



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.12

文章编号: 2095-1264(2024)02-0217-05

基于 EudraVigilance 数据库对阿替利珠单抗不良事件的挖掘和分析*

狄潘潘¹, 胡云飞², 孟祥松², 王杰³, 梁海¹, 邢晓勤¹, 贾淑云¹

(¹安徽医科大学附属亳州医院 药学部, 安徽 亳州, 236800; ²亳州学院, 安徽 亳州, 236800;

³蚌埠医科大学公共基础学院, 安徽 蚌埠, 233030)

摘要: 目的 通过欧洲 EudraVigilance (EV) 数据库对阿替利珠单抗不良事件进行挖掘和分析, 为临床安全用药提供参考。**方法** 以阿替利珠单抗通用名“atezolizumab”为检索词, 选择不同层级的 MedDRA 术语, 提取 EV 数据库中所有与阿替利珠单抗相关的药品不良事件 (ADE) 报告进行分析。**结果** 截至 2022 年 7 月 30 日, EV 数据库共收集阿替利珠单抗相关 ADE 报告 7 076 例, 发生 ADE 共 12 766 例次, 其中严重不良事件 11 721 例次 (91.81%)。患者以男性为主 (56.83%), 年龄集中在 65~85 岁 (44.39%), 上报人群主要为医务人员 (94.16%)。对 ADE 进行系统器官分类 (SOC), 共涉及 27 个 SOC, 主要为全身性疾病及给药部位各种反应 (13.17%)、胃肠道系统疾病 (9.33%)、呼吸系统、胸及纵隔疾病 (8.69%) 等。采用首选术语 (PT) 进行各系统报告查询, 报告数前五位分别为发热、间质性肺病 (ILD)、腹泻、肺炎和发热性中性粒细胞减少 (FN)。**结论** 阿替利珠单抗易导致严重不良反应, 提示临床用药时应严格掌握其适应证, 开展必要的药学监护, 以保证患者用药安全。

关键词: 阿替利珠单抗; 药品不良事件; EudraVigilance

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Data mining and analysis of atezolizumab adverse events based on EudraVigilance medicines safety database*

DI Panpan¹, HU Yunfei², MENG Xiangsong², WANG Jie³, LIANG Hai¹, XING Xiaoqin¹, JIA Shuyun¹

(¹Department of Pharmacy, the Affiliated Bozhou Hospital of Anhui Medical University, Bozhou, 236800, Anhui, China;

²Bozhou University, Bozhou, 236800, Anhui, China; ³School of Public and Basic Medicine, Bengbu Medical University, Bengbu, 233030, Anhui, China)

Abstract: Objective To mine and analyze the adverse drug events of atezolizumab through EudraVigilance (EV) database, so as to provide a reference for rational use of atezolizumab. **Methods** Taking the generic name of "atezolizumab" as the search term, different levels of MedDRA terms were selected, and all reports of adverse drug events (ADE) related to atezolizumab in the EV database were extracted and analyzed. **Results** As of Jul 30, 2022, 7 076 cases of ADEs related to atezolizumab were collected from EV database, and 12 766 cases of ADEs occurred, including 11 721 cases of serious adverse events (91.81%). The patients were mainly male (56.83%), aged 65~85 years (44.39%), and the reporting population was mainly medical personnel (94.16%). Totally 27 system organ classes (SOC) of ADEs were involved, mainly including general disorders and administration site conditions (13.17%), gastrointestinal diseases (9.33%), and respiratory, thoracic and mediastinal disorders (8.69%). The preferred term (PT) was used to query the reports of each SOC. The top five PTs in the number of reports were fever, interstitial lung disease (ILD), diarrhea, pneumonia and febrile neutropenia (FN). **Conclusion** Atezolizumab is easy to cause serious adverse reactions, suggesting that its indications should be strictly controlled and the necessary pharmaceutical care should be carried out to

*基金项目: 安徽医科大学校级基金资助项目 (2023xkj091); 亳州市人民医院院级科研项目 (by2023006)。

作者简介: 狄潘潘, 男, 医学硕士, 主管药师, 研究方向: 医院药学、数据挖掘与处理。

ensure the safety of patients.

Keywords: Atezolizumab; Adverse drug events; EudraVigilance

0 前言

阿替利珠单抗 (atezolizumab) 是一种针对程序性死亡受体配体 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) 的单克隆抗体, 作用机制为阻断 PD-L1 与程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD-1) 结合, 解除 PD-1/PD-L1 信号通路介导的免疫抑制, 从而激活抗肿瘤免疫反应^[1-2]。2016 年 5 月 18 日, 阿替利珠单抗在美国首次获得批准上市, 用于治疗成人局部晚期或转移性尿路上皮癌^[3]。2020 年, 阿替利珠单抗在我国获批上市, 可联合其他抗肿瘤药物用于小细胞肺癌和非小细胞肺癌的一线治疗, 也可用于不可切除的肝细胞癌。由于阿替利珠单抗在我国上市不久, 还处于新药监测期内, 国内罕见关于其安全性的个案报道, 尤其是上市后的大规模数据研究。因此, 本研究拟通过数据挖掘技术对阿替利珠单抗上市后的药品不良事件 (adverse drug event, ADE) 报告进行真实世界研究, 为临床对早期 ADE 的识别及处理提供参考, 促进临床安全、合理使用阿替利珠单抗。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本次研究数据来源于欧洲 EudraVigilance (EV) 数据库, 该数据库是一个用于收集疑似药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 报告的系统, 用于评估药物在开发过程中的益处和风险, 监测药物上市后的安全性^[4]。EV 数据库由欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 于 2012 年以网站形式向公众推出, 任何人都可以通过 EV 数据库获得 ADR 的统计报告, 包括年龄、性别、上报人员、上报国家及转归等信息, 数据每周更新一次。由于 EV 数据的 ADR 报告数量较多, 信息更新及时, 且报告都经过 EMA 的质量审查, 会及时删除误报并合并重复报告, 因此报告质量较高。本研究采用 EV 数据库对所有阿替利珠单抗相关 ADE 报告进行挖掘和分析。

1.2 数据处理

根据 EV 数据库提供的 A-Z 浏览工具, 搜索阿替利珠单抗相关 ADE。报告限定目标药物通用名为“atezolizumab”, 提取的基线数据包括: 年龄、性

别、上报人群。由于 EV 数据库是采用《国际医学用语词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 中的首选术语 (preferred term, PT) 和系统器官分类 (system organ class, SOC) 对 ADE 进行分类和描述, 故本研究首先对各 SOC 涉及的 ADE 报告数及严重程度进行探索, 然后采用 PT 对各 SOC 的具体 ADE 报告数进行查询。

2 结果

2.1 阿替利珠单抗相关 ADE 报告基本资料

截至 2022 年 7 月 30 日, EV 数据库共收集阿替利珠单抗相关 ADE 报告 7 076 例, 涉及 ADE 共 12 766 例次。年龄以 65~85 岁为主 (44.39%), 男性患者 (56.83%) 多于女性患者 (34.92%), 上报人群以医务人员为主 (94.16%) (表 1)。

表 1 阿替利珠单抗相关 ADE 报告基本资料

Tab. 1 Basic data of ADEs report related to atezolizumab

基本资料		例数	构成比/%
年龄/岁	<18	4	0.06
	18~64	2 073	29.29
	65~85	3 141	44.39
	>85	217	3.07
	未明	1 641	23.19
性别	男	4 021	56.83
	女	2 471	34.92
	未明	584	8.25
上报人群	医务人员	6 663	94.16
	非医务人员	413	5.84

2.2 SOC 数据分析结果

对所收集的 ADE 报告进行 SOC 分类, 涉及 27 个 SOC, 主要为全身性疾病及给药部位各种反应、胃肠系统、呼吸系统、胸及纵隔疾病、血液及淋巴系统疾病、感染及侵袭类等。严重不良事件定义为: 导致死亡、危及生命、需要住院或延长现有住院时间、导致持续或严重的残疾/丧失能力、先天性异常/出生缺陷及导致一些其他的严重医学事件^[4]。严重不良事件以全身性疾病及给药部位各种反应为主 (11.62%), 其次为胃肠系统疾病 (8.64%)、呼吸系统、胸及纵隔疾病 (8.22%) 和血液及淋巴系统疾病 (6.60%) (表 2)。

2.3 基于PT的 ADE

采用PT进行各SOC报告查询,结果显示,阿替利珠单抗相关 ADE 常表现为发热、间质性肺病

(interstitial lung disease, ILD)、腹泻、肺炎、发热性中性粒细胞减少(febrile neutropenia, FN)、疲劳、皮疹等(表3)。

表2 阿替利珠单抗不良事件的SOC分布[例(%)]

Tab. 2 SOC distribution of atezolizumab adverse events [n (%)]

序号	SOC	严重不良事件	非严重不良事件	合计
1	全身性疾病及给药部位各种反应	1 483(11.62)	198(1.55)	1 681(13.17)
2	胃肠道疾病	1 103(8.64)	88(0.69)	1 191(9.33)
3	呼吸系统、胸及纵隔疾病	1 049(8.22)	60(0.47)	1 109(8.69)
4	血液及淋巴系统疾病	842(6.60)	34(0.27)	876(6.86)
5	感染及侵袭类	780(6.11)	35(0.27)	815(6.38)
6	各类检查	744(5.83)	80(0.63)	824(6.45)
7	各类神经系统疾病	726(5.69)	53(0.42)	779(6.10)
8	肝胆系统疾病	613(4.80)	12(0.09)	625(4.90)
9	皮肤及皮下组织类疾病	551(4.32)	139(1.09)	690(5.40)
10	肾脏及泌尿系统疾病	508(3.98)	17(0.13)	525(4.11)
11	各类损伤、中毒及手术并发症	491(3.85)	73(0.57)	564(4.42)
12	代谢及营养类疾病	487(3.81)	15(0.12)	502(3.93)
13	内分泌系统疾病	411(3.22)	54(0.42)	465(3.64)
14	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	325(2.55)	83(0.65)	408(3.20)
15	血管类疾病	324(2.54)	28(0.22)	352(2.76)
16	心脏器官疾病	307(2.40)	7(0.05)	314(2.46)
17	免疫系统疾病	145(1.14)	20(0.16)	165(1.29)
18	精神疾病类	116(0.91)	8(0.06)	124(0.97)
19	眼器官疾病	93(0.73)	14(0.11)	107(0.84)
20	生殖系统及乳腺疾病	32(0.25)	3(0.02)	35(0.27)
21	耳及迷路类疾病	30(0.23)	4(0.03)	34(0.27)
22	其他	561(4.39)	20(0.16)	581(4.55)
	合计	11 721(91.81)	1 045(8.19)	12 766(100.00)

注:其他,包括良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊肿和息肉),外科及医学操作,各种先天性、家族性及遗传性疾病,社会环境,妊娠、产褥期及围产期状况和产品问题。

Note: OOthers including benign, malignant and unspecified neoplasms(including cysts and polyps),surgical and medical procedures ,congenital, familial and genetic disorders, social circumstances, pregnancy, puerperium and perinatal conditions, and product problems.

表3 前五位基于PT的阿替利珠单抗相关 ADE

Tab. 3 The top 5 ADEs of atezolizumab based on PT

序号	SOC	PT	ADEs	例次
1	全身性疾病及给药部位各种反应	pyrexia	发热	358
2	呼吸系统、胸及纵隔疾病	interstitial lung disease	间质性肺病	329
3	胃肠道疾病	diarrhoea	腹泻	268
4	呼吸系统、胸及纵隔疾病	pneumonitis	肺炎	205
5	血液及淋巴系统疾病	febrile neutropenia	FN	201

3 讨论

3.1 说明书已载 ADR

根据阿替利珠单抗说明书中关于 ADR 的记载,其最常见 ADR ($\geq 10\%$)为疲乏、食欲下降、恶心、咳嗽、呼吸困难、发热、腹泻及皮疹等,但由于参与阿

替利珠单抗临床试验的患者需符合严格的人选标准,数量较少,并不能完全反映真实世界 ADR 的发生情况。本研究综合 EV 数据库中阿替利珠单抗相关 ADRs,分析发现真实世界中发生率较高的 ADR 为发热、ILD、肺炎、腹泻、FN、皮疹及甲状腺功能减退等,与说明书记载并不完全一致。

本研究发现,阿替利珠单抗相关 ADE 最常涉及的 SOC 为全身性疾病及给药部位各种反应,如发热、疲劳及虚弱等,其中以发热的发生率最高(5.06%, 389/7 076)。阿替利珠单抗等免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)致发热的具体机制尚未完全阐明,可能与 ICIs 治疗所致细胞因子释放综合征和肿瘤溶解综合征有关^[5]。一项荟萃分析显示,发热为阿替利珠单抗常见 ADR(10.7%),严重等级一般为 1~2 级^[6]。但临床研究显示,阿替利珠单抗单药或联合用药所致发热是导致患者住院的主要原因^[7]。

呼吸系统、胸及纵隔疾病也是阿替利珠单抗相关 ADEs 较常涉及的 SOC,以 ILD 的发生率最高,为 4.65%(329/7 076),在阿替利珠单抗所有 ADEs 中排第二位,其中男性患者 196 例(196/329, 59.57%),死亡 39 例(39/329, 11.85%),年龄多集中在 65~85 岁(188/329, 57.14%)。ICIs 相关性 ILD 是一种难以治疗的致命性 ADR,其致病机制尚不清楚,可能与 ICIs 解除免疫效应物和肺间质 T 细胞的调节有关^[8]。回顾性研究显示,ICIs 相关性 ILD 的发生率为 3.50%~14.5%,发病人群以年龄≥65 岁的男性吸烟患者居多,尤其是肺癌患者,严重等级以 3~5 级为主,发病时间多为用药后 2 个月内^[9-12],提示临床使用阿替利珠单抗时,对于年龄≥65 岁、有吸烟史的男性肺癌患者,要重点关注肺部不良反应,用药 2 个月内尤其要注意预防和鉴别 ILD。

阿替利珠单抗相关 ADE 常侵犯胃肠道系统,其中腹泻的报告数在本研究中排第三位,发生率为 3.79%(268/7 076)。胃肠道系统 ADR 严重等级多为 1~2 级,严重胃肠道反应发生率<1%,其中食欲下降和恶心的发生率并不显著低于化疗患者^[6],联合用药导致的腹泻发生率及严重程度会增加^[13-14]。据报道,阿替利珠单抗等 ICIs 所致腹泻与免疫相关性结肠炎有关^[15]。当患者出现胃肠道反应时,临床医生应首先评估病因,然后给予止泻药等对症治疗^[16]。

血液及淋巴系统疾病也是本研究重点关注的 SOC 之一,其中 FN 的报告数为 201 例次,发生率为 2.84%(201/7 076)。FN 是一种严重不良反应,根据通用不良反应术语标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 版,出现 FN 即判定为 3 级不良反应。目前, FN 多见于阿替利珠单抗联合其他抗肿瘤药物,罕见关于阿替利珠单抗单药致 FN 的文献报道^[17-18]。由于 FN 为严重不良反应,易

导致患者住院时间延长,引发各种感染,严重时甚至导致患者死亡^[19],临床应给予重点关注,及时使用抗生素和粒细胞集落刺激因子可取得良好的治疗效果^[20]。

阿替利珠单抗致皮肤及皮下组织类疾病在本研究中占比较低,但皮肤损害是 ICIs 最常见的不良反应之一^[21-22]。本研究中,皮肤及皮下组织类疾病以皮疹最为常见,报告数为 200 例次(200/7 076, 2.83%)。虽然阿替利珠单抗等 ICIs 所致皮肤不良反应大多轻微,但仍有部分患者可发生严重皮肤不良反应。EMA 曾发布阿替利珠单抗严重皮肤不良反应的医务人员沟通信息,指出阿替利珠单抗可导致史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症及其他类型的严重皮肤不良反应,且有致死病例^[23]。因此,使用阿替利珠单抗期间若发现皮肤异常,应暂停用药并积极诊断和治疗。

3.2 重点关注 SOC

本研究收集的所有 SOC 中,以心脏器官疾病中严重不良事件占比最高(307/314, 97.77%),包括心肌炎、心力衰竭、心肌梗死、心动过速、心包积液、急性心肌梗死、心房颤动及心脏骤停等,其中仅心肌炎见于阿替利珠单抗说明书。与 ICIs 治疗相关且最为致命的 ADE 便是心脏毒性。Rubio-Infante 等^[24]基于 VigiAccess 数据库的研究显示,ICIs 所致心脏毒性发生率约为 4.2%;61 例使用 ICIs 治疗而发生心脏毒性的患者中,有 15 例死亡,死亡率为 24.6%;进一步分析显示,阿替利珠单抗所致心脏毒性发生率为 4.94%。本研究结果显示,阿替利珠单抗致心脏毒性发生率为 2.46%(314/12 766),较上述文献报道低,可能是数据来源不同所致。据报道,即使没有任何心脏病史的患者,使用阿替利珠单抗后也会出现心脏毒性^[25]。因此,考虑到阿替利珠单抗等 ICIs 所致心脏毒性的严重性,强烈建议在 ICIs 治疗前和治疗过程中对患者进行心脏监测和评估。

4 研究局限性

本研究的局限性在于病例报告多来自欧洲地区,缺乏亚洲人群病例,研究结果不一定适用于亚洲人群。EV 数据库的报告为疑似不良反应报告,因此,ADR 与阿替利珠单抗之间的关联不是绝对的,需要进一步的临床研究来验证。但本研究对我国仍有一定的参考价值,在一定程度上弥补了阿替利珠单抗在我国上市后安全性方面研究的不足。

参考文献

- [1] KAGIHARA J A, ANDRESS M, DIAMOND J R. Nab-paclitaxel and atezolizumab for the treatment of PD-L1-positive, metastatic triple-negative breast cancer: review and future directions [J]. *Expert Rev Precis Med Drug Dev*, 2020, 5(2): 59-65. DOI: 10.1080/23808993.2020.1730694.
- [2] 刘红燕, 杨平. PD-1/PD-L1 抑制剂治疗晚期肝细胞癌的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(2): 81-86. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2021.02.01.
- [3] MARKHAM A. Atezolizumab: first global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(12): 1227-1232. DOI: 10.1007/s40265-016-0618-8.
- [4] POSTIGO R, BROSCHE S, SLATTERY J, et al. EudraVigilance medicines safety database: publicly accessible data for research and public health protection [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(7): 665-675. DOI: 10.1007/s40264-018-0647-1.
- [5] IWAMOTO H, SHIMOSE S, NODA Y, et al. Initial experience of atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma in real-world clinical practice [J]. *Cancers*, 2021, 13(11): 2786. DOI: 10.3390/cancers13112786.
- [6] TIE Y, YANG H, ZHAO R, et al. Safety and efficacy of atezolizumab in the treatment of cancers: a systematic review and pooled-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 523-538. DOI: 10.2147/DDDT.S188893.
- [7] EMENS L A, ESTEVA F J, BERESFORD M, et al. Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1283-1295. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30465-4.
- [8] BARJAKTAREVIC I Z, QADIR N, SURI A N, et al. Organizing pneumonia as a side effect of ipilimumab treatment of melanoma [J]. *Chest*, 2013, 143(3): 858-861. DOI: 10.1378/chest.12-1467.
- [9] DELAUNAY M, CADRANEL J, LUSQUE A, et al. Immune-checkpoint inhibitors associated with interstitial lung disease in cancer patients [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(2): 1700050. DOI: 10.1183/13993003.00050-2017.
- [10] SUGANO T, SEIKE M, SAITO Y, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases correlate with better prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(4): 1052-1060. DOI: 10.1111/1759-7714.13364.
- [11] YAMAGATA A, YOKOYAMA T, FUKUDA Y, et al. Impact of interstitial lung disease associated with immune checkpoint inhibitors on prognosis in patients with non-small-cell lung cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2021, 87(2): 251-258. DOI: 10.1007/s00280-020-04205-x.
- [12] SUZUKI Y, KARAYAMA M, UTO T, et al. Assessment of immune-related interstitial lung disease in patients with NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors: a multicenter prospective study [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(8): 1317-1327. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.04.002.
- [13] ADAMS S, DIAMOND J R, HAMILTON E, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel in the treatment of metastatic triple-negative breast cancer with 2-year survival follow-up: a phase 1b clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3): 334-342. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5152.
- [14] GOGAS H, DRÉNO B, LARKIN J, et al. Cobimetinib plus atezolizumab in BRAF^{V600} wild-type melanoma: primary results from the randomized phase III IMspire170 study [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3): 384-394. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.004.
- [15] TIE Y, MA X L, ZHU C J, et al. Safety and efficacy of nivolumab in the treatment of cancers: a meta-analysis of 27 prospective clinical trials [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(4): 948-958. DOI: 10.1002/ijc.30501.
- [16] FRIEDMAN C F, PROVERBS-SINGH T A, POSTOW M A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1346-1353. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1051.
- [17] SHU C A, GAINOR J F, AWAD M M, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(6): 786-795. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6.
- [18] LAM T C, TSANG K C, CHOI H C, et al. Combination atezolizumab, bevacizumab, pemetrexed and carboplatin for metastatic EGFR mutated NSCLC after TKI failure [J]. *Lung Cancer*, 2021, 159: 18-26. DOI: 10.1016/j.lungcan.2021.07.004.
- [19] DELANOY N, MICHOT J M, COMONT T, et al. Haematological immune-related adverse events induced by anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: a descriptive observational study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e48-e57. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30175-3.
- [20] SEGUCHI K, NAKASHIMA K, TERAO T, et al. Febrile neutropenia in a patient with non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab: a case report [J]. *Respir Med Case Rep*, 2021, 33: 101439. DOI: 10.1016/j.rmcr.2021.101439.
- [21] LEE S, SHIM H S, AHN B C, et al. Efficacy and safety of atezolizumab, in combination with etoposide and carboplatin regimen, in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: a single-center experience [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71(5): 1093-1101. DOI: 10.1007/s00262-021-03052-w.
- [22] RUSSO I, SACCO G, FREGA S, et al. Immunotherapy-related skin toxicity: bullous pemphigoid in a lung adenocarcinoma patient treated with the anti-PDL1 antibody atezolizumab [J]. *Eur J Dermatol*, 2017, 27(2): 205-208. DOI: 10.1684/ejd.2016.2959.
- [23] European Medicines Agency. TECENTRIQ® (atezolizumab): Risk of Severe Cutaneous Adverse Reactions (SCARs) 2021 [EB/OL]. (2021-03-25) [2022-05-04]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-tecentriq-atezolizumab-risk-severe-cutaneous_en.pdf.
- [24] RUBIO-INFANTE N, RAMÍREZ-FLORES Y A, CASTILLO E C, et al. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10): 1739-1747. DOI: 10.1002/ehf.2289.
- [25] LIU E, GUHA A, JIA K, et al. Cardiogenic shock in a patient being treated with atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 114: 106-107. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.07.028.

校稿: 李征 王娟

本文引用格式: 狄潘潘, 胡云飞, 孟祥松, 等. 基于 EudraVigilance 数据库对阿替利珠单抗不良事件的挖掘和分析[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(2): 217-221. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.12.

Cite this article as: DI Panpan, HU Yunfei, MENG Xiangsong, et al. Data mining and analysis of atezolizumab adverse events based on EudraVigilance medicines safety database [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(2): 217-221. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.02.12.