

基于FAERS数据库的PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎风险分析

尹岳松¹, 吴玉佩², 李阳¹, 张丽娜^{3*}

1. 河北省人民医院 肿瘤科, 2. 药学部, 3. 心血管内科, 石家庄 050051

【摘要】目的 分析PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎的风险, 为安全用药提供参考。**方法** 收集FAERS数据库2014年第1季度至2022年第4季度收录的帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗致心肌炎不良事件(AE)报告, 采用报告比值比(ROR)法评价4种药物与心肌炎之间的相关性。比较不同品种PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎的风险信号强度, 并对心肌炎患者的主要特点(性别、年龄、结局和发生时间等)进行描述性分析。**结果** 共收集到帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗、度伐利尤单抗相关心肌炎AE报告分别为458、723、143、189例, 共1513例, ROR(95%CI)值分别为27.75(25.24~30.52)、27.34(25.31~29.54)、25.76(21.83~30.40)、25.45(22.02~29.41), 风险信号强度为帕博利珠单抗≈纳武利尤单抗>阿替利珠单抗≈度伐利尤单抗。有可用数据的报告中, 男性多于女性(885:471), 65岁及以上者占70.34%(856/1217)。心肌炎中位发生时间为27 d, 心肌炎可导致38.86%(588/1513)患者死亡。**结论** 不同品种PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎风险有所差异, 多发生于治疗早期, 65岁以上男性多见。心肌炎是PD-1/PD-L1抑制剂的严重AE, 应引起临床关注。

【关键词】 PD-1/PD-L1抑制剂; 心肌炎; 帕博利珠单抗; 纳武利尤单抗; 阿替利珠单抗; 度伐利尤单抗

【中图分类号】 R979.1; R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)11-0076-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.11.015

Analysis on the risk of myocarditis caused by PD-1/PD-L1 inhibitors based on FDA adverse event reporting system

YIN Yue-song¹, WU Yu-pei², LI Yang¹, ZHANG Li-na^{3*}

1. Department of Oncology, 2. Department of Pharmacy, 3. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Objective To analyze the risk of myocarditis caused by PD-1/PD-L1 inhibitors and provide a reference for safe medication use. **Methods** The adverse event (AE) reports of myocarditis related to pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, and durvalumab were collected in the FDA adverse event reporting system (FAERS) from the first quarter of 2014 to the fourth quarter of 2022. The correlation between the 4 drugs and myocarditis was evaluated using the reporting odds ratio(ROR)method. The risk signal strengths of myocarditis due to different PD-1/PD-L1 inhibitors were compared, and the main characteristics (sex, age, outcome, and time of occurrence) were analyzed descriptively. **Results** A total of 458, 723, 143 and 189 AE reports of myocarditis associated with pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, and durvalumab were collected respectively, totaling 1513 cases. The ROR (95%CI) values were 27.75 (25.24 to 30.52), 27.34 (25.31 to 29.54), 25.76 (21.83 to 30.40), 25.45 (22.02 to 29.41) respectively, indicating that the risk signal strengths for pembrolizumab and nivolumab were higher than atezolizumab and durvalumab. Among reports with available data, males were more frequent than females (885:471), and 70.34% (856/1217) of patients were 65 years old and over. The median onset time was 27 days. Myocarditis could result in death in 38.86% (588/1513) of patients. **Conclusion** The risk of myocarditis varies among different PD-1/PD-L1 inhibitors, often occurring in the early stage of treatment and predominantly in

基金项目:河北省重点研发计划项目(20377769D);河北省医学科学研究课题计划(20230424)

*通信作者:张丽娜,博士,主治医师,研究方向:心血管疾病的诊断与治疗。E-mail:zhanglinalinchuang@163.com

men over 65 years old. Myocarditis is a serious AE of PD-1/PD-L1 inhibitors and should be of clinical concern.

【Key words】PD-1/PD-L1 inhibitors; myocarditis; pembrolizumab; nivolumab; atezolizumab; durvalumab

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)改变了恶性肿瘤治疗的格局,可显著提高黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌、肾细胞癌和霍奇金淋巴瘤等多种晚期恶性肿瘤患者的生存率^[1]。目前美国FDA批准上市的ICI类药物包括PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4, CTLA-4)抑制剂^[2]。ICI通过增强机体对肿瘤细胞的免疫杀伤作用发挥免疫治疗作用,但过度刺激免疫系统可引发免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)^[3]。irAEs几乎可以发生在任何器官,主要涉及皮肤、内分泌系统、胃肠道系统、神经系统、心血管系统和肝脏等^[4-5]。ICI相关性心肌炎是一种罕见但危及生命的irAEs^[6],因此,临床对此应高度重视且充分认识。

美国FDA不良事件报告系统(FDA adverse event reporting system, FAERS)数据库是国际自发报告系统之一,该数据库包括FDA收集的有关药物不良事件(adverse event, AE)和用药错误的所有信息,可在一定程度上反映真实世界中AE的发生情况。因此,本研究借助FAERS数据库相关数据,以在中国上市的PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂为目标药物,就其导致心肌炎的发生风险进行分析,为临床合理安全应用PD-1/PD-L1抑制剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集FAERS数据库中PD-1抑制剂(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)和PD-L1抑制剂(阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)相关心肌炎的AE报告,检索时间为2014年第1季度至2022年第4季度。

1.2 方法

1.2.1 数据提取与处理 本研究采用SAS软件9.4版进行数据的提取与处理。删除重复信息后,以目标药物通用名pembrolizumab、nivolumab、atezolizumab、durvalumab和商品名Keytruda、Tecentriq、Bavencio、Imfinzi为关键词,从FAERS数据库中提取

以目标药物为首要可疑药物的AE报告。根据《国际医学用语词典》(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA)26.0^[7]版药物不良反应术语集中的首选术语(preferred term, PT)和系统器官分类(system organ classification, SOC)对AE进行分类和表述,并完成相应的中英文映射,筛选出与ICI相关性心肌炎的报告。

1.2.2 信号挖掘 采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法计算目标药物致心肌炎的风险信号以及目标药物致心肌炎的性别差异风险信号^[8-9], ROR及95%CI的计算公式^[10]如下:

$$ROR = (a/c)/(b/d) = ad/bc$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

注:a表示目标药物(或目标药物男性)的心肌炎报告数;b表示目标药物(或目标药物男性)的其他不良事件报告数;c表示其他药物(或目标药物女性)的心肌炎报告数;d表示其他药物(或目标药物女性)的其他不良事件报告数

1.2.3 统计分析 风险信号判定标准:报告数 ≥ 3 、95%CI下限 >1 表示目标药物与目标AE有统计学相关性^[11];ROR值越大,药物与AE的相关性越强,即风险信号越强^[8]。采用R 4.3.0和Microsoft Excel 2019进行数据处理和分析。计量资料不符合正态分布时以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心肌炎报告情况

2014年第1季度至2022年第4季度4种PD-1/PD-L1抑制剂相关性心肌炎共报告1513例,所有AE报告均符合美国国立癌症研究所通用不良事件术语标准中严重AE的定义,所有患者具有AE结局的报告。患者性别有可用数据报告共1356例,男性:女性为885:471;年龄有可用数据报告共1217例,其中 ≥ 65 岁患者为856例(70.34%, 856/1217);心肌炎致死患者共588例(38.86%),PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂致心肌炎的死亡率分别为40.22%(475/1181)和

34.04%(113/332),见表1。

2.2 心肌炎风险信号强度

帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗相关心肌炎AE报告数分别为458、723、143、189例,*ROR*(95%*CI*)分别为27.75(25.24~30.52)、27.34(25.31~29.54)、25.76(21.83~30.40)和25.45(22.02~29.41)。4种PD-1/PD-L1抑制剂与心肌炎均有统计学相关性,风险信号强度排序为帕博

利珠单抗≈纳武利尤单抗>阿替利珠单抗≈度伐利尤单抗。

2.3 心肌炎患者的性别差异风险信号强度

结果显示,帕博利珠单抗在男性中发生心肌炎风险可能更高,但信号强度较弱(*ROR*=1.51,95%*CI*:1.24~1.84),而纳武利尤单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗在性别方面的信号差异95%*CI*下限均<1,可能不存在风险差异,见表2。

表1 纳入报告的基本信息[n(%)]

项目	帕博利珠单抗 (n=458)	纳武利尤单抗 (n=723)	阿替利珠单抗 (n=143)	度伐利尤单抗 (n=189)	合计 (n=1513)
性别 ^a					
男	285(64.77)	444(67.17)	65(60.75)	91(61.49)	885(65.27)
女	155(35.23)	217(32.83)	42(39.25)	57(38.51)	471(34.73)
年龄(岁) ^b					
<18	—	1(0.17)	—	—	1(0.08)
≥18~	13(3.39)	33(5.53)	3(3.03)	3(2.17)	52(4.27)
≥45~	92(24.02)	142(23.79)	33(33.33)	41(29.71)	308(25.31)
≥65~	150(39.16)	259(43.38)	41(41.41)	57(41.30)	507(41.66)
≥75	128(33.42)	162(27.14)	22(22.22)	37(26.81)	349(28.68)
不良事件结局 ^c					
住院或住院时间延长	297(64.85)	504(69.71)	75(52.45)	109(57.67)	985(65.10)
致残	35(7.64)	26(3.60)	—	3(1.59)	64(4.23)
威胁生命	125(27.29)	246(34.02)	12(8.39)	30(15.87)	413(27.30)
致死	185(40.39)	290(40.11)	46(32.17)	67(35.45)	588(38.86)
永久缺陷	3(0.66)	1(0.14)	—	1(0.53)	5(0.33)
其他严重事件	361(78.82)	702(97.10)	63(44.06)	83(43.92)	1209(79.91)
报告国家					
美国	132(28.82)	220(30.43)	34(23.78)	46(24.34)	432(28.55)
日本	100(21.83)	148(20.47)	32(22.38)	41(21.69)	321(21.22)
法国	50(10.92)	96(13.28)	18(12.59)	22(11.64)	186(12.29)
中国	18(3.93)	9(1.24)	1(0.70)	1(0.53)	29(1.92)
其他	158(34.50)	250(34.58)	58(40.56)	79(41.80)	545(36.09)

注:^a和^b分别表示性别和年龄部分报告有记录,^an=1356,^bn=1217;^c表示1个不良事件可能有多个结局;—表示无数据

表2 不同PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎患者的性别差异风险信号强度

项目	男性(例)		女性(例)		<i>ROR</i> (95% <i>CI</i>)
	心肌炎	其他不良事件	心肌炎	其他不良事件	
帕博利珠单抗	285	48 268	155	39 665	1.51(1.24~1.84)
纳武利尤单抗	444	90 595	217	51 069	1.15(0.98~1.36)
阿替利珠单抗	65	15 683	42	11 725	1.16(0.78~1.71)
度伐利尤单抗	91	23 035	57	15 570	1.08(0.77~1.50)

注:*ROR*值>1,95%*CI*下限>1,提示男性比女性患者更有可能报告某一特定不良事件,其值越大关联性越强;*ROR*值<1,95%*CI*上限<1,则女性患者更可能报告该不良事件,其值越小关联性越强

2.4 心肌炎的发生时间

开始应用帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗发生心肌炎的中位发生时间分别为22、28、33 d和32 d,4种PD-1/PD-L1 抑制剂致心肌炎总体中位发生时间为27 d,发生时间 ≤ 30 d的报告共有387例(55.8%),见表3。

3 讨论

使用ICI的肿瘤患者60%~80%会发生免疫介导的AE^[12],ICI相关性心肌炎相对罕见,文献报道发病率为0.06%~1.00%^[13]。但ICI相关性心肌炎的死亡率非常高,Wang等^[14]对WHO药物警戒数据库中的irAEs进行了回顾性分析发现,irAEs中心肌炎死亡率最高(39.7%),本研究发现,ICI相关性心肌炎的总体死亡率为38.86%,与上述研究基本一致。本研究比较了不同PD-1/PD-L1 抑制剂致心肌炎死亡率,以评估不同PD-1/PD-L1 抑制剂发生心肌炎严重程度的差异,结果发现PD-1 抑制剂致心肌炎的死亡率高于PD-L1 抑制剂。因此,了解ICI相关心肌炎特征、正确评估其风险、降低致命irAE的发生率和死亡率,具有重要的临床意义。

本研究通过对FAERS数据库中4种PD-1/PD-L1 抑制剂致心肌炎的信号进行挖掘,结果显示,4种PD-1/PD-L1 抑制剂相关心肌炎风险信号强度排序为帕博利珠单抗 \approx 纳武利尤单抗 $>$ 阿替利珠单抗 \approx 度伐利尤单抗,提示不同PD-1/PD-L1 抑制剂的心肌炎发生风险存在差异。Hochberg等^[15]利用FAERS数据库中数据计算出药物致AE的风险信号强度与AE的发生率具有一致性,由此推测PD-1 抑制(帕博利珠单抗、纳武利尤单抗)致心肌炎的发生率可能高于PD-L1 抑制剂(阿替利珠单抗、度伐利尤单抗)。但靶向PD-L1 途径

的药物进入市场较晚、适应证相对较少、样本量有限,也不排除存在偏倚。

本研究结果显示,ICI相关性心肌炎男性多于女性,年龄以 ≥ 65 岁者多见,这与Ma等^[16]的研究结果一致。Mahmood等^[17]的多中心观察研究也得出相似结论。其原因可能与流行病学有关,男性的癌症发病率高于女性^[18];高龄是癌症的危险因素,50%的新发癌症病例确诊于65岁及以上的患者^[19]。为进一步评估性别与ICI相关性心肌炎的关系,本研究参照季欢欢等^[9]研究方法对ICI相关性心肌炎在性别方面的信号差异进行分析,结果显示,帕博利珠单抗在男性中发生心肌炎的风险可能更高,但信号强度较弱,而纳武利尤单抗、阿替利珠单抗和度伐利尤单抗在性别方面的信号差异95%CI下限均 <1 ,表明这3种药物诱导的心肌炎在性别方面可能不存在风险差异。但ROR值仅表示是否存在统计学相关性,ROR法也存在假阳性信号,因此,需要通过设计良好的临床试验进一步证实不同药物诱导的风险差异。

本研究结果显示,开始应用PD-1/PD-L1 抑制剂至发生心肌炎从数日至数年不等,55.8%的病例在用药前1个月内发生心肌炎,总体中位发生时间为27 d,中位发生时间从短至长依次为帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、度伐利尤单抗、阿替利珠单抗。Zotova^[20]对PubMed数据库中收录的244例ICI相关性心肌炎报告进行了汇总,结果显示,37%的患者在首次使用ICI后发生心肌炎,中位时间为21 d,阿替利珠单抗的心肌炎发生更快,中位时间为14 d。这与本研究结果存在差异,可能与该研究纳入的样本量较少有关。医师应在第1剂PD-1/PD-L1 抑制剂治疗后立即关注患者的心脏毒性,即使患者已持续接受PD-1/PD-L1 抑制剂治疗多年,也应对其保持警觉意识。

表3 不同PD-1/PD-L1 抑制剂致心肌炎的发生时间

药物	例数 [*]	开始用药至发生心肌炎时间[n(%)]					中位发生时间 [d, M(Q ₁ , Q ₃)]
		≤ 30 d	31~90 d	91~180 d	181~360 d	≥ 361 d	
帕博利珠单抗	170	109(64.1)	33(19.4)	17(10.0)	7(4.1)	4(2.4)	22(11.3, 59.8)
纳武利尤单抗	351	196(55.8)	94(26.8)	33(9.4)	14(4.0)	14(4.0)	28(16.5, 58.0)
阿替利珠单抗	72	33(45.8)	22(30.6)	11(15.3)	5(6.9)	1(1.4)	33(13.8, 87.3)
度伐利尤单抗	100	49(49.0)	32(32.0)	11(11.0)	6(6.0)	2(2.0)	32(13.0, 63.5)
合计	693	387(55.8)	181(26.1)	72(10.4)	32(4.6)	21(3.0)	27(15.0, 63.0)

注:^{*}表示心肌炎发生时间部分报告有记录

综上所述,本研究利用FAERS数据库中药品上市后的真实世界数据,对4种PD-1/PD-L1抑制剂与心肌炎的相关性进行分析,弥补了上市前临床研究样本量少、入组条件严格等带来的偏倚。本研究发现不同品种PD-1/PD-L1抑制剂致心肌炎风险有所差异,多发生于治疗早期,65岁以上男性多见,为进一步的临床研究提供了线索,但ROR法检测仅能表明药物与AE之间的统计学关联,需要通过设计良好的临床试验进一步证实药物与AE之间的因果关系。

【参考文献】

- [1] Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, et al. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(18):10948.
- [2] Wu Q, Qian W, Sun X, et al. Small-molecule inhibitors, immune checkpoint inhibitors, and more: FDA-approved novel therapeutic drugs for solid tumors from 1991 to 2021 [J]. *J Hematol Oncol*, 2022,15(1):143.
- [3] 赵艳艳, 张会鲜, 孟路华, 等. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的免疫检查点抑制剂致胆管炎风险分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2022,24(8):424-428.
- [4] Kottschade LA. Incidence and management of immune-related adverse events in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018,20(3):24-28.
- [5] Wang F, Wu X. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022,47(10):1576-1584.
- [6] Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study [J]. *Lancet Oncol*, 2018,19(12):1579-1589.
- [7] MedDRA. Introductory Guide MedDRA Version 26.0[EB/OL]. [2023-04-23]. https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_0_English.pdf.
- [8] 冉丽, 张艳秋, 张莹. 基于FAERS数据库的达雷妥单抗相关不良事件信号挖掘[J]. *临床药物治疗杂志*, 2023,21(5):70-75.
- [9] 季欢欢, 张妮, 霍本念, 等. 基于FAERS的阿片类药物不良事件性别差异的信号挖掘与分析[J]. *医药导报*, 2023,42(5):755-759.
- [10] 张琪琳, 丁玉峰, 陈力, 等. 基于FAERS对帕博利珠单抗和纳武利尤单抗不良事件的分析[J]. *中国药师*, 2022,25(8):1384-1390.
- [11] 唐碧雨, 吴建茹, 魏芬芳, 等. 基于自发呈报系统的碘对比剂不良反应数据挖掘[J]. *中国药房*, 2022,33(17):2129-2132.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019,43(11):820-821.
- [13] Ganatra S, Neilan T. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Oncologist*, 2018,23(8):879-886.
- [14] Wang DY, Salem J, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2018,4(12):1721-1728.
- [15] Hochberg AM, Pearson RK, O'Hara DJ, et al. Drug-versus-drug adverse event rate comparisons: a pilot study based on data from the US FDA adverse event reporting system[J]. *Drug Saf*, 2009,32(2):137-146.
- [16] Ma R, Wang Q, Meng D, et al. Immune checkpoint inhibitors-related myocarditis in patients with cancer: an analysis of international spontaneous reporting systems [J]. *BMC Cancer*, 2021,21(1):38.
- [17] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018,71(16):1755-1764.
- [18] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021,71(3):209-249.
- [19] Fan Q, Hu Y, Yang C, et al. Myocarditis following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,76:105866.
- [20] Zotova L. Immune checkpoint inhibitors-related myocarditis: a review of reported clinical cases[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023,13(7):1243.

收稿日期:2023-07-13

本文编辑:任洁