

基于FDA不良事件报告系统数据库的PCSK9抑制剂肌肉不良事件风险分析

赵金¹,周洋²,刘芳³,宋丽萍^{4*}

1. 北京市海淀区医院 药事部, 4. 心内科, 北京 100080; 2. 首都医科大学附属北京安贞医院 药事部, 北京 100029; 3. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191

【摘要】目的 探究前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(PCSK9)抑制剂肌肉不良事件(MAE)的发生情况,为临床用药安全提供参考。**方法** 调取FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库中PCSK9抑制剂单用及与他汀类药物联用的MAE报告,检索时限为2015年1月1日至2022年12月31日,通过报告比值比(ROR)法对比两类药物MAE发生情况。**结果** 共纳入以PCSK9抑制剂或他汀类药物为首要怀疑药物的不良事件报告233 343份。其中,以阿利西尤单抗、依洛尤单抗、英克司兰为首要怀疑药物的报告分别为17 729、92 577和852份,以他汀类药物为首要怀疑药物的报告为122 185份。发生MAE的报告共21 402份,其中单用PCSK9抑制剂的报告8509份,单用他汀类药物的报告12 365份,PCSK9抑制剂与他汀类药物联用的报告528份。单用PCSK9抑制剂对比单用他汀类药物发生MAE的ROR为0.75(95%CI:0.72~0.77)。PCSK9抑制剂与他汀类药物联用对比单用他汀类药物发生MAE的ROR为3.07(95%CI:2.77~3.39)。**结论** 与他汀类药物相比,PCSK9抑制剂MAE的发生风险更低。但PCSK9抑制剂与他汀类药物联用可能会增加MAE发生风险。

【关键词】 PCSK9抑制剂;他汀类药物;肌肉不良事件;FDA不良事件报告系统数据库

【中图分类号】 R972.6;R969.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2024)01-0076-06
Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.016

Analysis on the risk of muscle adverse events of PCSK9 inhibitors based on the FAERS database

ZHAO Jin¹, ZHOU Yang², LIU Fang³, SONG Li-ping^{4*}

1. Department of Pharmacy, 4. Department of Cardiology, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100080, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 3. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 Objective To explore the occurrence of muscle adverse events(MAEs) of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for clinical drug safety. **Methods** MAE reports of PCSK9 inhibitors and statins were retrieved from the US Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS) database. The search period spanned from January 1, 2015 to December 31, 2022. The reporting odds ratio (ROR) method was used to compare the occurrence of muscle adverse events between two types of drugs. **Results** A total of 233 343 adverse event reports with PCSK9 inhibitors or statins as the primary suspected drug were included in the analysis. Specifically, reports primarily suspecting alirocumab, evolocumab, and inclisiran numbered 17 729, 92 577, and 852, respectively, while those suspecting statins totaled 122 185. There were 21 402 reports of MAEs, with 8509 involving PCSK9 inhibitors monotherapy, 12 365 involving statins monotherapy, and 528 involving the combined use of PCSK9 inhibitors and statins. The ROR for MAEs with PCSK9 inhibitors monotherapy versus statins monotherapy was 0.75 (95%CI: 0.72 to 0.77). The ROR for MAEs with the combined use of PCSK9 inhibitors and statins compared to statins monotherapy was 3.07 (95%CI: 2.77 to 3.39). **Conclusion** The risk of MAEs associated with PCSK9 inhibitors was lower compared to statins. However, the combination of PCSK9 inhibitors and statins may increase the risk of MAEs.

*通信作者:宋丽萍,硕士,主任医师,研究方向:急性心肌梗死、心力衰竭、心律失常。E-mail:13910928620@163.com

[Key words] PCSK9 inhibitors; statins; muscle adverse events; adverse events reporting system database

前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)由肝细胞产生和分泌,与低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)结合,介导其降解,从而导致低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平升高^[1]。PCSK9抑制剂通过阻断PCSK9分子与LDLR结合或抑制PCSK9分子表达,提高LDLR水平,发挥降低胆固醇作用。目前FDA批准上市的PCSK9抑制剂有3种,包括阿利西尤单抗(alirocumab)、依洛尤单抗(evolocumab)和英克司兰(inclisiran)。阿利西尤单抗和依洛尤单抗为PCSK9单克隆抗体,通过竞争性阻断PCSK9与LDLR结合发挥降脂作用^[2-3];英克司兰是由20~30个核苷酸构成的小干扰RNA,直接拮抗PCSK9 mRNA,抑制PCSK9合成而发挥降脂作用。

大量的临床试验已证实,PCSK9抑制剂可显著降低LDL-C水平,使LDL-C水平下降50%~60%,还可以进一步降低接受最大剂量他汀类药物但LDL-C水平仍不达标患者的LDL-C水平^[4]。目前,PCSK9抑制剂越来越广泛应用于临床,其使用的安全性也逐渐受到关注。肌肉不良事件(musculoskeletal adverse event, MAE)是他汀类药物最主要的不良事件。大部分PCSK9抑制剂的临床研究也将其作为安全性的评价指标。在Ⅲ期临床试验中发现,阿利西尤单抗组的肌痛发生率约为5.4%,高于安慰剂组的2.9%^[5]。此外,来自药物安全数据库的研究也报告了PCSK9抑制剂与肌痛关联,且是停药的最主要原因^[6]。

由于上市时间短,PCSK9抑制剂在真实世界中MAE的风险数据较少,尤其是与他汀类药物联合应用的MAE风险还未阐明,需进一步研究。FDA不良事件报告系统(adverse events reporting system, FAERS)数据库收集大量用药相关自发上报的不良事件。既往研究证实,FAERS数据库在检测不良事件信号具有很高的准确性,可提供真实世界的用药安全性证据^[7]。因此,本研究应用FAERS数据库,探究PCSK9抑制剂单用及与他汀类药物联用的MAE风险,为临床上PCSK9抑制剂的安全应用提供一定证据。

1 资料与方法

1.1 资料

调取FAERS数据库中PCSK9抑制剂单用及与他汀类药物联用的MAE报告,检索时限为2015年1月1日至2022年12月31日。为降低假阳性风险,限定目标药物为首要怀疑药物的不良事件报告。检索目标药物包括3种PCSK9抑制剂和7种他汀类药物,目标药物检索词见表1。

表1 目标药物检索词

药物	通用名称	商品名称
PCSK9抑制剂	alirocumab	Praluent
	evolocumab	Repatha
	inclisiran	Leqvio
他汀类药物	atorvastatin	Atorvaliq、Caduet、Lipitor、Liptruzet、Lypqozet
	rosuvastatin	Crestor、Ezallor Sprinkle、Roszet
	pitavastatin	Livalo、Nikita、Zypitamag
	pravastatin	Pravachol、Pravigard Pac
	simvastatin	Flolipid、Juvisync、Vytorin、Zocor
	lovastatin	Altoprev、Mevacor
	fluvastatin	Lescol、Lescol XL

注:PCSK9表示前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9

1.2 方法

1.2.1 数据处理 从FAERS数据库下载不良事件报告原始数据,进行本地管理。根据每份报告的独有ID,删除重复的不良事件报告。根据《国际医学用语词典》(medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA)24.0版本及Ding等^[7]的研究,确认目标MAE,包括血肌酸磷酸激酶升高(blood creatine phosphokinase increased)、肌病(myopathy)、肌痛(myalgia)、肌肉痉挛(muscle spasms)、横纹肌溶解(rhabdomyolysis)和肌炎(myositis)。调取不良事件报告的合并用药清单,根据患者的用药情况,将患者分为单用PCSK9抑制剂组、单用他汀类药物组和PCSK9抑制剂和他汀联合用药组。

1.2.2 数据分析 本研究采用报告比值比(reporting odds ratio, ROR)法比较单用PCSK9抑制剂、单用他汀类药物及PCSK9抑制剂与他汀类药物联合用药的MAE发生情况,并根据不同的MAE进行亚组分析。ROR的计算公式:

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

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

注:a表示目标药物的目标不良事件报告数;b表示目标药物的其他不良事件报告数;c表示对照药物的目标不良事件报告数;d表示对照药物的其他不良事件报告数

1.2.3 统计分析 95%CI下限>1且目标药物的目标不良事件≥3例,则认为检出1个阳性信号。ROR值越大,药物与不良事件的相关性越强。采用Microsoft Excel 2019进行数据处理和分析,计数资料以n(%)表示。

2 结果

2.1 不良事件报告基本信息

共检索到以PCSK9抑制剂或他汀类药物为首要怀疑药物的不良事件报告233 343份。其中,以阿利西尤单抗、依洛尤单抗和英克司兰为首要怀疑药物的报告分别为17 729、92 577和852份,以他汀类药物为首要怀疑药物的报告122 185份。发生MAE的报告共21 402份,其中,单用PCSK9抑制剂的报告8509份,单用他汀类药物的报告12 365份,PCSK9抑制剂与他汀类药物联用的报告528份。MAE的报告基本信息见表2。

2.2 肌肉不良事件报告的信号强度分析

ROR分析结果显示,单用PCSK9抑制剂及单用他汀类药物均存在显著的MAE信号,尤其是当PCSK9抑制剂与他汀类药物联合应用时,不良事件信号显著增加,见表3。

单用PCSK9抑制剂对比单用他汀类药物发生MAE的ROR为0.75(95%CI:0.72~0.77)。PCSK9抑制剂与他汀类药物联用对比单用他汀类药物发生MAE的ROR为3.07(95%CI:2.77~3.39)。分析PCSK9抑制剂与他汀类药物不同MAE的报告情况,结果显示,PCSK9抑制剂与他汀类药物导致的MAE种类有较大差异。PCSK9抑制剂导致的肌痛及肌肉

痉挛事件比例较高,单用PCSK9抑制剂对比单用他汀类药物发生肌痛及肌肉痉挛事件的ROR分别为1.06(95%CI:1.02~1.10)、1.62(95%CI:1.52~1.71)。单用他汀类药物的患者中报告了2675例横纹肌溶解事件,而在单用PCSK9抑制剂的患者中仅报告了62例,单用PCSK9抑制剂对比单用他汀类药物发生横纹肌溶解事件的ROR为0.03(95%CI:0.02~0.03)。此外,在肌病、肌炎、血肌酸磷酸激酶水平升高在单用PCSK9抑制剂的报告中占比也显著低于单用他汀类药物,ROR分别为0.05(95%CI:0.03~0.07)、0.07(95%CI:0.05~0.09)、0.39(95%CI:0.33~0.46)。PCSK9抑制剂与他汀类药物发生MAE的信号强度分析结果见表4。

阿利西尤单抗和依洛尤单抗的MAE占比均显著小于他汀类药物,ROR分别为0.83(95%CI:0.78~0.88)和0.72(95%CI:0.70~0.75),而英克司兰的MAE报告占比高于他汀类药物,差异具有统计学意义,ROR为1.43(95%CI:1.18~1.75)。3种PCSK9抑制剂与他汀类药物联用的MAE占比显著高于单用他汀类药物,其中英克司兰与他汀类药物联用的MAE占比最高,ROR为7.24(3.00~17.48)。不同PCSK9抑制剂对比他汀类药物MAE报告情况见表5。

3 讨论

本研究应用FEARS数据库,调查了PCSK9抑制剂上市以来(2015年1月1日至2022年12月31日)的不良事件数据。结果显示,PCSK9抑制剂具有显著的MAE信号,单用PCSK9抑制剂对比单用他汀类药物的ROR为0.75(95%CI:0.72~0.77),但PCSK9抑制剂与他汀类药物联用的MAE信号强度显著增加(ROR=20.74,95%CI:18.78~22.90)。此外,3种PCSK9抑制剂中,依洛尤单抗对比他汀类药物发生MAE的ROR最小,其次为阿利西尤单抗,而英克司兰与他汀类药物相比发生MAE的风险增加。英克司兰是直接拮抗PCSK9 mRNA的小干扰RNA,与其他2种PCSK9抑制剂有着不同的作用方式,其在真实世界中的安全性尚未被报告。由于截至调取数据时,英克司兰上市仅1年,上报的不良事件较少,其MAE风险还需进一步研究。

表2 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9抑制剂及他汀类药物肌肉不良事件报告基本信息[n(%)]

项目	单用PCSK9抑制剂 (n=8509)	单用他汀类药物 (n=12 365)	PCSK9抑制剂与他汀类 药物联用 (n=528)
性别			
男	3367(39.6)	5715(46.2)	272(51.5)
女	4520(53.1)	5539(44.8)	224(42.4)
不详	622(7.3)	1111(9.0)	32(6.1)
年龄(岁)			
<65	2166(25.5)	3794(30.7)	226(42.8)
≥65	3624(42.6)	5384(43.5)	159(30.1)
不详	2719(32.0)	3187(25.8)	143(27.1)
报告时间			
2015—2016年	903(10.6)	3220(26.0)	56(10.6)
2017—2018年	4946(58.1)	3358(27.2)	260(49.2)
2019—2020年	1730(20.3)	3449(27.9)	114(21.6)
2021—2022年	930(10.9)	2338(18.9)	98(18.6)
报告国家			
美国	8024(94.3)	4873(59.4)	335(63.4)
德国	77(0.9)	1288(10.4)	74(14.0)
英国	33(0.4)	1451(11.7)	2(0.4)
其他	291(3.4)	4288(34.7)	109(20.6)
不详	84(1.0)	465(3.8)	8(1.5)
报告来源			
医师	3785(44.5)	3304(26.7)	234(44.3)
药师	360(4.2)	727(5.9)	15(2.8)
其他卫生专业人员	1062(12.5)	3271(26.5)	99(18.8)
律师	0(0.0)	79(0.6)	0(0.0)
消费者或其他非卫生专业人员	3226(37.9)	4213(34.1)	175(33.1)
不详	76(0.9)	771(6.2)	5(0.9)
不良事件结局			
痊愈	1025(12.0)	3260(26.4)	145(27.5)
缓解	462(5.4)	1209(9.8)	47(8.9)
未痊愈/未缓解	1279(15.0)	1509(12.2)	86(16.3)
症状缓解但有后遗症	3(0.0)	155(1.3)	0(0.0)
死亡	0(0.0)	226(1.8)	0(0.0)
不详	5740(67.5)	6006(48.6)	250(47.3)

注:PCSK9表示前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9

本研究结果显示,肌痛在PCSK9抑制剂导致的MAE中占比最高,这与既往研究报道的PCSK9抑制剂导致肌痛情况不完全一致。Gürgöze等^[6]分析了Lareb数据库和VigiLyze数据库中与PCSK9抑制剂相关的不良事件(375例和29 956例),发现PCSK9抑制剂最常见的不良事件是肌痛(分别为12.8%和8.3%),

表 3 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 抑制剂及他汀类药物肌肉不良事件信号强度分析

药物	MAE 事件/非 MAE 事件(例)	ROR(95%CI)
单用 PCSK9 抑制剂	8509/100 962	5.04(4.93 ~ 5.16)
单用他汀类药物	12 365/109 457	6.76(6.63 ~ 6.89)
PCSK9 抑制剂与他汀类药物联用	528/1524	20.74(18.78 ~ 22.90)

注:MAE 表示肌肉不良事件

且在 Lareb 数据库中肌痛是 PCSK9 抑制剂停药的最主要原因。此外, ODYSSEY APPRISE 研究事后分析也报道, 肌痛是阿利西尤单抗治疗最常见的不良事件(15.8%)^[8]。但在随机对照研究中, 接受 PCSK9 抑制剂治疗的患者中仅有 3.5%~7.2% 的患者报告了肌痛^[9-11], 在 PCSK9 抑制剂组 and 对照组之间未观察到肌痛的显著差异。由于 PCSK9 抑制剂导致肌痛的机制

尚不明确, 尚无确切的解释真实世界与随机对照研究中 PCSK9 抑制剂相关肌痛风险的不一致。但目前来自真实世界数据的结果提示, PCSK9 抑制剂相关的 MAE 可能会导致患者停药。

刘少华等^[12]的研究调查了依洛尤单抗和阿利西尤单抗 2015 年第 3 季度至 2021 年第 3 季度的不良事件发生情况。结果显示, 骨骼肌肉和结缔组织疾病排在 2 种 PCSK9 抑制剂不良事件信号强度的第 2 位。本研究结果显示, 虽然 PCSK9 抑制剂具有显著的 MAE 信号, 但其相较于他汀类药物信号强度较低, 尤其是横纹肌溶解这一严重不良事件的信号强度显著低于他汀类药物(ROR=0.03, 95%CI:0.02~0.03)。

本研究存在一定的局限性:①FAERS 数据库的固有局限性, 如患者信息缺失、偏倚, 不良事件的漏报均会对数据挖掘的结果造成影响;②药品上市的时间及公众对药品的关注程度会影响不良事件上报的数量,

表 4 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 抑制剂与他汀类药物不同肌肉不良事件的信号强度分析

不良事件	单用他汀类药物 (例, MAE 事件/非 MAE 事件)	单用 PCSK9 抑制剂 (例, MAE 事件/非 MAE 事件)	PCSK9 抑制剂联合他汀类药物 (例, MAE 事件/非 MAE 事件)	单用 PCSK9 抑制剂比单用他汀类药物 ROR(95%CI)	PCSK9 抑制剂联合他汀类药物比单用他汀类药物 ROR(95%CI)
肌痛	5622/116 200	5351/104 120	363/1689	1.06(1.02 ~ 1.10)	4.44(3.95 ~ 4.99)
肌肉痉挛	1956/119 866	2811/106 660	112/1940	1.62(1.52 ~ 1.71)	3.54(2.91 ~ 4.30)
横纹肌溶解	2675/119 147	62/109 409	16/2036	0.03(0.02 ~ 0.03)	0.35(0.21 ~ 0.57)
肌病	811/121 011	34/109 437	7/2045	0.05(0.03 ~ 0.07)	0.51(0.24 ~ 1.08)
肌炎	713/121 109	44/109 427	5/2047	0.07(0.05 ~ 0.09)	0.41(0.17 ~ 1.00)
血肌酸磷酸激酶升高	588/121 234	207/109 264	25/2027	0.39(0.33 ~ 0.46)	2.54(1.70 ~ 3.80)
总计	12 365/109 457	8509/100 962	528/1524	0.75(0.72 ~ 0.77)	3.07(2.77 ~ 3.39)

注:MAE 表示肌肉不良事件;PCSK9 表示前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9

表 5 不同前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶 9 抑制剂与他汀类药物发生肌肉不良事件的报告比值比

药物	MAE 事件/非 MAE 事件	ROR(95%CI)
他汀类药物	12 365/109 457	对照
阿利西尤单抗	1478/15 803	0.83(0.78 ~ 0.88)
依洛尤单抗	6915/84 443	0.72(0.70 ~ 0.75)
英克司兰	116/716	1.43(1.18 ~ 1.75)
阿利西尤单抗联合他汀类药物	164/567	2.56(2.15 ~ 3.05)
依洛尤单抗联合他汀类药物	355/946	3.32(2.94 ~ 3.76)
英克司兰联合他汀类药物	9/11	7.24(3.00 ~ 17.48)

注:MAE 表示肌肉不良事件

造成主观偏倚^[13];③由于无法获取患者合并症信息,不能排除患者的其他合并疾病对不良事件的影响;④ROR法所得的数据虽能体现药物与不良事件之间的关联性,具有重要的临床提示作用,但确切的因果关联还需进一步研究。

综上所述,基于FAERS数据库的结果显示,与他汀类药物相比,PCSK9抑制剂相关MAE的风险更低,但其导致的肌痛事件仍需要关注。此外,PCSK9抑制剂与他汀类药物联用会显著增加MAE风险。英克司兰由于上市时间较短,不良事件报告数量较少,但已有的数据提示在使用英克司兰时应关注MAE。由于研究的局限性,仍需设计良好的临床研究对本研究的结果进一步确认。

【参考文献】

- [1] Shapiro MD, Tavori H, Fazio S. PCSK9: from basic science discoveries to clinical trials [J]. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1420–1438.
- [2] Reyes-Soffer G, Pavlyha M, Ngai C, et al. Effects of PCSK9 inhibition with alirocumab on lipoprotein metabolism in healthy humans [J]. *Circulation*, 2017, 135(4): 352–362.
- [3] Watts GF, Chan DC, Dent R, et al. Factorial effects of evolocumab and atorvastatin on lipoprotein metabolism [J]. *Circulation*, 2017, 135(4): 338–351.
- [4] Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. The PCSK9 revolution: current status, controversies, and future directions [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2020, 30(3): 179–185.
- [5] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(16): 1489–1499.
- [6] Gürgöze MT, Muller-Hansma AHG, Schreuder MM, et al. Adverse events associated with PCSK9 inhibitors: a real-world experience [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105(2): 496–504.
- [7] Ding L, Chen C, Yang Y, et al. Musculoskeletal adverse events associated with PCSK9 inhibitors: disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022: 9866486.
- [8] Henry P, Cariou B, Farnier M, et al. Lipid-lowering efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in France: insights from the ODYSSEY APPRISE study [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2023, 116(1): 3–8.
- [9] Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials [J]. *BMC Med*, 2015, 13: 123.
- [10] Jones PH, Bays HE, Chaudhari U, et al. Safety of alirocumab (a PCSK9 monoclonal antibody) from 14 randomized trials [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(12): 1805–1811.
- [11] Toth PP, Descamps O, Genest J, et al. Pooled safety analysis of evolocumab in over 6000 patients from double-blind and open-label extension studies [J]. *Circulation*, 2017, 135(19): 1819–1831.
- [12] 刘少华, 蒋王艳, 阮晨, 等. 基于FAERS的依洛尤单抗和阿利西尤单抗不良事件信号挖掘[J]. *医药导报*, 2023, 42(1): 121–126.
- [13] Pariente A, Gregoire F, Fourrier-Reglat A, et al. Impact of safety alerts on measures of disproportionality in spontaneous reporting databases: the notoriety bias [J]. *Drug Saf*, 2007, 30(10): 891–898.

收稿日期:2023-05-06 本文编辑:任洁