

基于FAERS数据库的艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤安全性比较



王 涛, 孙 辉, 戴 洁, 石 辉

陕西省药品不良反应监测中心 (西安 710065)

【摘要】目的 挖掘艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗的药品不良事件 (ADE) 信号, 探索两药治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的安全性差异。**方法** 检索美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库, 搜集2023年第一季度至2025年第三季度艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗相关ADE报告, 使用报告比值比 (ROR)、比例报告比 (PRR)、贝叶斯置信传播神经网络 (BCPNN)、多项伽马泊松分布缩减 (MGPS) 等方法进行信号挖掘, 并结合临床优先级和ADE发生时间分析2种药物的安全性特征。**结果** 共纳入艾可瑞妥单抗ADE报告1 833例, 格菲妥单抗ADE报告967例。在系统器官分类层级, 2种药物均仅在免疫系统疾病中检出阳性信号。在首选术语层级, 艾可瑞妥单抗的阳性信号主要集中于感染及胃肠道相关事件, 包括巨细胞病毒检测阳性 (ROR=17.81)、胃穿孔 (ROR=16.43) 和中性粒细胞减少性感染 (ROR=11.99) 等, 格菲妥单抗则涉及神经系统、泌尿系统等多个器官系统, 包括运动失调 (ROR=20.66)、尿潴留 (ROR=15.77) 等。其中, 胃穿孔、运动失调和尿潴留等为药品说明书未记载的潜在ADE信号。细胞因子释放综合征在2种药物中均为临床高优先级的ADE。艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗ADE发生时间中位数分别为21 d和34 d。**结论** 艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗均以免疫相关ADE为共同风险, 但其ADE谱及发生时间分布并不完全一致, 可能与两药的抗体构型和给药途径差异有关。临床实践中应加强艾可瑞妥单抗相关巨细胞病毒及胃肠道风险管理, 并适当延长格菲妥单抗相关神经、血液及泌尿系统事件的观察窗口。

【关键词】 艾可瑞妥单抗; 格菲妥单抗; 药品不良事件; 比例失衡法; 临床优先级

【中图分类号】 R979.1

【文献标识码】 A

Comparative safety analysis of epcoritamab and glofitamab in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma based on the FAERS database

WANG Tao, SUN Hui, DAI Jie, SHI Hui

Shaanxi Provincial Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Xi'an 710065 China

Corresponding author: DAI Jie, Email: 564353404@qq.com

【Abstract】Objective To identify adverse drug event (ADE) signals associated with epcoritamab and glofitamab and compare their safety profiles in patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** ADE reports related to epcoritamab and glofitamab were retrieved from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database from the first quarter of 2023 to the third quarter of 2025. Signal detection was performed using the

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202606033

基金项目: 陕西省药学会医院药学高质量发展研究项目 (2023-1-2-2)

通信作者: 戴洁, 硕士, 主管药师, Email: 564353404@qq.com

reporting odds ratio (ROR), proportional of reporting risk (PRR), Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) and multi-item gamma-Poisson shrinker (MGPS) methods. The safety profiles of the two drugs were evaluated by combining clinical priority and time-to-onset (TTO) analyses. **Results** A total of 1,833 ADE reports involving epcoritamab and 967 involving glofitamab were included. At the system organ class level, positive signals for both drugs were detected only in immune system disorders. At the preferred term level, positive signals for epcoritamab were predominantly related to infections and gastrointestinal events, including a positive cytomegalovirus test (ROR=17.81), gastric perforation (ROR=16.43), and neutropenic infection (ROR=11.99). In contrast, signals for glofitamab spanned multiple organ systems and included neurologic and urinary events, such as ataxia (ROR=20.66) and urinary retention (ROR=15.77). Gastric perforation, ataxia, and urinary retention were potential ADE signals not listed in the current prescribing information. Cytokine release syndrome was a clinically high-priority ADE for both drugs. The median TTOs were 21 days for epcoritamab and 34 days for glofitamab. **Conclusion** Epcoritamab and glofitamab share immune-related ADEs as a common safety concern; however, their ADE profiles and TTO distributions are not entirely consistent, which may be related to differences in antibody configuration and routes of administration. In clinical practice, risk management of cytomegalovirus-related and gastrointestinal events should be strengthened for epcoritamab, while the observation window for neurological, hematological, and urinary events associated with glofitamab should be appropriately extended.

【Keywords】 Epcoritamab; Glofitamab; Adverse drug events; Disproportionality analysis; Clinical priority assessment

弥漫性大B细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型, 约占所有非霍奇金淋巴瘤病例的 30%~35%^[1]。经标准方案治疗后, 仍有 30%~40% 的患者出现复发或进展为难治性疾病。对于此类患者, 以 CD20/CD3 为代表的双特异性T细胞衔接抗体为其提供了新的治疗选择。艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗是目前美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 批准用于复发/难治性 DLBCL 治疗的 2 种 CD20/CD3 双特异性抗体药物, 分别于 2023 年 5 月和 6 月获得 FDA 加速批准。两药均通过同时结合 B 细胞表面的 CD20 和 T 细胞表面的 CD3, 激活并重定向 T 细胞杀伤 CD20 阳性肿瘤细胞^[1]。既往临床研究表明, 艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗均可改善复发/难治性 DLBCL 患者的治疗结局^[1]。

尽管作用靶点相同, 但两药在分子构型、结合价态及给药途径方面存在差异。艾可瑞妥单抗采用 CD20/CD3 1:1 构型, 对 2 种靶点均为单价结合, 并经皮下注射给药。格菲妥单抗则采用 2:1 构型, 对 CD20 和 CD3 分别呈二价和单价结合, 并经静脉注射给药^[1]。分子构型和给药途径的差异可能影响两药的免疫激活模式, 进而导致

安全性存在差异。FDA 批准的药品说明书显示, 艾可瑞妥单抗重点安全性警示包括细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 和免疫效应细胞相关神经毒性综合征, 而格菲妥单抗重点安全性警示主要为 CRS^[2-3], 表明两药的已知严重安全风险并不完全一致, 有必要比较其上市后风险, 以明确各自的临床监测重点。

目前, 两药的安全性证据主要来自临床试验及真实世界研究。两药的关键临床试验均采用单臂设计, 样本量和随访范围相对有限^[4-5]。既往文献^[6-7]已分别开展 2 种药物的安全性信号挖掘研究, 并比较多种 CD20/CD3 双特异性抗体的报告特征及比例失衡信号^[8]。然而, 现有研究主要侧重安全性信号的识别, 对相关信号的临床重要性及发生时序关注不足, 两药差异化风险特征和监测重点仍有待进一步明确。因此, 本研究基于美国 FDA 不良事件报告系统 (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) 数据库, 对两药的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 信号进行挖掘与比较, 并结合临床优先级评估和 ADE 发生时间 (time-to-onset, TTO) 分析, 系统评价其上市后安全性特征, 为临床风险监测和安全用药管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于FAERS数据库，其中包括患者人口统计、药物信息和ADE等详细信息。基于艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗的上市时间，提取了自2023年第一季度至2025年第三季度的ADE报告。以“Epcoritamab”“Epcoritamab Bysp”“Epkinly”为关键词检索艾可瑞妥单抗，以“Glofitamab”“Glofitamab Gxbm”“Columvi”为关键词检索格菲妥单抗，筛选两药作为首要怀疑（primary suspect, PS）或次要怀疑（secondary suspect, SS）的ADE报告，并将适应证限定为DLBCL。

1.2 数据清理

按照FDA推荐的去重方法进行去重，根据案件编号（CASEID）、FDA接收日期（FDA_DT）和报告唯一编号（PRIMARYID）进行排序，对于CASEID相同的报告，保留FDA_DT值最大的记录；当CASEID和FDA_DT均相同时，保留PRIMARYID值最大的记录。完成去重后，以保留报告的PRIMARYID为关联键，整合人口学信息（DEMO）、药物信息（DRUG）、ADE信息（REAC）、适应证信息（INDI）、结局信息（OUTC）和治疗信息（THER）等数据表，提取患者人口统计学特征、药物信息、适应证、ADE、报告结局及治疗日期等变量。ADE报告依据《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA）27.0版进行标准化，将报告术语统一编码至首选术语（preferred term, PT）层级，并进一步映射至系统器官分类（system organ class, SOC）层级。

1.3 信号挖掘

本研究采用了4种比例失衡分析方法，包括报告比值比（reporting odds ratio, ROR）法^[9]、比例报告比（proportional reporting ratio, PRR）法^[10]、贝叶斯置信传播神经网络（Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN）法^[11]和多项伽马泊松分布缩减（multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS）法^[12]。ROR和PRR法可能在早期信号检测方面效果更佳，而BCPNN法在ADE报告数量低时也有较好的信号检测能力^[12-13]。各方法的阳性信号判断标准：ROR法，目标ADE报告数（a） ≥ 3 且ROR的

95%置信区间（confidence interval, CI）下限 > 1 ；PRR法， $a \geq 3$ ， $PRR \geq 2$ 且 $\chi^2 \geq 4$ ；BCPNN法，信息成分（information component, IC）的95%CI下限（ $IC_{0.025}$ ） > 0 ；MGPS法，经验贝叶斯几何均数（empirical Bayesian geometric mean, EBGM）的95%CI下限（ $EBGM_{0.05}$ ） > 2 。为提高结果可靠性，本研究仅纳入同时满足以上4种方法阳性判定标准的信号进行后续分析^[14]。信号筛选过程中，排除SOC为“社会环境”“产品问题”的报告；此外，为降低适应证偏倚的影响，排除PT为DLBCL的报告。

1.4 临床优先级评分

临床优先级是一个综合考虑临床相关性、ADE报告构成比、信号稳定性和死亡结局报告占比的评分系统^[15-16]，可用于对挖掘出的阳性信号进行辅助排序，作为信号强度评价的补充视角。临床相关性依据指定医学事件（Designated Medical Event List, DME^[17]）和重要医学事件术语清单（Important Medical Event Terms List, IME; MedDRA 27.0版^[18]）进行判定。ADE报告构成比定义为某一ADE报告数占对应药物全部ADE报告数的比例，死亡结局报告占比指某一ADE报告中结局记录为死亡的比例；信号稳定性指4种分析方法中比例失衡信号的一致性。各项目赋分标准见表1，总分0~2分为低优先级，3~5分为中优先级，6~8分为高优先级。

表1 临床优先级评分标准

Table 1. Clinical priority scoring criteria

项目	2分	1分	0分
临床相关性	DME	IME	无
ADE报告构成比	$> 10\%$	$1\% \sim 10\%$	$< 1\%$
信号稳定性	4	3	< 3
死亡结局报告占比	$> 50\%$	$25\% \sim 50\%$	$< 25\%$

1.5 ADE的TTO分析

采用ADE的TTO分析评价2种药物相关ADE的诱导期。TTO定义为患者首次使用目标药物与ADE发生日期之间的时间间隔，排除日期缺失、异常及TTO < 0 的报告。采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述TTO分布特征，并通过小提琴图和箱线图展示其分布情况。比较两药TTO分布，并绘制累积发生曲线评价ADE随时间的累积发生趋势。

1.6 统计学分析

使用SPSS 27.0软件进行描述性统计及报告特

征的组间比较，分类变量组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。比例失衡分析及TTO分析采用R 4.3.2软件完成，使用readxl、dplyr、stringr和writexl程序包进行数据读取、清洗和结果导出，图形绘制采用ggplot2程序包完成。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入艾可瑞妥单抗 ADE 报告 1 833 例，格

菲妥单抗 967 例，两药 ADE 报告数量均于 2024 年达到峰值。艾可瑞妥单抗相关 ADE 报告集中于 65 岁以上患者 (56.6%)，且严重 ADE 报告占比高于格菲妥单抗 ($P < 0.05$)。格菲妥单抗相关报告中 18~65 岁患者、消费者报告及死亡报告占比高于艾可瑞妥单抗 ($P < 0.05$)。具体见表 2。

2.2 SOC 层级的 ADE 报告与信号

表 3 为艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗相关 ADE 的 SOC 分布情况，有 23 个 SOC 与艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗相关。艾可瑞妥单抗最常见的 SOC 依

表 2 艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗 ADE 报告的人口学特征 [n (%)]

Table 2. Demographic characteristics of ADE reports for epcoritamab and glofitamab [n(%)]

特征	艾可瑞妥单抗 (n=1 833)	格菲妥单抗 (n=967)	χ^2	P
性别			9.400	0.009
男	958 (52.3)	481 (49.7)		
女	672 (36.7)	340 (35.2)		
未知	203 (11.1)	146 (15.1)		
年龄 (岁)			192.838	< 0.001
< 18	119 (6.5)	0 (0.0)		
18~ < 65	396 (21.6)	366 (37.8)		
≥65	1 037 (56.6)	369 (38.2)		
未知	281 (15.3)	232 (24.0)		
体重 (kg)			180.491	< 0.001
< 50	115 (6.3)	18 (1.9)		
50~100	760 (41.5)	197 (20.4)		
> 100	39 (2.1)	17 (1.8)		
未知	919 (50.1)	735 (76.0)		
报告人			380.576	< 0.001
消费者	54 (2.9)	258 (26.7)		
卫生专业人员	381 (20.8)	93 (9.6)		
医师	1 291 (70.4)	569 (58.8)		
药师	96 (5.2)	42 (4.3)		
未知	11 (0.6)	5 (0.5)		
结局			—	< 0.001 ^a
死亡	561 (30.6)	356 (36.8)		
致残	1 (0.1)	1 (0.1)		
需住院治疗	729 (39.8)	215 (22.2)		
危及生命	92 (5.0)	21 (2.2)		
其他	415 (22.6)	269 (27.8)		
未知	35 (1.9)	105 (10.9)		
严重 ADE 报告			106.727	< 0.001
是	1 798 (98.1)	862 (89.1)		
否	35 (1.9)	105 (10.9)		
报告年份			0.193	0.908
2023 年	323 (17.6)	164 (17.0)		
2024 年	792 (43.2)	421 (43.5)		
2025 年	718 (39.2)	382 (39.5)		

注：^aFisher确切概率法检验；“—”表示不适用。

次为感染及侵染类疾病（805 例次）、全身性疾病及给药部位反应（593 例次）和免疫系统疾病（590 例次）；格菲妥单抗最常见的SOC 依次为全身性疾病及给药部位反应（531 例次）、免疫系统疾病（260 例次）和感染及侵染类疾病（247 例次）。对SOC 层级信号进行比例失衡分析，2 种药物均仅在免疫系统疾病中检出同时符合 4 种算法标准的阳性信号，艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗的ROR 值分别为 2.94 和 2.75。

表3 艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗 SOC 层级
ADE 分布情况 [n (%)]

Table 3. Distribution of ADEs at the SOC level for
epcoritamab and glofitamab [n(%)]

SOC 层级	艾可瑞妥单抗	格菲妥单抗
感染及侵染类疾病	805 (15.70)	247 (11.17)
全身性疾病及给药部位各种反应	593 (11.56)	531 (24.02)
免疫系统疾病	590 (11.51)	260 (11.76)
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）	570 (11.12)	145 (6.56)
血液及淋巴系统疾病	379 (7.39)	181 (8.19)
各类检查	353 (6.88)	181 (8.19)
胃肠系统疾病	325 (6.34)	75 (3.39)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	272 (5.30)	65 (2.94)
神经系统疾病	269 (5.25)	106 (4.79)
损伤、中毒及操作并发症	218 (4.25)	159 (7.19)
代谢及营养类疾病	191 (3.72)	56 (2.53)
心脏器官疾病	128 (2.50)	41 (1.85)
血管与淋巴管类疾病	98 (1.91)	28 (1.27)
肾脏及泌尿系统疾病	69 (1.35)	29 (1.31)
肌肉骨骼及结缔组织疾病	57 (1.11)	27 (1.22)
皮肤及皮下组织类疾病	51 (0.99)	32 (1.45)
肝胆系统疾病	48 (0.94)	19 (0.86)
精神类疾病	48 (0.94)	19 (0.86)
手术及医学操作	25 (0.49)	2 (0.09)
耳及迷路类疾病	14 (0.27)	1 (0.05)
内分泌系统疾病	12 (0.23)	1 (0.05)
眼器官疾病	11 (0.21)	5 (0.23)
生殖系统及乳腺疾病	2 (0.04)	1 (0.05)

2.3 PT 层级的阳性信号

艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗在 PT 层级分别检测出 19 和 13 个符合标准的 ADE 信号，表 4 和表 5 分别列出了 2 种药物按照 ROR 信号强度排序的阳性信号。CRS 是两药共有的阳性信号。艾可瑞妥单抗的阳性信号主要集中于感染及胃肠道相关事

件，包括巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）检测阳性（ROR = 17.81）、胃穿孔（ROR = 16.43）、中性粒细胞减少性感染（ROR = 11.99）等。格菲妥单抗的阳性信号则涉及神经系统、泌尿系统、血液系统及胃肠道等多个器官系统，包括运动失调（ROR = 20.66）、尿潴留（ROR = 15.77）、肠缺血（ROR = 13.10）、背痛（ROR = 6.03）等。艾可瑞妥单抗有 14 个现行说明书中未记载的信号，包括哮喘、CMV 检测阳性、胃穿孔等；格菲妥单抗有 11 个现行说明书未记载的信号，包括肿瘤反应、高热等。

2.4 临床优先级评分

临床优先级评估结果显示，艾可瑞妥单抗相关 ADE 包括 1 例高优先级事件、158 例中优先级事件和 567 例低优先级事件，格菲妥单抗相关 ADE 包括 2 例高优先级事件、86 例中优先级事件和 350 例低优先级事件，2 种药物临床优先级评分排名前 10 位的 ADE 具体见表 6 和表 7。

CRS 在 2 种药物中均被评估为高优先级事件，是 CD20/CD3 双特异性抗体治疗过程中共同需要重点监测的风险。此外，格菲妥单抗的高优先级事件还包括中性粒细胞减少性感染，表明 2 种药物的高优先级 ADE 构成及临床监测重点存在差异。中优先级事件中，2 种药物均检出肺炎及心脏相关 ADE，但具体事件谱存在差异。艾可瑞妥单抗主要涉及感染、心血管及器官功能损伤相关事件，包括感染性吸入性肺炎、肠杆菌性肺炎、心力衰竭及肾缺血等，而格菲妥单抗则主要表现为感染相关事件及部分全身性疾病，如支气管肺曲霉病、感染性休克、肺部炎症和急性髓系白血病等，提示 2 种药物在临床关注风险及监测重点方面存在一定差异。

2.5 TTO 分析

艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗的 TTO 中位数分别为 21 d 和 34 d，与艾可瑞妥单抗相比，格菲妥单抗 TTO 分布范围更广，存在更多迟发性 ADE 报告（图 1-A）。ADE 累积百分比曲线显示，艾可瑞妥单抗约 90% 的 ADE 报告出现在 118 d 以内，格菲妥单抗约 90% 的 ADE 报告出现在 186 d 左右，表明格菲妥单抗发生 ADE 的时间分布相对更广，而艾可瑞妥单抗 ADE 主要集中于治疗早期（图 1-B）。图 1-C 展示了各时间段发生 ADE 的分布情况，两种药物的 ADE 均主要发生于用药后的前 30 d。

表4 艾可瑞妥单抗PT阳性信号
Table 4. Positive signals at the PT level for epcoritamab

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
哮喘*	12	28.76 (9.27, 89.21)	28.70 (80.22)	7.92 (2.55)	2.99 (1.25)
注射部位反应	12	23.01 (8.10, 65.34)	22.96 (74.15)	7.46 (2.63)	2.90 (1.21)
CMV 检测阳性*	13	17.81 (7.10, 44.65)	17.77 (72.01)	6.87 (2.74)	2.78 (1.23)
胃穿孔*	12	16.43 (6.47, 41.76)	16.40 (63.95)	6.67 (2.63)	2.74 (1.14)
胆囊炎*	8	12.77 (4.43, 36.83)	12.75 (37.15)	6.04 (2.09)	2.59 (0.68)
中性粒细胞减少性感染*	15	11.99 (5.61, 25.63)	11.96 (66.97)	5.87 (2.75)	2.55 (1.23)
继发性免疫缺陷*	8	10.95 (3.97, 30.20)	10.93 (33.70)	5.64 (2.04)	2.49 (0.64)
埃希菌感染*	19	10.73 (5.57, 20.65)	10.69 (78.87)	5.58 (2.90)	2.48 (1.35)
浅表静脉血栓形成*	10	9.58 (3.99, 23.03)	9.57 (38.37)	5.28 (2.20)	2.40 (0.81)
食管炎*	9	9.58 (3.80, 24.15)	9.57 (34.53)	5.28 (2.10)	2.40 (0.71)
胃溃疡*	9	9.58 (3.80, 24.15)	9.57 (34.53)	5.28 (2.10)	2.40 (0.71)
小肠结肠炎*	11	8.79 (3.87, 19.92)	8.77 (39.52)	5.05 (2.23)	2.34 (0.85)
高磷酸血症*	9	8.62 (3.50, 21.23)	8.61 (31.87)	5.00 (2.03)	2.32 (0.67)
窦性心动过速	11	7.03 (3.23, 15.31)	7.02 (32.75)	4.47 (2.05)	2.16 (0.75)
C反应蛋白升高*	42	5.62 (3.84, 8.23)	5.58 (99.93)	3.89 (2.66)	1.96 (1.34)
葡萄球菌感染*	22	5.28 (3.14, 8.89)	5.26 (49.04)	3.75 (2.23)	1.91 (1.02)
缺氧	43	4.27 (2.98, 6.12)	4.24 (73.97)	3.25 (2.26)	1.70 (1.12)
CRS	535	3.45 (3.12, 3.82)	3.20 (630.06)	2.65 (2.39)	1.40 (1.26)
发热	206	2.91 (2.49, 3.41)	2.84 (191.97)	2.42 (2.06)	1.27 (1.04)

注：*为药品说明书中未记载的ADE。

表5 格菲妥单抗PT阳性信号
Table 5. Positive signals at the PT level for glofitamab

PT	例次	ROR (95%CI)	PRR (χ^2)	EBGM (EBGM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
血乳酸脱氢酶降低*	4	31.44 (7.03, 140.57)	31.39 (50.44)	14.02 (3.14)	3.81 (0.27)
燃瘤反应*	14	22.10 (10.66, 45.85)	21.97 (145.02)	11.85 (5.71)	3.57 (1.84)
运动失调*	7	20.66 (7.48, 57.02)	20.60 (69.63)	11.45 (4.15)	3.52 (1.02)
骨髓疾病*	5	16.85 (5.34, 53.13)	16.81 (43.39)	10.22 (3.24)	3.35 (0.55)
尿潴留*	12	15.77 (7.59, 32.79)	15.69 (99.10)	9.82 (4.72)	3.30 (1.57)
高热*	10	15.76 (7.07, 35.12)	15.69 (82.58)	9.82 (4.40)	3.30 (1.38)
流感样疾病*	6	15.73 (5.59, 44.24)	15.69 (49.54)	9.82 (3.49)	3.30 (0.77)
器官衰竭*	4	15.72 (4.43, 55.75)	15.69 (33.02)	9.82 (2.77)	3.30 (0.23)
肠缺血*	5	13.10 (4.39, 39.14)	13.08 (35.86)	8.76 (2.93)	3.13 (0.50)
多汗*	8	7.27 (3.29, 16.07)	7.24 (32.94)	5.77 (2.61)	2.53 (0.81)
全身性念珠菌病*	7	6.12 (2.66, 14.07)	6.10 (23.73)	5.05 (2.20)	2.34 (0.59)
背痛	13	6.03 (3.27, 11.10)	6.00 (43.22)	4.98 (2.71)	2.32 (1.09)
CRS	251	3.41 (2.96, 3.92)	3.13 (335.12)	2.88 (2.51)	1.53 (1.32)

注：*为药品说明书中未记载的ADE。

表6 艾可瑞妥单抗临床优先级评分
Table 6. Clinical priority scores for epcoritamab

PT	例数	临床相关级	ADE 报告占比 (%)	死亡结局报告占比 (%)	总评分 (分)	优先级
CRS	535	IME	11.61	31.78	6	高优先级
小肠结肠炎	11	IME	0.21	72.73	5	中优先级
气胸	6	IME	0.12	100.00	5	中优先级
心力衰竭	27	IME	0.53	51.85	5	中优先级

续表6

PT	例数	临床相关级	ADE 报告占比 (%)	死亡结局报告占比 (%)	总评分 (分)	优先级
肾缺血	10	IME	0.19	80.00	5	中优先级
假单胞菌性脓毒症	5	IME	0.10	60.00	5	中优先级
肠杆菌性肺炎	11	IME	0.21	100.00	5	中优先级
感染性吸入性肺炎	9	IME	0.18	55.56	5	中优先级
蛛网膜下腔出血	6	IME	0.12	83.33	5	中优先级
静脉闭塞性肝病	7	IME	0.14	85.71	5	中优先级

表7 格菲妥单抗临床优先级评分

Table 7. Clinical priority scores for glofitamab

PT	例数	临床相关级	ADE 报告占比 (%)	死亡结局报告占比 (%)	总评分 (分)	优先级
中性粒细胞减少性感染	5	DME	0.23	80.00	6	高优先级
CRS	251	IME	12.79	30.28	6	高优先级
支气管肺曲霉病	9	IME	0.41	88.89	5	中优先级
发热	75	—	3.51	28.00	4	中优先级
感染性休克	20	IME	0.91	80.00	4	中优先级
背痛	13	—	0.59	53.85	4	中优先级
急性髓系白血病	11	IME	0.50	27.27	4	中优先级
肺炎炎症	9	IME	0.41	44.44	4	中优先级
多汗	8	—	0.36	75.00	4	中优先级
慢性肺源性心脏病	7	IME	0.32	100.00	4	中优先级

注：“—”表示该ADE不属于DME和IME列表。

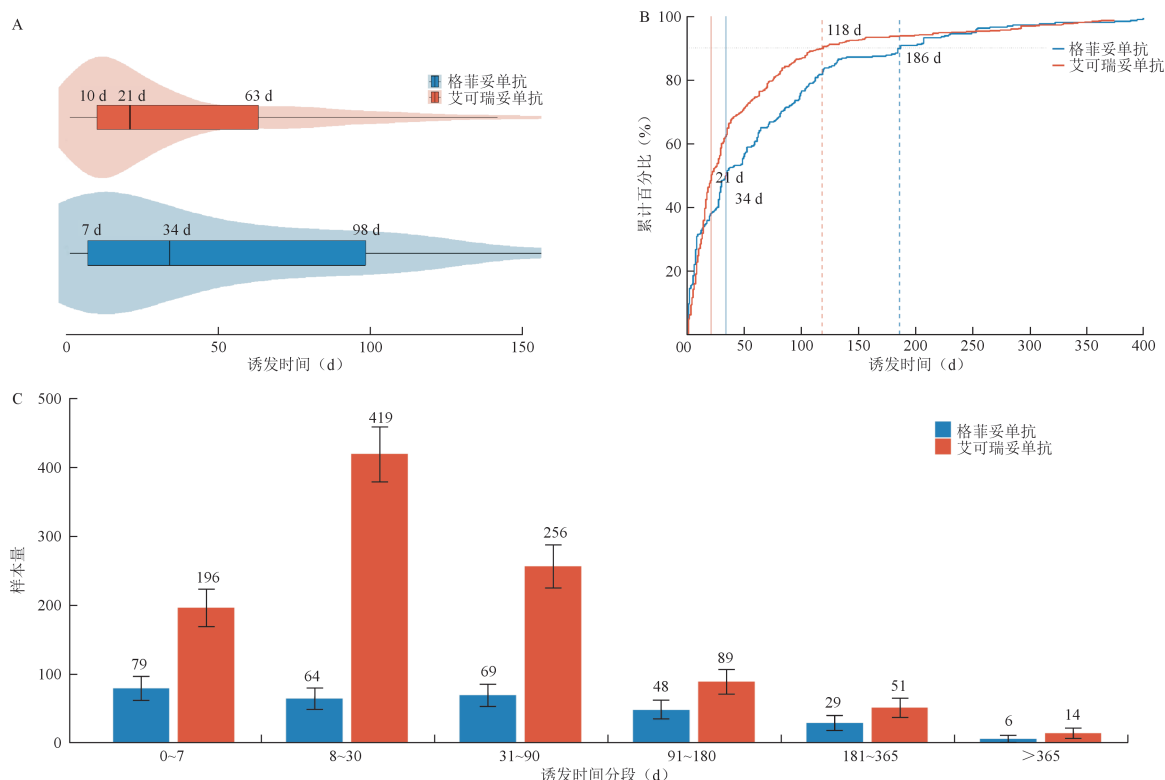


图1 艾可瑞妥单抗与格菲妥单抗相关ADE的TTO分布

Figure 1. TTO profiles of ADEs reported for epcoritamab and glofitamab

注：A. 小提琴图；B. 累积分布曲线；C. 不同TTO区间的ADE报告数。

3 讨论

本研究基于FAERS数据库,系统比较了艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗的上市后安全性特征。艾可瑞妥单抗相关报告中老年患者占比较高,住院和危及生命结局也相对较多。老年患者通常合并疾病较多、整体健康状况更为复杂,因此两药报告人群的年龄构成差异可能在一定程度上影响严重结局的报告构成。在报告来源方面,格菲妥单抗相关报告中消费者报告及死亡结局占比相对较高。既往研究指出,ADE编码方式可能受到报告时期、地区及报告人类型的影响^[19],两药报告人群构成的差异可能影响医学术语选择、严重程度判断及安全性信号强度。因此,在比较两药的安全性信号及报告结局时,应综合考虑患者年龄构成及报告来源差异可能带来的偏倚。

CRS是2种药物共有的阳性信号,且均在临床优先级评估中被评为高优先级事件。CRS的发生主要是由于T细胞过度激活后大量释放炎症细胞因子,进而诱发全身炎症反应^[20]。研究表明,白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症细胞因子的异常升高可导致发热、低血压甚至多器官功能衰竭^[21]。因此,CRS是两药治疗早期需要重点监测和及时干预的风险。

两种药物的ADE信号存在一定差异。艾可瑞妥单抗的信号更多涉及感染相关事件,包括CMV检测阳性、中性粒细胞减少性感染等,且多项感染相关ADE被评定为临床中优先级。CD20/CD3双特异性抗体可引起B细胞耗竭,而低丙种球蛋白血症和中性粒细胞减少已被证实是此类药物治疗后感染的独立危险因素,可能共同增加包括CMV在内的感染风险^[22]。格菲妥单抗的阳性信号分布更广,涉及神经、泌尿、血液系统及其他器官功能损伤相关事件。两药虽具有相同的作用靶点,但其分子构型存在差异,格菲妥单抗采用2:1构型,对CD20呈二价结合;而艾可瑞妥单抗采用CD20/CD3 1:1构型,对2种靶点均为单价结合^[4, 23]。前临床构型对照显示,与1:1对照构型相比,2:1形式可通过CD20二价结合提高总体结合强度和肿瘤细胞杀伤效力^[4]。这一差异可能影响免疫细胞活化程度及细胞因子释放模式,为两药不同的ADE谱提供部分药理学解释。

值得注意的是,本研究检测出多个说明书未

记载的潜在ADE信号。艾可瑞妥单抗主要涉及胃穿孔、胃溃疡等胃肠道事件,格菲妥单抗则包括运动失调、尿潴留、骨髓疾病、器官衰竭等。艾可瑞妥单抗引起的持续性B细胞耗竭可能扰乱胃肠黏膜免疫稳态,增加黏膜感染和炎症损伤的易感性。此外,艾可瑞妥单抗皮下注射后的缓慢吸收可形成相对持续的药物暴露,可能进一步加重胃肠黏膜损伤。格菲妥单抗相关运动失调可能是由于T细胞激活及细胞因子释放,引起内皮细胞激活和血脑屏障通透性增加,继而诱发神经功能异常^[24],既往也有格菲妥单抗相关免疫效应细胞神经毒性综合征的个案报道^[25]。尿潴留的发生可能与脊髓炎等神经系统损伤所致的排尿功能障碍有关。然而,目前关于潜在ADE信号的证据仍较有限,其因果关联仍需结合更多真实世界数据和临床研究进一步验证。

两药的ADE均主要发生在用药后1个月,但艾可瑞妥单抗相关ADE出现时间相对较早且分布较为集中,格菲妥单抗的TTO分布范围更广。这一差异可能与两药的剂量递增方案、给药频率及ADE类型构成有关。艾可瑞妥单抗于第1周期第15天达到全剂量,早期治疗暴露相对集中。而格菲妥单抗在第2周期第1天达到目标剂量,时间相对较晚。艾可瑞妥单抗的临床前研究显示,与静脉给药相比,皮下注射产生的细胞因子峰值更低^[26],而格菲妥单抗静脉输注后可较快产生系统暴露和短暂的免疫激活,CRS多发生在首次给药周期^[3]。给药方案和给药途径的差异可能影响单次给药后急性ADE的TTO和强度。然而,FAERS数据无法确定具体诱发ADE的给药剂次,上述解释仍需结合药动力学及患者水平数据进一步验证。

本研究也存在一定局限性。首先,FAERS数据库作为自发呈报数据库,存在漏报、选择性报告及信息不完整等固有偏倚。由于缺乏准确的药物暴露总体人群数据,无法计算ADE发生率。其次,FAERS数据库缺少基线淋巴瘤分期、基础疾病、既往治疗史等信息,且本研究未排除化疗、嵌合抗原受体T细胞免疫治疗等相关潜在毒性,部分ADE信号可能受到疾病背景或合并治疗的混杂影响,而现有数据无法客观评估该混杂偏倚的方向和程度。最后,比例失衡分析信号仅代表目标药物与ADE之间的相关性,不能用于比较真实

风险或推断因果关系。未来可结合电子病历、医保数据库或疾病登记数据,开展患者水平的分层分析及前瞻性验证。

综上,艾可瑞妥单抗和格菲妥单抗呈现出不同的ADE谱和风险监测重点,可为两药的差异化临床管理提供参考。临床使用前,应结合患者基础疾病、感染状态等进行综合风险评估,并在阶梯给药及首次全剂量治疗阶段重点监测CRS和神经毒性。在使用艾可瑞妥单抗时,对于存在CMV感染或再激活风险的患者,可结合临床情况开展针对性监测。对既往存在消化道溃疡、胃肠道肿瘤浸润等危险因素的患者,应加强消化道出血监测,并及时采取胃肠道保护措施。在使用格菲妥单抗时,对于存在神经系统疾病的患者,应在治疗及随访期间持续观察意识改变、运动失调等表现。结合本研究的TTO结果,可适当延长格菲妥单抗相关ADE的观察窗口,建议自用药起1年内定期随访监测神经、血液及泌尿系统迟发性事件。通过分层监测措施,为2种药物相关ADE的早期识别和风险管理提供参考。

参考文献

- Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 679–690. DOI: [10.1038/s41591-018-0016-8](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8).
- Takahata A, Shimada T, Bando K, et al. Epcoritamab-induced fatal pleural effusion in diffuse large B-cell lymphoma: a case report and literature review[J]. *Ann Hematol*, 2025, 104(3): 1995–2000. DOI: [10.1007/s00277-025-06206-3](https://doi.org/10.1007/s00277-025-06206-3).
- Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18): 1959–1970. DOI: [10.1200/JCO.20.03175](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03175).
- Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H, et al. Epcoritamab, a novel, subcutaneous CD3×CD20 bispecific T-cell-engaging antibody, in relapsed or refractory large B-cell lymphoma: dose expansion in a phase I/II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12): 2238–2247. DOI: [10.1200/JCO.22.01725](https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725).
- Abramson JS, Ku M, Hertzberg M, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2024, 404(10466): 1940–1954. DOI: [10.1016/S0140-6736\(24\)01774-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01774-4).
- Zhou M, Jiang C, Su C. Exploration of adverse event profiles for glofitamab: a disproportionality analysis using the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *PLoS One*, 2025, 20(11): e0336151. DOI: [10.1371/journal.pone.0336151](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0336151).
- 陈艳. 基于FAERS数据库的艾可瑞妥单抗不良事件信号挖掘与分析[J]. *海峡药学*, 2026, 38(2): 89–93. [Chen Y. Mining and analysis of epcoritamab-associated adverse event signals based on the FAERS database[J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2026, 38(2): 89–93.] DOI: [10.27019/j.cnki.1006-3765.2026.02.017](https://doi.org/10.27019/j.cnki.1006-3765.2026.02.017).
- Wang H, Hu Z, Huang Q, et al. Safety evaluation of CD3 × CD20 bispecific antibodies: a pharmacovigilance study using FDA Adverse Event Reporting System[J]. *BMJ Open*, 2026, 16(6): e111380. DOI: [10.1136/bmjopen-2025-111380](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-111380).
- van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, 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. DOI: [10.1002/pds.668](https://doi.org/10.1002/pds.668).
- Evans SJ, Waller PC, 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. DOI: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315–321. DOI: [10.1007/s002280050466](https://doi.org/10.1007/s002280050466).
- DuMouchel W. Bayesian data mining in large frequency tables, with an application to the FDA spontaneous reporting system[J]. *Am Stat*, 1999, 53(3): 177–190. DOI: [10.1080/00031305.1999.10474456](https://doi.org/10.1080/00031305.1999.10474456).
- Zou F, Cui Z, Lou S, et al. Adverse drug events associated with linezolid administration: a real-world pharmacovigilance study from 2004 to 2023 using the FAERS database[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1338902. DOI: [10.3389/fphar.2024.1338902](https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1338902).
- 吴丽华, 王慧颖, 陈洋溢, 等. 基于FAERS数据库对药物相关锥体外系症状的药物警戒分析[J]. *药学前沿*, 2025, 29(12): 2056–2064. [Wu LH, Wang HY, Chen YY, et al. Pharmacovigilance analysis of drug-related extrapyramidal symptoms based on the FAERS database[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Science*, 2025, 29(12): 2056–2064.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202507063](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202507063).
- Cecco S, Puligheddu S, Fusaroli M, et al. Emerging toxicities of antibody–drug conjugates for breast cancer: clinical prioritization of adverse events from the FDA Adverse Event Reporting System[J]. *Target Oncol*, 2024, 19(3): 435–445. DOI: [10.1007/s11523-024-01058-9](https://doi.org/10.1007/s11523-024-01058-9).
- Yang Z, Wang C, Wei S, et al. Post-marketing safety profile and clinical prioritization of adverse events with avacopan in ANCA-associated vasculitis: a FAERS pharmacovigilance analysis[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2568971. DOI: [10.1080/0886022X.2025.2568971](https://doi.org/10.1080/0886022X.2025.2568971).
- European Medicines Agency. Designated Medical Event (DME) list [EB/OL]. (2020-06-15)[2026-06-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/designated-medical-event-dme-list_en.xlsx.
- European Medicines Agency. Important Medical Event Terms List: MedDRA version 27.0[EB/OL]. (2024-03-18)[2026-06-01]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/pharmacovigilance-research-development/eudravigilance/eudravigilance-system-overview?utm_source=chatgpt.com.

- 19 Erlanson N, China JF, Taavola H, et al. Clinical relatedness and stability of vigiVec semantic vector representations of adverse events and drugs in pharmacovigilance[J]. *Drug Saf*, 2025, 48(4): 401–413. DOI: [10.1007/s40264-024-01509-2](https://doi.org/10.1007/s40264-024-01509-2).
- 20 Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2): 188–195. DOI: [10.1182/blood-2014-05-552729](https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729).
- 21 Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56. DOI: [10.1186/s40425-018-0343-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0343-9).
- 22 Kim DH, Lee N, Koh Y, et al. Infections after bispecific antibodies in B-cell lymphomas[J]. *Blood Adv*, 2026, 10(6): 2006–2015. DOI: [10.1182/bloodadvances.2025017366](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2025017366).
- 23 Quesada-Simó A, Garrido-Marín A, Nos P, et al. Impact of anti-CD20 therapies on the immune homeostasis of gastrointestinal mucosa and their relationship with de novo intestinal bowel disease in multiple sclerosis: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1186016. DOI: [10.3389/fphar.2023.1186016](https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1186016).
- 24 Gu T, Hu K, Si X, et al. Mechanisms of immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome after CAR-T treatment[J]. *Wiley Interdiscip Rev Mech Dis*, 2022, 14(6): e1576. DOI: [10.1002/wsbm.1576](https://doi.org/10.1002/wsbm.1576).
- 25 Finsterer J. Glofitamab-associated immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) presenting as serial seizures and responding positively to antiseizure drugs and anakinra: a case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e60833. DOI: [10.7759/cureus.60833](https://doi.org/10.7759/cureus.60833).
- 26 Li T, Hiemstra IH, Chiu C, et al. Semimechanistic physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamic model informing epcoritamab dose selection for patients with B-cell lymphomas[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(5): 1108–1119. DOI: [10.1002/cpt.2729](https://doi.org/10.1002/cpt.2729).
- 收稿日期: 2026 年 06 月 10 日 修回日期: 2026 年 07 月 19 日
本文编辑: 李 阳 冼静怡