

基于 FAERS 数据库对奥法妥木单抗及利妥昔单抗治疗多发性硬化的不良事件分析

李莹^{1,2}, 关茗元^{1,2}, 段冉冉^{3*}, 康健^{1,2*} (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450052; 2. 河南省药品临床综合评价中心, 郑州 450052; 3. 郑州大学第一附属医院神经内科, 郑州 450052)

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数据库挖掘奥法妥木单抗及利妥昔单抗治疗多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 时的不良事件信号, 以期对这 2 种药物临床安全应用提供更多参考。方法 提取奥法妥木单抗与利妥昔单抗上市后的不良事件报告形成分析数据集, 采用比例失衡法结合贝叶斯法进行不良事件信号监测, 筛选出满足阈值条件的不良事件并进行总结分析。结果 奥法妥木单抗组采集到不良事件报告 72 310 条, 有 325 个阳性信号, 涵盖 24 个系统器官分类 (system organ class, SOC), 主要涉及“全身性疾病及给药部位各种反应”“各类神经系统疾病”“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”; 利妥昔单抗组采集到不良事件报告 23 203 条, 有 311 个阳性信号, 涵盖 25 个 SOC, 主要涉及“各类损伤、中毒及操作并发症”“感染及侵袭类疾病”“各类神经系统疾病”。除“胃肠道系统疾病”及“眼器官疾病”外, 这 2 种药物每个 SOC 级别内不良事件的分布均有显著差异。结论 奥法妥木单抗与利妥昔单抗在治疗 MS 时的不良事件发生风险有较大差异, 临床应用时应注意用药监测。由于基于真实世界的研究难以进行定量分析, 以上结论还需大样本的队列研究进行验证。

关键词:奥法妥木单抗; 利妥昔单抗; 报告系统; 不良事件; 多发性硬化

doi:10.11669/cpj.2024.09.011 中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)09-0845-07

Identifying Adverse Events of Ofatumumab and Rituximab in the Treatment of Multiple Sclerosis Based on the FAERS Database

LI Ying^{1,2}, GUAN Mingyuan^{1,2}, DUAN Ranran^{3*}, KANG Jian^{1,2*} (1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. Henan Drug Clinical Comprehensive Evaluation Center, Zhengzhou 450052, China; 3. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate adverse event signals associated with ofatumumab and rituximab in the treatment of multiple sclerosis (MS), provide more evidences for the clinical safe medication based on the U. S. food and drug administration's adverse event reporting system (FAERS) data. **METHODS** Postmarketing adverse event reports of ofatumumab and rituximab were extracted to form an analysis dataset. Disproportionality analysis combined with bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) was conducted for adverse event signal monitoring. Adverse events meeting threshold conditions were selected and summarized for analysis. **RESULTS** The ofatumumab group collected a total of 72 310 adverse event reports, of which 325 showed positive signals, covering 24 system organ classes (SOCs), involving “infections and infestations” “nervous system disorders” and “musculo-skeletal and connective tissue disorders”. The rituximab group collected 23 203 adverse event reports, with 311 showing positive signals, covering 25 SOC, involving “injury, poisoning and procedural complications” “infections and infestations” and “nervous system disorders”. Except for “gastrointestinal disorders” and “eye disorders”, both drugs exhibited significant differences in each SOC. **CONCLUSION** There are substantial differences in the risk of adverse events between ofatumumab and rituximab in the treatment of MS. Therefore, medication monitoring is required during the treatment. Due to the limitations of real-world studies for quantitative analysis, the above conclusions need to be validated through large-scale cohort studies.

KEY WORDS: ofatumumab; rituximab; reporting system; adverse event; multiple sclerosis

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种发作于中枢神经系统, 由免疫介导的炎性脱髓鞘性疾病^[1]。MS 视病程及临床表现可分为多种临床亚

型^[2], 其发病机制与多种免疫细胞群间的相互作用改变相关^[3]。疾病进展过程中, MS 造成的累积残疾以及预防 MS 再度发作给患者带来了沉重的疾病

基金项目: 国家自然科学基金项目资助 (81703738)

作者简介: 李莹, 女, 博士, 副主任药师 研究方向: 临床药学 * 通讯作者: 段冉冉, 女, 博士, 主治医师 研究方向: 脱髓鞘疾病研究; 康健, 男, 博士, 主任药师 研究方向: 药事管理 Tel: (0371) 66913047

负担。针对复发型 MS 及部分进展型 MS 的疾病修正治疗(disease-modifying therapy, DMT)方法在临床上被大量应用^[4-5]。

抗白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)20 单抗作为一类 DMT 药物常被用于 MS 的治疗。其中奥法妥木单抗是一种新上市的 DMT 药物,其 20 mg 的剂型(商品名为 KESIMPTA)于 2020 年 8 月在美国被批准用于 MS 的治疗,并于 2022 年在中国大陆上市。文献[6]对奥法妥木单抗及其他 DMT 药物的有效性进行了比较,并认为其效果不劣于或优于现有的 DMT 药品。利妥昔单抗虽至今未被批准用于 MS 的治疗,但已有的循证证据为利妥昔单抗的临床有效性提供了一定依据,因此被广泛地超适应症应用于 MS 的治疗^[7-8]。目前国内上市并且可用于治疗 MS 的抗 CD20 单抗主要有以上 2 种。

除有效性外,安全性也是影响用药决策的一项重要指标,会影响到患者的临床受益。现有的安全性评价主要基于临床试验以及不良反应个案报告,但纳入病例数小、随访周期短、病例删失以及严格的纳入排除标准与现实的用药情况有差异,因此上市后基于真实世界的不良事件报告分析对于临床用药的安全性评价有一定价值^[9-10]。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统是用于收集药物上市后各国不良事件信息自发报告的平台^[11],由于其数据量大且易于获取,故常被用于不良事件信号挖掘^[12]。本研究对这 2 种药物用于治疗 MS 时的不良事件风险信号进行了挖掘,以期为该 2 种药品在临床的安全应用提供更多的依据与参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

研究数据来源于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统网站^[11]。使用 SQL Server 2022 软件进行数据库的构建与数据管理。使用 Khaleel 等^[13]的方法对导入的数据进行去重、清洗及标准化。药品名称使用临床药品标准命名术语表(RxNorm)进行映射,并采用《国际医学用语》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)(25.1 版)对不良事件及用药适应症编码,获得标准化的首选语(preferred term, PT)及系统器官分类(system organ class, SOC)。最终形成原始分析数据集 10 802 271 例。

1.2 比例失衡法进行不良事件信号监测

采用正则化表达式 SQL server 的检索式代码表达式,“% multiple sclerosis%”“clinical isolated

syndrome”对药品的适应证进行筛选,并将病例按治疗期间使用的药物分为奥法妥木单抗组及利妥昔单抗组,将筛选结果视为独立的药品进行信号监测。检索 2020 年 9 月后的所有报告形成奥法妥木单抗组的分析集,并检索 2004 年 7 月后的所有报告形成利妥昔单抗组的分析集,二者检索时间均截止至 2023 年 3 月 31 日。本研究采用比例失衡法的报告比值比^[14](reporting odds ratio, ROR)、比例报告比^[15](proportional reporting ratio, PRR)进行阳性信号检测,并联合贝叶斯置信传播神经网络(bayesian confidence propagation neural network, BCPNN)所得的信息分量^[16](information component, IC)进行信号验证。3 种方法确定阳性信号的阈值分别为:报告例数 ≥ 3 ;ROR 的 95% 置信区间下限 > 1 ;PRR > 2 且 $\chi^2 > 4$;IC 的 95% 可信区间下限(IC_{0.25}) > 0 。另外采用 Chen 等^[17]的方法对 IC_{0.25}信号的强弱进行判定,当 $0 < IC_{0.25} < 1.5$ 时,认为信号较弱, $1.5 \leq IC_{0.25} < 3.0$ 时,认为是中强信号; $IC_{0.25} \geq 3$ 时,认为是强信号^[17]。

1.3 统计方法

使用 SPSS 25 软件进行统计分析。对分布不符合正态分布的参数采用 Mann-Whitney U 检验进行两独立样本非参数检验。对分类变量采用 χ^2 检验。均当 $P < 0.05$ 时,认为两组存在显著性差异。将分组与 SOC 转换为二分类变量进行单因素逻辑回归并计算比值比(odds ratio, OR),当 OR 的 95% 置信区间不包含“1”时认为结果有统计学意义。

2 结果

2.1 不良事件报告的基本特征

奥法妥木单抗组与利妥昔单抗组中病例数分别为 9 943 例及 2 716 例。奥法妥木单抗组的男女性别比例为 1:3.31,有 299 例(3.00%)年龄大于或等于 65 岁且有 2 419 例(24.32%)报告结局符合严重不良事件;利妥昔单抗组的男女性别比例为 1:2.83,有 114 例(4.20%)年龄大于或等于 65 岁,有 1 979 例(72.86%)报告结局符合严重不良事件。2 组中,诊断为未特指的 MS 占比均是最高(60.40%/74.04%)。2 组的报告来源均以美国为主。见表 1。

奥法妥木单抗于 2020 年被批准治疗 MS,截至 2023 年 1 季度,不良事件上报数量呈递增趋势,利妥昔单抗用于治疗 MS 的不良事件上报数量也呈递增趋势,但较奥法妥木单抗更为平缓。上报时间的具体情况见图 1。

表 1 奥法妥木单抗与利妥昔单抗不良事件报告病例信息表

项目与亚类	奥法妥木单抗/例	利妥昔单抗/例
总报告例数	9 943	2 716
性别		
女	7 326 ¹⁾	1 533
男	2 216	542
年龄/岁		
0~17	12	12
18~40	1 845	471
41~64	3 228	871
大于65	252	100
缺失值	4 606	1 262
结局		
LT	52	79 ¹⁾
HO	701	661 ¹⁾
DS	65	48
CA	3	5
RI	1	5
OT	1 871 ¹⁾	1 390
DE	65	153 ¹⁾
适应证种类		
多发性硬化	6 006	2 011 ¹⁾
复发缓解型多发性硬化	1 807	512 ¹⁾
继发进展型多发性硬化	855 ¹⁾	75
原发进展型多发性硬化	11	114 ¹⁾
复发性多发性硬化	1 977 ¹⁾	43
临床孤立综合征	849	0
报告国家		
美国	8 159	1 453
澳大利亚	109	22
加拿大	103	425
英国	92	21
德国	85	90

注:总报告数为人口学信息中的例数,结局、用药指征则按相应表格的数据呈现。¹⁾ χ^2 检验结果显著且在组内比例较大的一项;对年龄采用Mann-Whitney U检验得到 $P=0.135$,未见显著性差异;LT-危及生命;HO-需住院或延长住院天数;DS-致残;CA-致胎儿先天性疾病;RI-需要及时干预以终止损伤;OT-其他严重不良事件;DE-死亡。

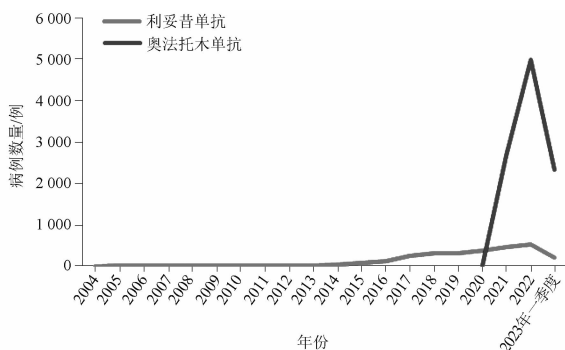


图 1 2004 年 1 季度至 2023 年 1 季度不良事件上报的年度分布

2.2 系统器官分类级别的不良事件情况 奥法妥木单抗组与利妥昔单抗组的不良事件均

涉及 27 个 SOC。奥法妥木单抗组不良事件例数排名前 3 的 SOC 分别为“全身性疾病及给药部位各种反应”(33.90%)、“各类神经系统疾病”(18.46%)、“各种肌肉骨骼及结缔组织疾病”(8.03%);利妥昔单抗组不良事件例数排名前 3 的 SOC 分别为“各类损伤、中毒及操作并发症”(18.36%)、“感染及侵袭类疾病”(12.95%)、“全身性疾病及给药部位各种反应”(12.62%)。另外对 2 个药物组以 SOC 为因变量进行了 logistic 回归分析,结果显示 2 种药物的不良事件上报情况在 SOC 级别上分布差异较大,除“胃肠系统疾病”“眼器官疾病”外,25 个 SOC 的分布均有显著差异。具体上报情况见表 2。

2.3 PT 级别的不良事件发生情况分析

对满足信号阈值的不良事件再次进行人工筛选,排除疾病进展以及与药物作用无关的不良事件(如“产品供应问题”“意外暴露于产品”“MS”等),抽取上报例数排名前 30 位的阳性信号,并按 SOC 及上报例数排序,报告结果见表 3。奥法妥木单抗组中例数排名前 3 的为“疲劳”“寒战”及“疼痛”;利妥昔单抗组例数排名前 3 的为“超说明书使用”“故意导致的产品使用问题”及“产品用于未经批准的适应证”。另外将各 SOC 中的包含的阳性 PT 绘制成图(图 2),其中奥法妥木单抗组中信号最多的 SOC 前 3 位分别是“各类神经系统疾病”(69 项)、“全身性疾病及给药部位各种反应”(48 项)、“各类损伤、中毒及操作并发症”(25 项);利妥昔单抗组中信号最多的 SOC 前 3 位分别为“各类神经系统疾病”(43 项)、“感染及侵袭类疾病”(69 项)、“各类检查”(45 项)。

2.4 重点 SOC 的 PT 信号分布

本研究根据说明书中不良事件频率报告选取了“感染及侵袭类疾病”“各类检查”为重点 SOC,并结合表 3 的结果将“各类神经系统疾病”列为重点 SOC 报告。分别抽取两个分组 IC₀₂₅ 排名前 15 位的信号形成热图(图 3)。“感染及侵袭类疾病”信号见图 3A,奥法妥木单抗组有 1 个信号呈中信号,而利妥昔单抗有 17 个中等强度以上的信号。“各类检查”信号见图 3B,奥法妥木单抗组有 6 个中等强度以上的信号,利妥昔单抗组则有 19 个中等强度以上的信号。“各类神经系统疾病”信号见图 3C,奥法妥木单抗组有 19 个中等强度以上的信号,利妥昔单抗组有 18 个中等强度以上的信号。

表 2 奥法妥木单抗与利妥昔单抗系统分类级别不良事件上报情况

系统器官分类	奥法妥木单抗		利妥昔单抗		组间比较 风险比
	报告例数/例	信号显著例数/例	报告例数/例	信号显著例数/例	
全身性疾病及给药部位各种反应	24 510 ¹⁾	21 354	2 929	504	3.55 ²⁾
各类神经系统疾病	13 349 ¹⁾	11 513	2 929	1 702	1.57 ²⁾
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	5 809 ¹⁾	3 840	1 089	246	1.77 ²⁾
各类损伤、中毒及操作并发症	4 944	2 064	4 259 ¹⁾	3 821	0.33 ²⁾
感染及侵袭性疾病	4 640	2 777	3 004 ¹⁾	2 024	0.46 ²⁾
胃肠系统疾病	3 830	161	1 180	230	1.04
呼吸系统、胸及纵隔疾病	2 709	1 316	1 142 ¹⁾	387	0.75 ²⁾
精神类	2 496 ¹⁾	565	502	57	1.62 ²⁾
皮肤及皮下组织类疾病	2 259	384	981 ¹⁾	151	0.73 ²⁾
各类检查	1 890	516	1 635 ¹⁾	859	0.35 ²⁾
产品问题	1 248 ¹⁾	1 122	6	0	67.9 ²⁾
眼器官疾病	1 209	798	385	238	1.01
血管与淋巴管类疾病	574	204	458 ¹⁾	145	0.4 ²⁾
肾脏及泌尿系统疾病	512	167	253 ¹⁾	76	0.65 ²⁾
代谢及营养类疾病	450	0	240 ¹⁾	79	0.6 ²⁾
耳及迷路类疾病	410	214	165 ¹⁾	86	0.8 ²⁾
免疫系统疾病	354	60	603 ¹⁾	472	0.18 ²⁾
心脏器官疾病	291	15	244 ¹⁾	71	0.38 ²⁾
生殖系统及乳腺疾病	200	56	128 ¹⁾	83	0.5 ²⁾
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	181	25	392 ¹⁾	172	0.15 ²⁾
血液及淋巴系统疾病	160	34	300 ¹⁾	78	0.17 ²⁾
肝胆系统疾病	109	33	57 ¹⁾	7	0.61 ²⁾
妊娠期、产褥期及围产期状况	56	23	122 ¹⁾	81	0.15 ²⁾
内分泌系统疾病	50	5	35 ¹⁾	6	0.46 ²⁾
各种手术及医疗操作	39	0	108 ¹⁾	49	0.12 ²⁾
社会环境	22	0	49 ¹⁾	7	0.14 ²⁾
各种先天性家族性遗传性疾病	9	3	8 ¹⁾	0	0.36 ²⁾

注: ¹⁾χ²检验显著且在组内占比较大的一项;²⁾logistic 回归中取得的系数显著;组间比较风险比为奥法妥木单抗组较利妥昔单抗组发生不良事件报告例数的风险比。

3 讨论

奥法妥木单抗与利妥昔单抗同属于 IgG1 单克隆抗体。奥法妥木单抗是首个上市的人源化的 IgG1 单克隆抗体,其结合位点为 CD20 非连续的短链(78~80 个氨基酸残基)或长链(145~161 个氨基酸残基)胞外环^[18];利妥昔单抗是首个上市的抗 CD20 单抗,它的结合位点是 CD20 的长链(168~175 个氨基酸残基)胞外环^[18]。二者结合的 CD20 表位不同,且它们与表位的亲和力以及解离速率也有明显差异^[19],以上这些特征可能解释了本研究中输液反应和变态反应等不良事件的差异。

3.1 用药人群差异

本研究结果显示,奥法妥木单抗组与利妥昔单抗组中,男女比例均在 1:2.3 以上,且年龄中位数为 46 及 47,这与已有的 MS 的流行病学研究相符。除未特指的 MS 外,2 种药物均主要用于复发缓解型或复发型 MS 的治疗,也有一定比例的病例报告为进展型 MS。不良事件结局方面,利妥昔单抗组中“威胁生命”(life-threatening, LT)“需住院治疗或延长住院天数”(hospitalization-initial or prolonged, HO)

及“导致死亡”(death, DE)的不良事件与奥法妥木单抗相比有显著性差异,且组间比例更高,奥法妥木单抗组中 OT 的比例更高,结局的差异提示利妥昔单抗组有更高的严重不良事件发生概率。用药人群的构成存在较大差异,这可能会带来有关人种、性别、上报者偏好等的混杂因素^[20]。

3.2 独有 SOC 信号的差异

奥法妥木单抗独有的 SOC 信号有“产品问题”及“各种先天性家族性遗传性疾病”。“产品问题”的独有信号可能与奥法妥木单抗的给药方式相关,该药需由患者在医疗从业者指导下通过自动注射笔皮下注射给药^[21],患者在药品储藏及给药过程可能会出现差错,这提示临床在使用该药时应重视对患者药品使用以及药品储藏方面的教育。“各种先天性家族性遗传性疾病”可能与奥法妥木单抗在妊娠期的应用相关,除该信号外,另有 3 例患者疾病结局“致胎儿先天性疾病”(congenital anomaly, CA)。奥法妥木单抗用于妊娠的动物实验及临床证据仍较少^[22],澳大利亚治疗用品管理局(therapeutic goods administration, TGA)考虑到该药作为 IgG 亚型单克

表3 奥法妥木单抗组与利妥昔单抗组例数排名前30的不良事件信号分析

奥法妥木单抗组						利妥昔单抗组					
系统器官分类	首选语	例数	ROR	IC ₀₂₅	PS%	系统器官分类	首选语	例数	ROR	IC ₀₂₅	PS%
全身性疾病及给药部位各种反应	疲劳	3 850	4.07	1.91	56.36	各类神经系统疾病	平衡疾病	89	2.32	0.85	24.72
	寒战	2 842	27.34	4.62	60.17		偏头痛	86	2.55	0.98	16.28
	疼痛	2 632	2.82	1.39	57.07		视神经炎	79	30.93	4.32	15.19
	发热	2 610	5.86	2.44	58.20		肌肉痉挛状态	66	9.95	2.81	16.67
	流感样疾病	2 090	38.26	5.09	60.29		构音不良	65	4.19	1.62	15.38
	乏力	1 063	2.81	1.37	54.28		烧灼感	64	2.87	1.08	20.31
	感受异常	1 012	5.52	2.34	54.15		COVID-19	316	7.11	2.61	56.33
	步态障碍	879	4.08	1.90	54.84		尿路感染	289	3.86	1.73	29.07
	注射部位痛	819	7.27	2.72	51.40		脓毒症	177	3.15	1.39	23.16
	注射部位青肿	392	12.16	3.40	55.87		蜂窝织炎	82	3.10	1.25	18.29
各类神经系统疾病	药效不及预期	382	44.12	5.17	55.50	疑似 COVID-19	55	44.69	4.55	29.09	
	头痛	3 489	5.74	2.40	59.59	脓肿	55	8.08	2.47	10.91	
	感觉减退	963	5.69	2.38	53.48	呼吸道感染	60	5.00	1.84	13.33	
	头晕	916	2.14	0.98	53.60	进行性多灶性脑白质病	54	16.93	3.43	61.11	
	震颤	560	4.17	1.90	53.21	超说明书使用	2 454	10.35	3.16	47.03	
	平衡疾病	553	4.91	2.14	48.10	故意导致的产品使用问题	662	14.68	3.69	58.16	
	异常感觉	460	3.49	1.64	55.65	产品用于未经批准的适应证	393	5.65	2.30	35.37	
	记忆受损	423	3.05	1.44	49.41	输液相关反应	101	2.29	0.85	58.42	
	偏头痛	406	3.66	1.69	51.72	咽喉刺激	153	10.95	3.13	43.14	
	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	肢体疼痛	791	2.44	1.15	51.58	口咽疼痛	126	3.53	1.50	23.81
肌痛		683	5.24	2.24	58.42	心率升高	88	2.27	0.81	38.64	
肌痉挛		625	3.68	1.73	54.08	B淋巴细胞计数降低	57	125.59	5.46	28.07	
背痛		620	2.37	1.10	55.97	实验室检查异常	56	6.53	2.19	5.36	
肌无力		508	4.31	1.95	56.50	步态障碍	168	2.16	0.84	26.79	
感染及侵染类疾病	COVID-19	1 225	3.41	1.65	53.39	药物性超敏反应	168	2.46	1.03	24.40	
	鼻咽炎	654	2.29	1.06	56.27	肌无力	153	3.29	1.43	22.88	
	尿路感染	473	2.35	1.07	52.85	视物模糊	86	2.07	0.68	25.58	
呼吸系统、胸及纵隔疾病	口咽疼痛	394	3.48	1.62	54.57	低丙种球蛋白血症	71	27.86	4.15	28.17	
	流涕	335	3.91	1.77	59.10	血管与淋巴管类疾病	69	4.03	1.58	24.64	
产品问题	器械功能故障	312	9.93	3.09	58.01	耳及迷路类疾病	56	48.81	4.65	48.21	

注:IC₀₂₅ - 信息分量的可信区间下限;PS% - 奥法妥木单抗与利妥昔单抗作为首要怀疑药物的例数占总例数的百分比值;ROR - 报告比值比。

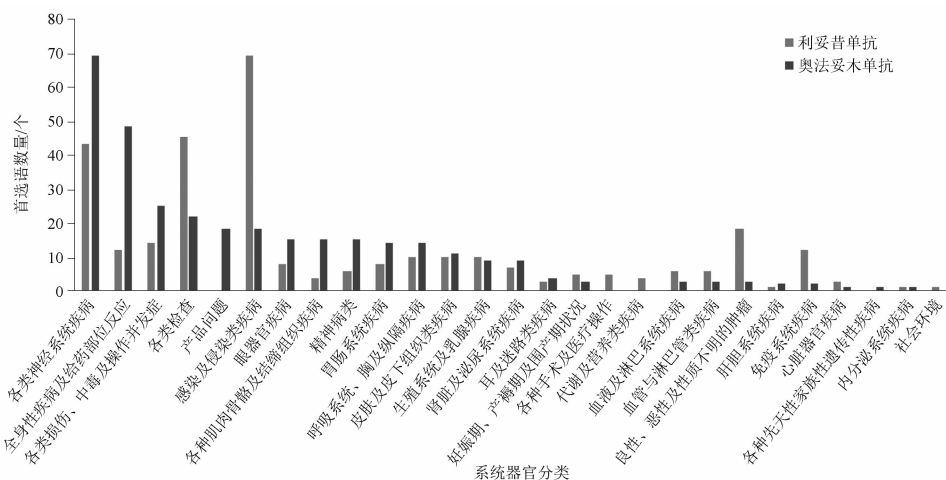


图2 奥法妥木单抗与利妥昔单抗组中各系统器官分类(SOC)的首选语(PT)个数

隆抗体存在穿透胎盘屏障的可能,故将妊娠毒性分级设置为“C”^[23],临床应在考虑对妊娠患者的风险获益后谨慎使用。

利妥昔单抗独有的信号有“各种手术及医疗操作”“代谢及营养类疾病”及“社会环境”,这3种SOC中各个PT的信号较弱,且利妥昔单抗作为首要怀疑药物的比例较低,不良事件与使用利妥昔单

抗的关联性较差。

3.3 感染及侵染类疾病的差异

应用抗CD20单抗时由于B细胞耗竭,感染的风险将有所提升^[24],因此说明书要求临床在应用这2种药物时应注意评估患者的感染风险。对乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)携带者、艾滋病病毒(HIV)携带者、免疫接种的患者应注意

A	首选语	奥法妥木单抗	利妥昔单抗	B	首选语	奥法妥木单抗	利妥昔单抗	C	首选语	奥法妥木单抗	利妥昔单抗
	COVID-19	1.65	2.61		B淋巴细胞计数降低	3.23	5.46		束紧感	5.03	NULL
	上呼吸道感染	1.39	NULL		CD19淋巴细胞减少	2.08	NULL		电击感	3.43	NULL
	坏死性溃疡性牙龈口腔黏膜炎	1.28	NULL		淋巴细胞计数降低	1.74	0.98		视神经炎	3.33	4.32
	尿路感染	1.07	1.73		SARS-CoV-2检测阳性	1.72	1.00		莱尔米特征	2.91	2.77
	鼻窦炎	1.06	NULL		B淋巴细胞计数升高	1.61	4.85		腭总神经麻痹	2.67	1.11
	汗疱疹	1.04	NULL		JC多瘤病毒感染阳性	1.59	5.17		三叉神经痛	2.61	NULL
	口腔溃疡	1.03	0.07		扩展残疾状态量表评分升高	1.41	5.25		中枢神经系统病损	2.53	2.16
	细菌性阴道病	0.86	1.62		B淋巴细胞计数异常	1.38	NULL		头痛	2.40	NULL
	寄生虫感染	0.86	NULL		SARS-CoV-2检测	1.36	NULL		感觉减退	2.38	NULL
	疖	0.77	0.34		T淋巴细胞计数降低	0.89	2.54		轻偏瘫	2.28	0.87
	链球菌性咽炎	0.72	NULL		体温升高	0.80	NULL		轮班工作睡眠障碍	2.26	NULL
	乳头瘤病毒感染	0.66	0.96		免疫球蛋白G降低	0.79	4.61		平衡疾病	2.14	0.85
	真菌毒素中毒症	0.60	NULL		维生素D降低	0.64	NULL		偏身感觉减退	1.99	NULL
	病毒性胃肠炎	0.53	NULL		无法评估的调查	0.41	NULL		运动失调	1.93	NULL
	口腔感染	0.39	NULL		免疫球蛋白异常	0.33	NULL		震颤	1.90	NULL
	柯萨奇病毒性脑膜炎	NULL	6.13		免疫球蛋白M降低	0.28	3.99		非感染性脑炎	NULL	5.45
	柯萨奇病毒性心肌炎	NULL	5.53		EB病毒抗体阳性	0.28	NULL		辨距不良	NULL	5.00
	肠道病毒性脑膜炎	NULL	5.43		T淋巴细胞计数升高	0.25	2.92		视神经炎	3.33	4.32
	柯萨奇病毒性心肌炎	NULL	5.36		血铁升高	NULL	3.89		有先兆的偏头痛	NULL	4.06
	眶周蜂窝织炎	NULL	5.31		免疫球蛋白A降低	NULL	3.66		神经代偿失调	NULL	3.89
	播散性带状疱疹	NULL	5.18		收缩压异常	NULL	3.34		语言障碍	NULL	3.61
	病毒性心肌炎	NULL	5.03		CD4淋巴细胞升高	NULL	2.85		肌肉痉挛状态	1.40	2.81
	病毒性血症	NULL	4.80		CD4淋巴细胞降低	NULL	2.74		莱尔米特征	2.91	2.77
	脊髓炎	NULL	4.50		脉搏异常	NULL	2.66		共济失调	0.39	2.18
	单纯疱疹	NULL	3.45		CD8淋巴细胞降低	NULL	2.38		中枢神经系统病损	2.53	2.16
	进行性多灶性脑白质病	NULL	3.43		SARS-CoV-2抗体检测阴性	NULL	2.35		神经压迫	NULL	2.08
	细菌性脓毒症	NULL	3.21		尿液分析异常	NULL	2.20		笨拙	1.67	1.99
	甲型肝炎	NULL	3.15		实验室检查异常	NULL	2.19		痉挛步态	NULL	1.87
	细菌性结膜炎	NULL	3.12		尿培养阳性	NULL	2.01		构音不良	1.05	1.62
	胃肠感染	NULL	2.99		尿中带血	NULL	1.88				

首选语抽取方法为分别抽取奥法妥木单抗组与利妥昔单抗组中 IC₀₂₅ 信号的前 15 位,其中 NULL 代表空值;COVID-19 - 新型冠状病毒感染;JC 多瘤病毒 - John Cunningham 病毒;SARS-CoV-2 - 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2;A - 感染及侵袭类疾病;B - 各类检查;C - 各类神经系统疾病。

图 3 奥法妥木单抗与利妥昔单抗重点系统器官分类的信号比较

筛查,在用药时需权衡患者的风险与获益^[21,25]。本研究结果显示,在感染及侵袭类疾病 SOC 项下,奥法妥木单抗组有 18 个阳性信号;利妥昔单抗组有 69 个阳性信号,其中有 28 个中信号或强信号。这提示了 2 种药物的使用与感染及侵袭类不良事件有一定关联,且利妥昔单抗可能有较奥法妥木单抗更高的感染风险,但这一推断需要大样本队列研究的验证。

3.4 免疫系统相关不良事件

在使用抗 CD20 单抗时,免疫系统的相关不良事件可能会造成一系列需要特殊监护及处置的情况。该类不良事件主要分布于“各类检查”“免疫系统疾病”及“血液及淋巴系统疾病”中。它们的共有信号包含了 B 淋巴细胞计数的升高或降低以及 T 淋巴细胞计数降低。奥法妥木单抗的说明书中在不良反应章节中单独讨论了免疫球蛋白的变化,除说明书中提及的 IgM 降低(本研究中获得 6 例报告)外,我们也发现了血 IgG 降低(14 例)信号,血 IgA 降低虽未满足阈值但有 5 例报告。利妥昔单抗组中发现 3 个独有信号,分别为 CD4 淋巴细胞升高(9 例)与降低(15 例)以及 CD8 淋巴细胞降低(7 例)。免疫球蛋白的变化方面,发现血 IgM 降低(23 例)、血 IgA 降低(18 例)、血 IgA 升高(4 例)及低丙种球蛋白血症(71 例)的信号。该 2 种药物的临床试验中,血免疫球蛋白低于限度是造成停药的原因之一^[26-27],造成该类不良事件的原因也可能与联用糖皮质激素及免疫抑制剂相关^[24]。在临床使用中应

关注对该类指标的监测。

3.5 各类神经系统疾病

由于 MS 在 SOC 分类中属于“各类神经系统疾病”,疾病的进展、转归或各种伴随症状容易被归入到此类,并作为混杂因素对分析造成一定的影响。本研究中,排除有关 MS 的 PT 条目,奥法妥木单抗组独有的不良事件 IC₀₂₅ 排名前 3 的有“束紧感”“电击感”“三叉神经痛”;利妥昔单抗组独有的不良事件 IC₀₂₅ 排名前 3 的有“非感染性脑炎”“有先兆的偏头痛”“神经代偿失调”。免疫功能的低下可能会引发进行性多灶性白质脑病,一种由 JC 病毒引起的罕见脑部感染,并可能造成患者死亡^[28-29]。奥法妥木单抗与利妥昔单抗的说明书均将该病写入警告与注意事项部分^[21,25]。奥法妥木单抗组的不良事件报告中有 2 例进行性多灶性脑白质病,但无显著信号,20 例与 JC 病毒感染相关,涵盖 3 个 PT 信号;利妥昔单抗组报告了 54 例进行性多灶性脑白质病且为阳性信号,而且有 46 例与 JC 病毒感染相关,涵盖 2 个 PT 信号。在临床应用时应对该病的予以重视并及时筛查处置^[30]。

4 结论

本研究通过对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库的挖掘对奥法妥木单抗与利妥昔单抗在治疗 MS 时的不良事件进行了比较,发现二者虽然均为抗 CD20 单抗,但不良事件在 SOC 级别的分布及上报的 PT 种类有较大差异。奥法妥木单

抗在感染、侵染及免疫相关不良事件风险低于利妥昔单抗,在神经系统相关反应上,风险则高于利妥昔单抗。由于基于真实世界的研究难以进行定量分析,以上结论还需要大样本的队列研究进行验证。

本研究仍有以下局限性:①本研究将未报告适证的病例均分入了其他诊断组,这可能将实际诊断是 MS 的患者分入其他诊断组;②美国食品药品监督管理局不良事件报告系统数据库所报告的不良事件可能与患者的人种、生理病理状态、合并用药、治疗周期、给药剂量与频次、上报者的意愿、上报时的政策等多种因素相关,本研究未能结合多种变量对不良事件进行解释与挖掘。

REFERENCES

- [1] DENDROU C A, FUGGER L, FRIESE M A. Immunopathology of multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(9):545-558.
- [2] LUBLIN F D, REINGOLD S C, COHEN J A, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions [J]. *Neurology*, 2014, 83(3):278-286.
- [3] BAR-OR A, LI R. Cellular immunology of relapsing multiple sclerosis: interactions, checks, and balances [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6):470-483.
- [4] RAE-GRANT A, DAY G S, MARRIE R A, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2018, 90(17):777-788.
- [5] QIU W, XU Y. Consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of multiple sclerosis (2018 edition) [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*(中国神经免疫学和神经病学杂志), 2018, 25(6):387-394.
- [6] SAMJOO I A, WORTHINGTON E, DRUDGE C, et al. Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing multiple sclerosis: a network meta-analysis [J]. *J Comp Eff Res*, 2020, 9(18):1255-1274.
- [7] MONTALBAN X, GOLD R, THOMPSON A J, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2018, 24(2):96-120.
- [8] BROWNLEE W J, WOLF C, HARTUNG H P, et al. Use of follow-on disease-modifying treatments for multiple sclerosis: Consensus recommendations [J]. *Mult Scler*, 2022, 28(14):2177-2189.
- [9] WEAVER J, WILLY M, AVIGAN M. Informatic tools and approaches in postmarketing pharmacovigilance used by FDA [J]. *AAPS J*, 2008, 10(1):35-41.
- [10] SZARFMAN A, TONNING J M, DORAISWAMY P M. Pharmacovigilance in the 21st century: new systematic tools for an old problem [J]. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(9):1099-1104.
- [11] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Quarterly Data Extract Files [EB/OL]. (2023-04-27) [2023-05-24]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [12] ALOMAR M, TAWFIQ A M, HASSAN N, et al. Post marketing surveillance of suspected adverse drug reactions through spontaneous reporting: current status, challenges and the future [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2020, 11: 2042098620938595. DOI: 10.1177/2042098620938595.
- [13] KHALEEL M A, KHAN A H, GHADZI S M S, et al. A Standardized Dataset of a Spontaneous Adverse Event Reporting System [J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(3):13. DOI: 10.3390/healthcare10030420.
- [14] VAN PUIJENBROEK E P, BATE A, LEUFKENS H G, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2002, 11(1):3-10.
- [15] EVANS S J, WALLER P C, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6):483-486.
- [16] BATE A, LINDQUIST M, EDWARDS I R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4):315-321.
- [17] CHEN W G, LI C J, J J, et al. Research of signal detection and automatic warning technology for adverse drug reaction based on BCPNN method [J]. *Application Research Computers*(计算机应用研究), 2009, 26(4):1394-1397.
- [18] KLEIN C, LAMMENS A, SCHÄFER W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties [J]. *MAbs*, 2013, 5(1):22-33.
- [19] DE SÈZE J, MAILLART E, GUEGUEN A, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic [J]. *Front Immunol*, 2023, 14. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1004795.
- [20] Centre for drug evaluation, NMPA. Guideline for Drug Real-World Research Design and Protocol framework (Trial) [EB/OL]. (2023-02-16) [2023-05-24]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/14aac16a4fc5b5841bc2529988a611cc>.
- [21] NOVARTIS PHARMACEUTICALS CORPORATION. LABEL: KESIMPTA-ofatumumab injection, solution [EB/OL]. [2023.5.24]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=6a8a3f53-2062-48ff-9dbe-b939df133ca3>.
- [22] Novartis Pharma AG. OFATUMUMAB (RMS*) Global website with up-to-date safety information for Healthcare Professionals licensed outside the US [EB/OL]. (2022-09-02) [2023-05-24]. <https://www.ofatumumabinfo.com/en>
- [23] Commonwealth of Australia. Prescribing medicines in pregnancy database [EB/OL]. [2023-05-24]. <https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database>.
- [24] KAEGI C, WUEST B, CROWLEY C, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second-and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders [J]. *Front Immunol*, 2021, 12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.788830.
- [25] Genentech, Inc.. Label: RITUXAN® (rituximab) injection, for intravenous use [EB/OL]. (2021-12-17) [2023-05-24]. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=b172773b-3905-4a1c-ad95-bab4b6126563>.
- [26] GÄRTNER J, HAUSER S L, BAR-OR A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II [J]. *Mult Scler*, 2022, 28(10):1562-1575.
- [27] WERTH V P, JOLY P, MIMOUNI D, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(24):2295-2305.
- [28] CHEN J, CHENG H, LI Y L, et al. Literature analysis of rituximab associated progressive multifocal leukoencephalopathy [J]. *Chin J Drug Appl Monit* (中国药物应用与监测), 2022, 19(1):39-42.
- [29] PAN J L, LIU Z Y, CHEN J, et al. Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Reactions Caused by Rituximab [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2016, 51(22):1976-1981.
- [30] LIANG X L, PEI Y F, JIANG W L, et al. New Anti-tumor Agent-Ofatumumab [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2012, 47(16):1341-1342.

(收稿日期:2023-06-19)