

基于FAERS数据库对ALK抑制剂相关眼部不良事件信号的挖掘与分析



罗帮龙, 周燕萍, 苏 锐

宜宾市第二人民医院药学部 (四川宜宾 644000)

【摘要】目的 挖掘并分析不同间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 抑制剂相关的眼部不良事件 (ADE), 为临床安全用药提供参考。**方法** 下载美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库 2011 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度数据, 提取 ALK 抑制剂相关眼部 ADE 报告, 采用报告比值比 (ROR) 法和信息成分 (IC) 法进行信号检测。统计眼部 ADE 的中位发生时间, 并使用 Weibull 分布分析 ALK 抑制剂使用与眼部 ADE 发生的时间间隔关系。**结果** 共收集到 ALK 抑制剂相关眼部 ADE 报告 1 575 份, 其中克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼相关眼部 ADE 报告分别为 1 107、50、158、110、150 份。女性患者占比更高 (46.29%), 年龄主要分布在 18~< 65 岁 (35.17%)。塞瑞替尼未检测到风险信号, 克唑替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼共检出 13 个阳性信号, 克唑替尼致眼部 ADE 报告数量和阳性信号数位列第一, 克唑替尼致闪光幻觉的信号强度最高 [ROR=43.46, 95%CI (36.38, 51.91); IC=5.18, 95%CI (4.89, 5.40)]。大部分眼部 ADE 中位发生时间在开始用药 1 个月内, ALK 抑制剂致失明的中位发生时间最长, 为 154.00 (114.50, 225.50) d。视觉损害、视物模糊、闪光幻觉、玻璃体飞蛾症、复视常发生在用药早期, 畏光、视野缺损及失明的发生时间随机, 不随用药时间变化而变化。**结论** 不同 ALK 抑制剂致眼部 ADE 的风险有所差异, 多发生于治疗早期, 临床应用时应及时识别并处理 ALK 抑制剂的眼部 ADE。

【关键词】 ALK 抑制剂; FAERS 数据库; 眼部不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

Mining and analysis for ocular adverse event signals induced by ALK inhibitors based on FAERS database

LUO Banglong, ZHOU Yanping, SU Rui

Department of Pharmacy, Yibin Second People's Hospital, Yibin 64400, Sichuan Province, China

Corresponding author: LUO Banglong, Email: 18990970220@163.com

【Abstract】Objective To provide references for clinical safe medication by mining and analyzing signals of ocular adverse events (ADE) related to anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors. **Methods** The data from the third quarter in 2011 to the first quarter in 2024 were downloaded from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), ocular ADEs associated with ALK inhibitors reports were extracted. The suspicious risk signals were mined and analyzed by reporting odds ratio (ROR) and information component (IC) method. The median occurrence time of ocular ADE was analyzed, and

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404003

通信作者: 罗帮龙, 主管药师, Email: 18990970220@163.com

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

Weibull shape parameter test was used to analyze the relationship between ADE occurrence time and ALK inhibitor treatment time. **Results** A total of 1 575 reports of ALK inhibitor-related ocular ADEs were collected, including 1 107 reports for crizotinib, 50 reports for ceritinib, 158 reports for alectinib, 110 reports for brigatinib and 150 reports for lorlatinib. The proportion of female patients was higher (46.29%), and the main age distribution was between 18 and less than 65 years old (35.17%). No risk signal was detected for ceritinib. 13 ADE signals were obtained for crizotinib, alectinib, brigatinib and lorlatinib. Crizotinib ranked first in the number of ADE reports and positive signals, and the signal intensity of crizotinib-induced photopsia was the highest (ROR=43.46, 95%CI 36.38 to 51.91; IC=5.18, 95%CI 4.89 to 5.40). The median time to onset of most ocular ADEs was within one month of medication initiation, and the median time to onset of blindness caused by ALK inhibitors was the longest at 154.00 (114.50, 225.50) days. The visual impairment, vision blurred, photopsia, vitreous floaters and diplopia often occurred in the early stage of medication. The photophobia, visual field defect and blindness occurred randomly and did not change with treatment time. **Conclusion** The risk of ocular ADEs was different in different ALK inhibitors, most of which occurred in the early stage of the treatment. The ocular toxicity of ALK inhibitors should be recognized and treated in time for clinical application.

【Keywords】 ALK inhibitors; FAERS database; Ocular adverse events; Signal mining; Pharmacovigilance

肺癌是全球发病率和死亡率较高的恶性肿瘤^[1], 其中非小细胞肺癌 (non-small cell cancer, NSCLC) 占比高达 85%^[2], 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 重排约占晚期 NSCLC 的 5%^[3]。ALK 抑制剂的问世, 改变了 NSCLC 的临床实践, 优化了患者治疗结局^[4]。克唑替尼是美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2011 年 8 月批准上市的第一个 ALK 抑制剂, 此后塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼陆续上市。在临床研究中, 克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼因不良事件 (adverse drug event, ADE) 中断治疗的发生率分别为 12%^[5]、5%^[6]、11%^[7]、12%^[8] 和 7%^[9]。近年来, 陆续有 ALK 抑制剂致失明、葡萄膜炎等眼部 ADE 的案例报道^[10-13]。但真实世界中不同 ALK 抑制剂使用后出现眼部 ADE 的风险及区别尚不清楚, 目前尚未见 ALK 抑制剂相关眼部 ADE 的系统分析。美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 是一个免费公开的用于收集药品上市后 ADE 信息的自发呈报数据库, 常用于 ADE 信号挖掘研究^[14]。本研究基于 FAERS 数据库对不同 ALK 抑制剂致眼部 ADE 进行分析, 挖掘潜在的

眼部 ADE 信号, 为临床安全使用 ALK 抑制剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

数据来源于 FAERS 数据库, 提取 2011 年第 3 季度至 2024 年第 1 季度原始数据, 其中包括 7 个子文件, 分别为个人信息 (DEMO)、药物信息 (DRUG)、不良事件 (REAC)、治疗结果 (OUTC)、报告来源 (RPSR)、治疗时间 (THER) 和药物适应证 (INDI)。

1.2 数据处理

根据《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 26.0 版中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统/器官分类 (system organ class, SOC), 对 ADE 数据进行编码和分类^[15]。以 ALK 抑制剂通用名 “crizotinib” “ceritinib” “alectinib” “brigatinib” “lorlatinib” 与商品名 “xalkori” “zykadia” “alecensa” “alecensaro” “alunbrig” “lorbrena” 为检索词进行查询, 纳入以首要怀疑药品为 ALK 抑制剂的 ADE 报告。使用 MedDRA 的 PT 和 SOC 对 ADE 描述用语进行国际术语标准化, 仅选取

首要 SOC 为眼器官疾病的 ADE。依据 FDA 的推荐^[16]，对 ADE 报告进行去重：选取 DEMO 表的标识 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID)、识别 FAERS 报告的编号 (CASEID) 和 FDA 收到报告的日期 (FDA_DT) 字段，按照 CASEID、FDA_DT 以及 PRIMARYID 顺序排序，对于具有相同 CASEID 的报告，保留 FDA_DT 值最大的报告；其次，对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的报告，保留 PRIMARYID 值最大的报告。

1.3 信号挖掘

采用比例失衡法中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法和信息成分 (information component, IC) 法进行信号挖掘。方法基于比例失衡法四格表，并利用相应的公式进行计算^[17-19]。ROR 法满足报告例数 ≥ 3 且 ROR 的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 下限 > 1 ，提示检出 1 个 ADE 信号^[18]。IC 法中满足 95%CI 下限 > 0 ，提示检出 1 个 ADE 信号^[19]。为避免假阳性信号，本研究将 ROR 法和 IC 法重叠的阳性信号视为检出 1 个 ADE 信号。计算得到的数值越大表示信号越强，提示目标药物越可能与目标 ADE 存在统计学关联，但并不代表两者之间一定存在因果关系^[20]。

1.4 统计学分析

采用 R 4.1.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示；偏态分布以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料以 $n (%)$ 表示。采用 Weibull 分布分析 ALK 抑制剂使用与眼部 ADE 发生的时间间隔关系^[21]，计算形状参数 (β) 及 95%CI。当 $\beta < 1$ 且 95%CI 上限 < 1 时，表示 ADE 发生在用药早期；当 β 等于或接近 1 且 95%CI 包含 1，表示 ADE 发生时间是随机的，不随用药时间变化而变化；当 $\beta > 1$ 且 95%CI 下限 > 1 ，表示 ADE 发生时间具有滞后性^[21]。

2 结果

2.1 基本资料

共收集到 ALK 抑制剂相关眼部 ADE 报告 1 575 份，其中克唑替尼、塞瑞替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼相关眼部 ADE 报告分别为 1 107、50、158、110、150 份。女性患者占比较高 (46.29%)，年龄主要分布在 18~< 65 岁 (35.17%)，大多数 ADE 报告来自美国 (49.02%)，上报人员以消费者 (26.29%) 和医生 (24.06%) 为主。严重 ADE 结局以其他严重事件为主 (36.72%)，上报数据基本特征见表 1。

表1 5种ALK抑制剂相关眼部ADE报告的基线信息[n, n (%)]

Table 1. Baseline information of reports of ocular ADE related to five ALK inhibitors [n, n(%)]

项目	克唑替尼	塞瑞替尼	阿来替尼	布格替尼	洛拉替尼	合计
性别						
男性	278 (25.11)	15 (30.00)	38 (24.05)	24 (21.82)	43 (28.67)	398 (25.26)
女性	514 (46.43)	18 (36.00)	78 (49.37)	54 (49.09)	65 (43.33)	729 (46.29)
缺失	315 (28.46)	17 (34.00)	42 (26.58)	32 (29.09)	42 (28.00)	448 (28.44)
年龄 (岁)						
0~	13 (1.17)	0 (0.00)	1 (0.63)	0 (0.00)	1 (0.67)	15 (0.95)
18~	389 (35.14)	19 (38.00)	43 (27.22)	32 (29.09)	71 (47.33)	554 (35.17)
≥ 65	267 (24.12)	6 (12.00)	24 (15.19)	31 (28.18)	27 (18.00)	355 (22.54)
缺失	438 (39.57)	25 (50.00)	90 (56.96)	47 (42.73)	51 (34.00)	651 (41.33)
上报国家						
美国	599 (54.11)	9 (18.00)	77 (48.73)	48 (43.64)	39 (26.00)	772 (49.02)
其他	262 (23.67)	26 (52.00)	47 (29.75)	30 (27.27)	71 (47.33)	436 (27.68)
缺失	246 (22.22)	15 (30.00)	34 (21.52)	32 (29.09)	40 (26.67)	367 (23.30)
报告者职业						
消费者	259 (23.40)	14 (28.00)	78 (49.37)	22 (20.00)	41 (27.33)	414 (26.29)
医生	258 (23.31)	14 (28.00)	36 (22.78)	28 (25.45)	43 (28.67)	379 (24.06)
健康专家	195 (17.62)	4 (8.00)	6 (3.80)	24 (21.82)	17 (11.33)	246 (15.62)
药师	140 (12.65)	2 (4.00)	4 (2.53)	7 (6.36)	10 (6.67)	163 (10.35)
缺失	255 (23.04)	16 (32.00)	34 (21.52)	29 (26.36)	39 (26.00)	373 (23.68)

续表1

项目	克唑替尼	塞瑞替尼	阿来替尼	布格替尼	洛拉替尼	合计
严重ADE结局						
致死	58 (5.97)	5 (11.63)	5 (3.52)	6 (5.50)	7 (4.93)	81 (5.75)
致残	8 (0.82)	2 (4.65)	8 (5.63)	1 (0.92)	4 (2.82)	23 (1.63)
住院或延长住院	138 (14.20)	6 (13.95)	21 (14.79)	28 (25.69)	27 (19.01)	220 (15.63)
危及生命	15 (1.54)	1 (2.33)	1 (0.70)	0 (0.00)	3 (2.11)	20 (1.42)
其他严重事件	312 (32.10)	23 (53.49)	62 (43.66)	49 (44.95)	71 (50.00)	517 (36.72)
缺失	441 (45.37)	6 (13.95)	45 (31.69)	25 (22.94)	30 (21.13)	547 (38.85)
总例数	1 107	50	158	110	150	1 575

2.2 眼部ADE信号检测结果

对 1 575 份以 ALK 抑制剂为首要怀疑药品的眼部 ADE 报告进行分析, 涉及 PT 共 106 个, 经过 ROR 法和 IC 法进行检测筛选出 ADE 信号 13 个。塞瑞替尼报告了 50 例眼部 ADE, 筛选后未形成 ADE 阳性信号, 其余 4 种 ALK 抑制剂均检测到阳性信号。克唑替尼信号数及报告数最多, 涉及 11 个 PT, 报告数 877 例; 阿来替尼涉及 1 个 PT, 报告数 5 例; 布格替尼涉及 1 个 PT, 报告数 32 例; 洛拉替尼涉及 3 个 PT, 报告数 56 例。视觉损害是报告数最多的眼部 ADE, 其中克唑替尼 364 例, 洛拉替尼 37 例, 布格替尼 32 例。克唑替尼及洛拉替尼有致失明的眼部 ADE 报告, 报告数分别为 35 例和 14 例。克唑替尼致闪光幻觉的信号强度最高 [ROR=43.46,

95%CI (36.38, 51.91); IC=5.18, 95%CI (4.89, 5.40)], 见表 2。

2.3 眼部ADE发生时间

ALK 抑制剂致眼部 ADE 发生时间的记录有限, 仅 235 例 (14.92%) ADE 报告了具体的发生时间。ALK 抑制剂致眼部 ADE 的中位发生时间大多集中在开始用药 1 个月以内, 失明发生的中位时间最长, 为 154.00 (114.50, 225.50) d。经 Weibull 分布检验, 视觉损害、视物模糊、闪光幻觉、玻璃体飞蛾症、复视的形状参数 β 小于 1 且 95%CI 上限均小于 1, 说明该几种眼部 ADE 发生时间多见于用药早期。畏光、视野缺损及失明的形状参数 β 值接近 1 且 95%CI 包含 1, 提示其发生时间是随机的, 不随治疗时间变化而变化, 见表 3。

表2 ALK抑制剂相关眼部ADE信号

Table 2. Ocular ADE signals related to ALK inhibitors

PT	药品名称	报告数 (构成比%)	ROR (95%CI)	IC (95%CI)
视觉损害	克唑替尼	364 (23.11)	6.40 (5.77, 7.10)	2.65 (2.47, 2.77)
	洛拉替尼	37 (2.35)	1.73 (1.25, 2.38)	0.77 (0.22, 1.16)
	布格替尼	32 (2.03)	1.78 (1.26, 2.52)	0.81 (0.22, 1.23)
视物模糊	克唑替尼	151 (9.59)	2.45 (2.09, 2.87)	1.28 (1.01, 1.47)
闪光幻觉	克唑替尼	125 (7.94)	43.46 (36.38, 51.91)	5.18 (4.89, 5.40)
玻璃体飞蛾症	克唑替尼	76 (4.83)	17.87 (14.25, 22.40)	3.99 (3.61, 4.27)
复视	克唑替尼	44 (2.79)	3.72 (2.77, 5.00)	1.85 (1.35, 2.21)
畏光	克唑替尼	38 (2.41)	4.61 (3.35, 6.34)	2.13 (1.59, 2.52)
失明	克唑替尼	35 (2.22)	1.91 (1.37, 2.66)	0.91 (0.35, 1.31)
	洛拉替尼	14 (0.89)	2.05 (1.21, 3.46)	1.38 (0.48, 2.00)
视野缺损	克唑替尼	29 (1.84)	7.57 (5.25, 10.90)	2.76 (2.14, 3.20)
虹视	克唑替尼	6 (0.38)	11.32 (5.07, 25.25)	2.65 (1.24, 3.56)
视觉亮度	克唑替尼	6 (0.38)	31.64 (14.12, 70.91)	3.23 (1.82, 4.14)
黑朦	克唑替尼	3 (0.19)	8.79 (2.83, 27.34)	2.05 (0.03, 3.26)
眼睑肿胀	阿来替尼	5 (0.32)	5.10 (2.12, 12.27)	1.89 (0.33, 2.88)
视神经乳头水肿	洛拉替尼	5 (0.32)	6.47 (2.69, 15.55)	2.11 (0.55, 3.09)

表3 ALK抑制剂致眼部ADE的发生时间及Weibull形状参数检验

Table 3. Occurrence time and Weibull shape parameter test of ocular ADEs induced by ALK inhibitors

PT	例数	发生时间 (d) ^a	β (95%CI)
视觉损害	100	16.50 (6.25, 76.50)	0.58 (0.50, 0.67)
视物模糊	55	22.00 (8.00, 151.00)	0.56 (0.45, 0.67)
闪光幻觉	24	15.50 (5.25, 62.50)	0.73 (0.51, 0.95)
玻璃体飞蛾症	19	17.00 (5.00, 60.00)	0.56 (0.37, 0.74)
复视	10	25.50 (5.75, 144.25)	0.56 (0.30, 0.82)
畏光	10	6.00 (4.75, 20.25)	0.91 (0.49, 1.32)
视野缺损	8	6.00 (4.25, 25.75)	1.09 (0.52, 1.66)
失明	9	154.00 (114.50, 225.50)	0.87 (0.47, 1.28)

注：^a以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。

3 讨论

本研究纳入的 1 575 份报告中，女性患者占比较高（46.29%），晚期 NSCLC 中 ALK 基因突变阳性的比例约为 5%，男女突变率相似，在年轻患者以及不吸烟的人群中发生率较高^[22]。上报人员以消费者（26.29%）和医生（24.06%）为主，ADE 上报最多的国家为美国（49.02%），我国仅上报 29 例，可能与 FAERS 数据库的所属、药品原研国、各国上市时间等有关^[23]。克唑替尼相关眼部 ADE 报告数最多，可能与克唑替尼最早获批上市及药物本身较其他 ALK 抑制剂易引起视觉障碍有关^[24]。

ALK 抑制剂临床研究中由于严格的纳入排除标准、有限的样本量及观察时间，报道的大多是 1~2 级眼部 ADE。本研究基于 FAERS 数据库，比较了真实世界中 ALK 抑制剂与眼部 ADE 的关联性及其发生时间。研究结果显示，5 种 ALK 抑制剂中，克唑替尼、阿来替尼、布格替尼和洛拉替尼可能发生眼部 ADE，这与 4 种 ALK 抑制剂说明书记载的不良反应该一致。塞瑞替尼经 ROR 法和 IC 法未检出 ADE 信号，与塞瑞替尼说明书记载的不良反应该有所差异。虽然检测结果为阴性信号，但 FAERS 数据库中有 50 例塞瑞替尼相关的眼部 ADE 报告，且说明书中有记载视觉障碍的不良反应该，临床使用时仍应关注其眼部 ADE，评估是否与用药相关。克唑替尼相关眼部 ADE 的报告数量和阳性信号数居 5 种 ALK 抑制剂之首，与 ALK 抑制剂临床试验^[7-9]中观察到的眼部 ADE 基本一致，推测克唑替尼可能是眼部 ADE 风险最高的 ALK 抑制剂。克唑替尼引发视觉损伤的相关机制可能与药物影响视网膜功能有关，而并非对

ALK 蛋白的抑制引起^[25]。

本研究结果提示，大部分患者在使用 ALK 抑制剂 1 个月内可能发生眼部 ADE，由于报告眼部 ADE 发生时间的样本量有限，该结果需谨慎对待。研究^[26]发现 ALK 抑制剂致视觉障碍一般发生在治疗的第 1 周，对患者日常生活基本无影响，大部分患者不需要减量或停药。张慧等^[12]报告了 1 例布格替尼致视觉障碍的案例，经停药 2 周及对症处理后，眼部症状好转，视力恢复，后换用阿来替尼继续治疗。因此，应及时识别并处理 ALK 抑制剂临床应用过程中的眼部 ADE，必要时可换用另一种 ALK 抑制剂继续治疗。

虽然大部分眼部 ADE 发生在 ALK 抑制剂治疗早期，但仍应警惕失明等迟发性眼部严重 ADE。克唑替尼说明书中提示其致 4 级视野缺失伴视力丧失的发生率为 0.2%，其余 4 种 ALK 抑制剂说明书均未记载严重的眼部 ADE，但克唑替尼及洛拉替尼均有致失明的案例报道^[10,13]。Chun 等^[10]报道了 1 例因克唑替尼致失明的案例，该患者为 69 岁的女性，服药前视神经未见异常，服药 3 周后，患者自诉有一过性视觉暗影，3 个月后专科检查提示患者左眼失明，右眼上半视野缺失；停药 3 个月后，患者视神经病变稳定，再次服用克唑替尼，右侧视野损失加重。Karakaya 等^[13]报告了 2 例洛拉替尼引起失明的案例，案例 1 为 55 岁男性，服用洛拉替尼 2 个月后发现视力下降，停药并给予激素冲击治疗后视力完全恢复，洛拉替尼减量继续治疗，视力保持稳定。案例 2 也是一名 55 岁的男性，治疗 15 d 后出现轻微幻视，洛拉替尼减量后继续治疗 3 个月后视力几乎完全丧失，完善检查后发现视神经病变，采用与案例 1 相同的处理方法，患者恢复到有限的视力，但

并未进一步改善。因此, 早期识别视力丧失并中断 ALK 抑制剂治疗可能是避免视觉功能丧失的有效方法, 此外, 激素治疗可能也是有益的措施。

本研究也存在一定的局限性: ① FAERS 数据库属自发呈报系统, 受报告质量和数据完整性的限制, 可能导致结果发生偏倚; ②本研究仅能说明 4 种 ALK 抑制剂与眼部 ADE 存在统计学相关性, 并不一定存在因果关系; 虽然塞瑞替尼未检出阳性信号, 但其说明书中有载视觉障碍的不良反应, 临床使用时仍应关注其眼部 ADE; ③ FAERS 数据库虽然收录了全世界范围内的 ADE 报告, 但该数据库在各国的普及程度存在较大差异, 本研究无法客观而准确地分析 ADE 在不同国家或地区, 以及不同人种之间的差异; ④ ADE 的发生还可能与性别、年龄、疾病状态有关, 而本研究无法排除这些因素的影响。ALK 抑制剂引起眼部 ADE 的发生风险仍有待更多高质量的前瞻性研究进一步验证。

综上所述, 在真实世界中, 除塞瑞替尼外, 其余 4 种 ALK 抑制剂均检出致眼部 ADE 信号, 克唑替尼致眼部 ADE 信号强度最高。ALK 抑制剂相关眼部 ADE 可表现为多种症状, 多出现在治疗早期, 但仍应警惕失明等迟发性眼部 ADE 的发生。临床使用 ALK 抑制剂过程中应及时识别、及时处理眼部 ADE, 以降低视力丧失等严重 ADE 的发生风险。

参考文献

- 1 Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584–590. DOI: [10.1097/CM9.0000000000002108](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108).
- 2 Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment[J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(8): 1623–1640. DOI: [10.1016/j.mayocp.2019.01.013](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.013).
- 3 Gregg JP, Li T, Yoneda KY. Molecular testing strategies in non-small cell lung cancer: optimizing the diagnostic journey[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2019, 8(3): 286–301. DOI: [10.21037/tlcr.2019.04.14](https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.04.14).
- 4 Peng Y, Zhao Q, Liao Z, et al. Efficacy and safety of first-line treatments for patients with advanced anaplastic lymphoma kinase mutated, non-small cell cancer: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Cancer*, 2023, 129(8): 1261–1275. DOI: [10.1002/cncr.34664](https://doi.org/10.1002/cncr.34664).
- 5 Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2167–2177. DOI: [10.1056/NEJMoa1408440](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408440).
- 6 Soria JC, Tan DSW, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2017, 389(10072): 917–929. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)30123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30123-X).
- 7 Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(9): 829–838. DOI: [10.1056/NEJMoa1704795](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704795).
- 8 Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(21): 2027–2039. DOI: [10.1056/NEJMoa1810171](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810171).
- 9 Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(21): 2018–2029. DOI: [10.1056/NEJMoa2027187](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027187).
- 10 Chun SG, Iyengar P, Gerber DE, et al. Optic neuropathy and blindness associated with crizotinib for non-small-cell lung cancer with EML4-ALK translocation[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(5): e25–e26. DOI: [10.1200/JCO.2013.49.1985](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.1985).
- 11 Iseki M, Kaburaki T, Aihara M, et al. Late-onset ocular toxicity presenting as uveitis caused by crizotinib[J]. *Neuroophthalmology*, 2021, 46(1): 44–49. DOI: [10.1080/01658107.2021.1876099](https://doi.org/10.1080/01658107.2021.1876099).
- 12 张慧, 沈珠, 陶宏, 等. 布格替尼致罕见光敏性皮炎并发视觉障碍 1 例 [J]. *医药导报*, 2023, 42(8): 1240–1242. [Zhang H, Shen Z, Tao H, et al. A case of rare photosensitive rash complicated with visual disturbance caused by brigatinib[J]. *Herald of Medicine*, 2023, 42(8): 1240–1242.] DOI: [10.3870/j.issn.1004.0781.2023.08.026](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004.0781.2023.08.026).
- 13 Karakaya S, Yildirim ÖA, IŞIk Ş, et al. Lorlatinib-related vision loss: two cases of non-small cell lung cancer with blindness[J]. *J Oncol Sci*, 2023, 9(1): 50–52. DOI: [10.37047/jos.2022-92714](https://doi.org/10.37047/jos.2022-92714).

- 14 Subeesh V, Maheswari E, Singh H, et al. Novel adverse events of iloperidone: a disproportionality analysis in US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. *Curr Drug Saf*, 2019, 14(1): 21–26. DOI: [10.2174/1574886313666181026100000](https://doi.org/10.2174/1574886313666181026100000).
- 15 Wu L, Ingle T, Liu Z, et al. Study of serious adverse drug reactions using FDA-approved drug labeling and MedDRA[J]. *BMC Bioinformatics*, 2019, 20(Suppl 2): 97. DOI: [10.1186/s12859-019-2628-5](https://doi.org/10.1186/s12859-019-2628-5).
- 16 FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) quarterly data extract files[DB/OL]. [2024-01-05]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- 17 魏安华, 曾露, 王璐, 等. 基于 FAERS 数据库的替诺福韦二吡啶酯和丙酚替诺福韦不良事件分析及肾脏安全性比较 [J]. *药物流行病学杂志*, 2023, 32(12): 1362–1370. [Wei AH, Zeng L, Wang L, et al. Adverse event analysis and renal safety comparison of tenofovir disoproxil and tenofovir alafenamide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2023, 32(12): 1362–1370.] DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202312006](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202312006).
- 18 Bate A, Evans SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6): 427–436. DOI: [10.1002/pds.1742](https://doi.org/10.1002/pds.1742).
- 19 Khaleel MA, Khan AH, Ghadzi SMS, et al. A standardized dataset of a spontaneous adverse event reporting system[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(3): 420. DOI: [10.3390/healthcare10030420](https://doi.org/10.3390/healthcare10030420).
- 20 Zhou Y, Chen M, Liu L, et al. Difference in gastrointestinal risk associated with use of GLP-1 receptor agonists: a real-world pharmacovigilance study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 155–163. DOI: [10.2147/DMSO.S348025](https://doi.org/10.2147/DMSO.S348025).
- 21 Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, et al. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(1): 65–71. DOI: [10.1111/jcpt.13024](https://doi.org/10.1111/jcpt.13024).
- 22 Du X, Shao Y, Qin HF, et al. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(4): 423–430. DOI: [10.1111/1759-7714.12613](https://doi.org/10.1111/1759-7714.12613).
- 23 方琼彤, 吴新荣, 张美容, 等. 基于 openFDA 数据对阿贝西利不良事件的信号检测与分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(7): 726–731. [Fang QT, Wu XR, Zhang MR, et al. Signal detection and analysis of the adverse events induced by abemaciclib based on openFDA[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2022, 42(7): 726–731.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2022.07.11](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2022.07.11).
- 24 Omar NE, Fahmy Soliman AI, Eshra M, et al. Postmarketing safety of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(6): 100315. DOI: [10.1016/j.esmoop.2021.100315](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100315).
- 25 Liu CN, Mathialagan N, Lappin P, et al. Crizotinib reduces the rate of dark adaptation in the rat retina independent of ALK inhibition[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 143(1): 116–125. DOI: [10.1093/toxsci/kfu213](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu213).
- 26 Zhou F, Yang Y, Zhang L, et al. Expert consensus of management of adverse drug reactions with anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors[J]. *ESMO Open*, 2023, 8(3): 101560. DOI: [10.1016/j.esmoop.2023.101560](https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101560).

收稿日期: 2024 年 04 月 02 日 修回日期: 2024 年 07 月 10 日
本文编辑: 杨燕 周璐敏