊 | 17[a] | 2.6(1.61～4.18) | | |
| | 眼眶周围肿胀 | 3 | 5.97(1.92～18.54) | | |
| | 眼睑肿胀 | 3 | 5.23(1.69～16.24) | | |
| | 眼睑水肿 | 7 | 20.43(9.72～42.92) | | |
| | 眼眶周围水肿 | | | 3 | 20.74(6.68～64.41) |
| 精神病类 | 入睡困难 | 4[a] | 8.09(3.03～21.57) | | |
| | 睡眠质量差 | 7[a] | 5.91(2.81～12.4) | | |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 肾功能损害 | 33 | 6.55(4.65～9.22) | | |
| | 尿频 | 5[a] | 2.44(1.01～5.86) | | |
| | 肾脏囊肿 | | | 4[a] | 15.86(5.94～42.32) |

续表 2

| SOC | PT | 普拉替尼 | | 塞普替尼 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 数量 | ROR(95% CI) | 数量 | ROR(95% CI) |
| 良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状） | 转移性肿瘤 | 3[a] | 14.57(4.69～45.26) | | |
| | 淋巴结转移 | 3[a] | 7.74(2.49～24.02) | | |
| | 骨转移 | 7[a] | 7.21(3.43～15.14) | | |
| | 中枢神经系统转移 | 8[a] | 10.92(5.45～21.86) | | |
| | 恶性肿瘤 | 9[a] | 1.99(1.03～3.82) | | |
| | 骨癌 | | | 3[a] | 13.19(4.25～40.94) |
| 血液及淋巴系统疾病 | 骨髓抑制 | 23 | 8.91(5.91～13.43) | 5 | 3.19(1.32～7.66) |
| | 淋巴细胞减少症 | 4 | 4.45(1.67～11.87) | 3[a] | 5.52(1.78～17.13) |
| | 贫血 | 60 | 6.36(4.93～8.21) | | |
| | 血小板减少症 | | | 25 | 6.91(4.66～10.26) |
| | 白细胞减少症 | | | 5 | 3.03(1.26～7.28) |
| | 弥散性血管内凝血 | | | 5[a] | 15.1(6.28～36.34) |
| 血管与淋巴管类疾病 | 不稳定血压 | 3 | 66.91(21.47～208.52) | | |
| | 高血压 | 79 | 7.23(5.79～9.04) | 40 | 6.03(4.41～8.25) |
| | 深静脉血栓形成 | | | 4[a] | 2.96(1.11～7.89) |

a:说明书未收录的不良反应

### 6 普拉替尼与塞普替尼不良事件诱发时间分析

ADE 的发生率是由药物的作用机制决定的，并且往往随时间推移而变化，同时与药物治疗无关的 ADE 以恒定的速率发生，韦伯分布检验能够评估 ADE 发生率的变化比例。统计发现，普拉替尼 ADE 报告中详细记载不良事件发生时间的有 1 492 条，塞普替尼 ADE 报告中详细记载不良事件发生时间的有 530 条。如图 5 所示，普拉替尼的中位发生时间为 25 d，塞普替尼的中位发生时间为 34 d，两者的形状参数 β 及其 95% CI 均小于 1，提示 ADE 发生率随着时间推移而降低，属于早期失败型曲线。但值得注意的是，在普拉替尼及塞普替尼治疗 2 年后仍然监测到部分不良事件发生。该结果与韦伯分布模型结果一致，提示临床在初治阶段需对患者进行密切监测，且在使用过程中需进行全程监测。

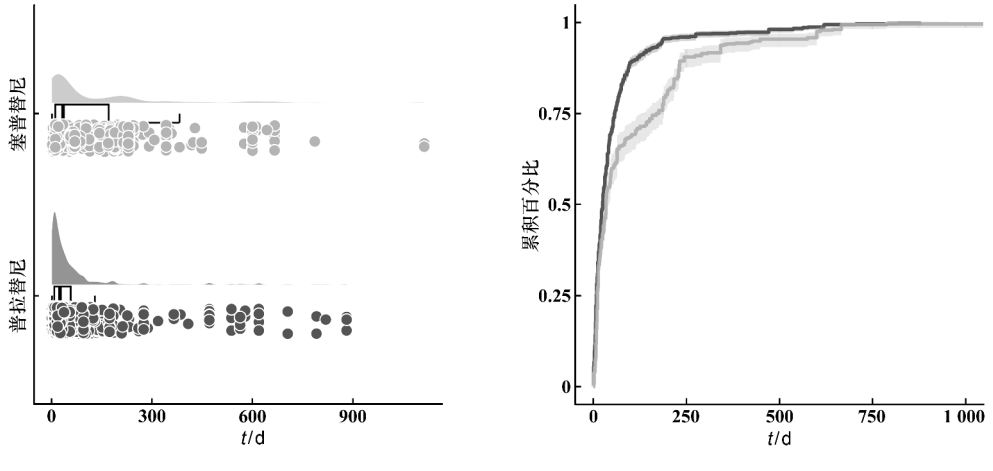



**图 5** 普拉替尼与塞普替尼不良事件诱发时间

## 讨 论

普拉替尼、塞普替尼是新的高选择性的 RET 酪氨酸激酶抑制剂(rearranged during transfection tyrosine kinase inhibitor，RET-TKI)，其问世为 *RET* 基因融合或突变的甲状腺癌及 NSCLC 患者提供了新的选择。

但其上市时间较短,真实世界中对其所致的不良事件尚缺乏较全面的认识,两药之间 AE 是否存在差异亦是临床工作中关注的重点。作为其上市后安全性评估报告的一部分,本研究在 FAERS 基础上对与两药相关的 AE 进行信号挖掘与分析,以反映真实世界中使用 RET 抑制剂的 AE 特征,从而为临床在进行药物选择时作出更全面且准确的判断提供依据。

## 1 普拉替尼与塞普替尼累及的重点系统分析

在心血管系统毒性中,高血压是两药常见的 AE,该结果也符合说明书及相关的临床研究结论[7,9-11]。但两药间的心血管毒性表现存在差异,如普拉替尼使心肌坏死标志物增加,而塞普替尼则表现为心电图 QT 间期延长,该结果与相关文献报道一致[12-15]。同时,塞普替尼还出现了深静脉血栓形成的信号,该信号尚未被说明书收录,是新的 PT 信号,同时该信号在普拉替尼中尚未发现,提示临床使用塞普替尼需警惕该不良反应,对患者基线评估时也应注意血栓风险,该结果与相应文献报道一致[16]。上述结果提示,在使用这 2 种 RET 抑制剂治疗前和治疗过程中的相应检查及对合并用药的考量也存在差异。开始治疗前,应对患者的心脏功能进行评估以决定选用塞普替尼或普拉替尼:若选用普拉替尼,应警惕呼吸困难、低氧血症等症状,及时进行心肌坏死标志物等相应检查;若选用塞普替尼,应筛查是否有同时服用 QT 间期延长相关的药物,如文拉法辛等,是否存在长 QT 间期综合征病史,审慎评估使用条件,治疗过程中应注意监测 QT 间期。

在与胃肠系统疾病相关的不良反应中,普拉替尼中检测到了更多的风险信号,如上消化道出血、肠出血、便秘等,但也有个别风险信号仅在塞普替尼中被检测到,如胰腺炎和腹股沟疝。相关研究也证实使用塞普替尼的患者曾报告胰腺炎,虽然发生率较低,但仍需警惕;同时有部分患者出现无症状的血清淀粉酶或脂肪酶升高,也提示了胰腺损伤的风险[17]。而普拉替尼尚未检索到其导致胰腺炎的病例报道,上述文献报道也证实了本研究的可信度。在使用塞普替尼过程中,需警惕患者持续性上腹痛、恶心呕吐等症状,尤其是伴随淀粉酶/脂肪酶升高,若确诊胰腺炎,需立即停药,并同时给予相应的支持治疗,如补液、禁食等。在治疗开始前,应评估患者的基线情况选用合适的药物,如患者既往有上消化道出血、慢性便秘等则推荐选用塞普替尼,如果患者基线水平的脂肪酶和淀粉酶水平较高,则推荐使用普拉替尼。

与呼吸系统胸及纵隔疾病相关的不良反应中,在普拉替尼检测到了更多更强的风险信号,如间质性肺疾病、肺炎等。有报道指出使用 RET 抑制剂,尤其是普拉替尼,可能会出现肺炎和药物诱发的间质性肺病,约 10% 的普拉替尼病例出现过此类反应,而使用塞普替尼的病例中出现此类反应的比例低于 2%[15]。一项最新的真实世界研究也证明了结论的可信度,相较于普拉替尼,塞普替尼的肺炎发生率更低,两者间具有显著性差异[18]。治疗过程中,如果出现不明原因的发热,应立即检查感染指标和胸部 CT。肺炎一旦明确,如无外源性感染因素,可考虑为普拉替尼相关感染,此时应采取停药、减量等相应措施,同时积极进行初始经验性治疗。研究表明,在既往使用普拉替尼导致肺炎的患者中,后续治疗选用塞普替尼,患者仍能从治疗中获益[19]。综上所述,若患者有呼吸系统疾病,可优先选用塞普替尼。

在各类神经系统疾病中,普拉替尼检出的各种 AE 信号及强度显著高于塞普替尼。虽尚未有两者在颅内疗效的直接对比研究,但前期的临床研究数据表明,塞普替尼的颅内缓解率优于普拉替尼[10,17]。文献表明,在使用普拉替尼治疗失败后使用塞普替尼后在颅内和颅外仍展现出疗效,为既往 TKI 治疗失败的患者带来了新的希望[19]。故患者有颅内病灶时优先推荐塞普替尼。

在肝胆系统疾病中,塞普替尼检出的各种 AE 的信号及强度显著高于普拉替尼,还出现了说明书未收录的不良反应,如胆囊炎、肝细胞溶解等。文献表明,塞普替尼可能引起严重的肝功能损坏[20],而普拉替尼的药动学研究指出,中重度肝功能的损伤并不会对其药动学产生影响,无需进行剂量调整[21]。因此,对于有肝脏基础疾病或肝功能损伤的患者,普拉替尼可能是更安全的用药选择。

RET 抑制剂治疗期间常会出现血液和淋巴系统疾病,包括贫血、淋巴细胞减少、白细胞减少和血小板减少等[15]。本研究结果表明,普拉替尼引起的贫血发生率明显高于塞普替尼,提示临床在使用普拉替尼过程中应警惕该不良反应。同时,对于基线存在贫血的患者,在临床使用时推荐选用塞普替尼,对患者的影响可能更小。

## 2 研究的局限性

本研究存在一定的局限性:① FAERS 数据库属于自发呈报系统,上报人员并非均为专业人员,可能

存在漏报、错报或重复上报等情况,研究结果可能存在一定的偏倚;② FAERS 数据库无法获取使用塞普替尼及普拉替尼的整体人群数据,无法计算出两药 ADE 的发生率;③ 本研究是基于数据库对塞普替尼和普拉替尼的不良反应的挖掘和分析,信号检测结果提示存在统计学相关性,确证是否存在因果关系以及相应不良反应在两药间的差别,高质量的针对性临床研究更具说服力。但大样本的数据挖掘在药物警戒中仍具有十分重要的意义,亦能为不同药物的选择和安全合理应用提供有意义的参考。

综上所述,本研究通过基于 FAERS 数据库的挖掘分析,发现两药的 ADE 存在不同,在临床使用过程中需根据两药 ADE 发生的特点及患者的情况进行选择。除发生频次外,即使在相同系统中两药发生的 AE 也可能存在差异。在使用这 2 种 RET 抑制剂治疗前和治疗过程中,应注意相应检查及合并用药的考量存在差异。患者本身的基础疾病和相应的指标基线水平对两药的选择也存在差异。若患者既往有呼吸系统疾病,存在颅内进展、上消化道出血、慢性便秘、贫血等情况,推荐优先选用塞普替尼;如果患者基线脂肪酶和淀粉酶水平较高,有肝脏基础疾病或肝功能损伤,普拉替尼可能是更安全的用药选择。

## [ 参 考 文 献 ]


[1] ROSEN EY, JOHNSON ML, CLIFFORD SE, *et al*. Overcoming MET-dependent resistance to selective RET inhibition in patients with RET fusion-positive lung cancer by combining selpercatinib with crizotinib[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(1): 34 – 42.

[2] VERRIENTI A, GRANI G, SPONZIELLO M, *et al*. Precision oncology for RET-related tumors[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 992636.

[3] ADASHEK JJ, DESAI AP, ANDREEV-DRAKHLIN AY, *et al*. Hallmarks of RET and co-occuring genomic alterations in RET-aberrant cancers[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(10): 1769 – 1776.

[4] SAHA D, RYAN KR, LAKKANIGA NR, *et al*. Targeting rearranged during transfection in cancer: a perspective on small-molecule inhibitors and their clinical development[J]. *J Med Chem*, 2021, 64(16): 11747 – 11773.

[5] DRILON A, HU ZI, LAI GGY, *et al*. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(3): 151 – 167.

[6] WIRTH LJ, BROSE MS, ELISEI R, *et al*. LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(28): 3143 – 3150.

[7] GRIESINGER F, CURIGLIANO G, THOMAS M, *et al*. Safety and efficacy of pralsetinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer including as first-line therapy: update from the ARROW trial[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(11): 1168 – 1178.

[8] SUBBIAH V, WOLF J, KONDA B, *et al*. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(10): 1261 – 1273.

[9] SUBBIAH V, HU MI, WIRTH LJ, *et al*. Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(8): 491 – 501.

[10] GAINOR JF, CURIGLIANO G, KIM DW, *et al*. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(7): 959 – 969.

[11] WIRTH LJ, SHERMAN E, ROBINSON B, *et al*. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(9): 825 – 835.

[12] PAPAILA A, JACOBSON AT. Into the unknown: a case of new-onset cardiomyopathy in a patient treated with recently approved tyrosine kinase inhibitor, pralsetinib[J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15441.

[13] NGUYEN VQ, GEIRNAERT M. An overview of the role of selpercatinib and pralsetinib in RET-fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2023, 29(2): 450 – 456.

[14] BRADFORD D, LARKINS E, MUSHTI SL, *et al*. FDA approval summary: selpercatinib for the treatment of lung and thyroid cancers with RET gene mutations or fusions[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8): 2130 – 2135.

[15] NARDO M, GOUDA MA, NELSON BE, *et al*. Strategies for mitigating adverse events related to selective RET inhibitors in patients with RET-altered cancers[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(12): 101332.

[16] HOU YJ, REN XY, CHEN Y, *et al*. Cardiovascular toxicities of selective ret-specific tyrosine kinase inhibitors: a pharmacovigilance study based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2025, 24(7): 883 – 891.

[17] DRILON A, SUBBIAH V, GAUTSCHI O, *et al*. Selpercatinib in patients with RET fusion-positive non-small-cell lung cancer: updated safety and efficacy from the registrational LIBRETTO-001 phase Ⅰ/Ⅱ trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2): 385 – 394.

[18] SACCHI DE CAMARGO CORREIA G, LI S, LOY Y, *et al*. EP.12B.09 real-world efficacy and toxicity comparison between the RET inhibitors (RETi) pralsetinib and selpercatinib in patients with stage IV NSCLC[J]. *J Thorac Oncol*, 2024, 19(10): S644.

[19] COGNIGNI V, GIUDICE GC, BOZZETTI F, *et al*. Successful treatment with selpercatinib after pralsetinib-related pneumonitis and intracranial failure in a patient with RET-rearranged nonsmall cell lung cancer[J]. *Anticancer Drugs*, 2024, 35(6): 559 – 562.

[20] NAKASHIMA K, MITARAI Y, TANAKA S, *et al*. An 83-year-old patient with RET fusion-positive non-small cell lung cancer experiencing severe hepatic disorder due to selpercatinib administration[J]. *Respirol Case Rep*, 2023, 11(5): e01136.

[21] CHEUNG KWK, TANG Y, ANDERS D, *et al*. Exploring the impact of hepatic impairment on pralsetinib pharmacokinetics [J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(4): 564.


编辑:蒋欣欣/接受日期:2025 – 08 – 19