

## 原研伊马替尼或尼洛替尼转换国产伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期患者有效性、安全性和生活质量研究

赵婷 于露 秦亚臻 黄晓军 侯悦 江倩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

基金项目:国家自然科学基金(81770161)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.011

### Efficacy, safety and health-related life quality of chronic myeloid leukemia during the chronic period switching from branded Gleevec or Tasigna to generic imatinib

Zhao Ting, Yu Lu, Qin Yazhen, Huang Xiaojun, Hou Yue, Jiang Qian

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼问世以来,慢性髓性白血病(CML)患者的生存及生活质量均得到了显著改善,二代TKI如达沙替尼和尼洛替尼进一步提高了总体治疗疗效<sup>[1-2]</sup>。对CML患者而言,TKI服用依从性是治疗成功的重要保障,但药价过高、治疗花费大,即经济毒性是患者依从性差、监测不规范的重要原因之一<sup>[3-5]</sup>,患者自行减量或停药,导致疗效不佳,甚至疾病进展<sup>[6]</sup>。难以承担的高额治疗费用也显著降低了CML患者生活质量<sup>[7]</sup>。自2013年6月国产TKI仿制品上市以来,药物可及性显著提高,越来越多的中国CML患者选择服用价格可承受的TKI仿制药物。数项研究显示,国产伊马替尼用于初诊CML患者与原研伊马替尼有相似的有效性和安全性<sup>[8-9]</sup>。由于CML需要长期甚至终身服药,为了减轻政府和患者个人的经济压力,将原研TKI转换成价格较低的仿制品已成为当今国内外CML领域采用的一种治疗策略,并付诸临床实践<sup>[10-11]</sup>。初发CML患者以二代TKI作为一线治疗,以期尽快控制病情,当疾病稳定或获得理想疗效后转换为一代TKI,也是某些国外专家的一种用药推荐。目前,中国CML患者在TKI治疗中将原研一代或二代TKI转换为仿制品伊马替尼的研究少有报道。本研究为前瞻性、单臂研究,旨在比较因经济毒性由原研伊马替尼或尼洛替尼转换为国产伊马替尼(商品名格尼可)患者转换前后的有效性、安全性和生活质量的变化。

#### 病例与方法

1. 病例:自2017年1月至2月,在北京大学人民医院就诊的CML患者。入选标准:①年龄 $\geq 18$ 周岁的初发CML慢性期(CP)患者(诊断至接受药物治疗时间 $< 6$ 个月),性别不限;②接受原研TKI治疗至少5年;③至少获得主要分子学反应(MMR);④因经济原因不能承受持续原研药治疗,自愿转换为国产伊马替尼治疗。排除标准:①受试者依从性较

差;②计划妊娠或哺乳妇女;③研究者认为不适合参与本研究。所有患者均需签署知情同意书。

2. 方法:入组患者均给予国产伊马替尼(商标名:格尼可,正大天晴药业集团股份有限公司产品)。曾服原研伊马替尼(原研伊马替尼组)的患者转换后格尼可的剂量同原研伊马替尼,曾服原研尼洛替尼(原研尼洛替尼组)的患者转换后予以格尼可400 mg每日1次。研究者可根据患者的治疗反应和不良反应调整治疗策略。转换前和转换后每3个月监测1次血常规和白细胞分类,以实时定量PCR法检测外周血BCR-ABL融合基因转录本水平<sup>[12]</sup>,并记录TKI转换前后不良反应的变化。每次随访时,请患者填写欧洲癌症研究治疗组织(EORTC)生命质量测定量表(QLQ-C30)问卷,以评估健康相关的生活质量(HRQoL)。QLQ-C30问卷包括5个功能领域(躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能、社会功能)、3个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐)、1个总体健康状况领域和6个单一条目领域(气促、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻、经济困难)共15个领域的评分。评分规则:对于功能领域和总体健康状况领域,得分越高说明功能状况和HRQoL越好,对于症状领域得分越高表明症状或问题越多,HRQoL越差<sup>[13]</sup>。

3. 研究终点:主要研究终点为转换前后患者分子学反应的变化情况。次要研究终点为转换前后患者不良反应及HRQoL的变化。

4. 分子学反应评估:方法和定义见中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)<sup>[14]</sup>,包括MMR:BCR-ABL<sup>IS</sup>  $\leq 0.1\%$ ; MR4:BCR-ABL<sup>IS</sup>  $\leq 0.01\%$ ; MR4.5:BCR-ABL<sup>IS</sup>  $\leq 0.0032\%$ 。

5. 统计学处理:患者人口学和疾病特征采用描述性统计分析,数据均以中位值(范围)表示。对于分子学反应和不良反应的变化采用分类变量卡方检验,HRQoL各领域评分与

基线的比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用SPSS 22.0统计软件完成分析。

## 结 果

1. 转换前患者特征:本研究共纳入34例CML-CP患者,其中曾服用原研伊马替尼者20例,原研尼洛替尼者14例。观察截至2018年12月31日。转换前患者特征详见表1。

**表1** 34例慢性髓性白血病慢性期患者转换国产伊马替尼前临床特征

特征	数值
男性[例(%)]	15(44.1)
年龄[岁, $M$ (范围)]	35(22~74)
诊断时的Sokal评分[例(%)]	
低危	20(58.8)
中危	7(20.6)
高危	7(20.6)
转换前用药	
原研伊马替尼组[例(%)]	20(58.9)
600 mg/d	3(15.0)
400 mg/d	16(80.0)
300 mg/d	1(5.0)
原研尼洛替尼组[例(%)]	14(41.2)
600 mg/d	13(92.9)
400 mg/d	1(7.1)
血细胞计数[ $M$ (范围)]	
WBC( $\times 10^9/L$ )	5.46(2.67~11.83)
HGB(g/L)	130.5(99~177)
PLT( $\times 10^9/L$ )	218(103~339)
分子学反应[例(%)]	
MMR	6(17.7)
MR4	8(23.5)
MR4.5	20(58.8)
TKI治疗时间[月, $M$ (范围)]	66(65~113)
MMR持续时间[月, $M$ (范围)]	55(20~108)

注:MMR:主要分子学反应,BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.1%;MR4:BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.01%;MR4.5:BCR-ABL<sup>IS</sup>≤0.0032%;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

中位随访24(0.25~24)个月,原研伊马替尼组有1例患者因结肠癌手术在转换9个月时退组,原研尼洛替尼组有3例患者因不良反应退组:2例因严重水肿分别在转换1周和1个月时退组,1例因肺部感染(与研究药物无关)在转换后7周时退组。截至观察期末,30例患者中仍服用格尼可400 mg每日1次者25例,300 mg每日1次者3例,600 mg每日1次者2例。

2. 治疗反应的变化:转换后服药至少3个月的31例患者中,无患者丧失MMR,分子学反应维持、改善、降低者分别为20例(64.5%)、7例(22.6%)和4例(12.9%)(图1)。原研伊马替尼组可评估的20例患者中,分子学反应维持和改善者分别为11例(55.0%)和7例(35.0%),2例(10.0%)降低者均

由MR4.5降至MR4。原研尼洛替尼组可评估的11例患者中,分子学反应维持和降低者分别为9例(81.8%)和2例(18.2%),后者中1例由MR4.5降至MR4,1例由MR4降至MMR。转换前与转换后各时间点分子学反应相比,总体和两组患者差异均无统计学意义(图1)。

3. 安全性评估:全部34例患者转换前和转换后每3个月评估不良反应发生率的变化。观察期内,无新发血液学不良反应,但所有患者均有新发或减轻的非血液学不良反应,既往服用的TKI种类不同,转换格尼可后的不良反应发生率和耐受程度也有区别。不良反应的变化大多发生在转换治疗后的前3个月内,之后新发的症状逐渐减轻或维持至观察期结束时。图2和图3分别描述了原研伊马替尼组和原研尼洛替尼组患者转换前和转换后3、24个月时或因各种原因退组前不良反应的发生率。

(1)原研伊马替尼组:与转换前相比,多数不良反应的发生率有所降低,其中转换后3个月头痛的发生率显著减低( $P = 0.010$ ),转换后24个月恶心( $P < 0.001$ )、呕吐( $P = 0.044$ )、食欲降低( $P = 0.044$ )、体重增加( $P = 0.029$ )、胸腔/腹腔积液( $P = 0.047$ )的发生率显著减低。少数新发不良反应,如皮肤碰撞后易出血等,但发生率较前差异无统计学意义(图2)。

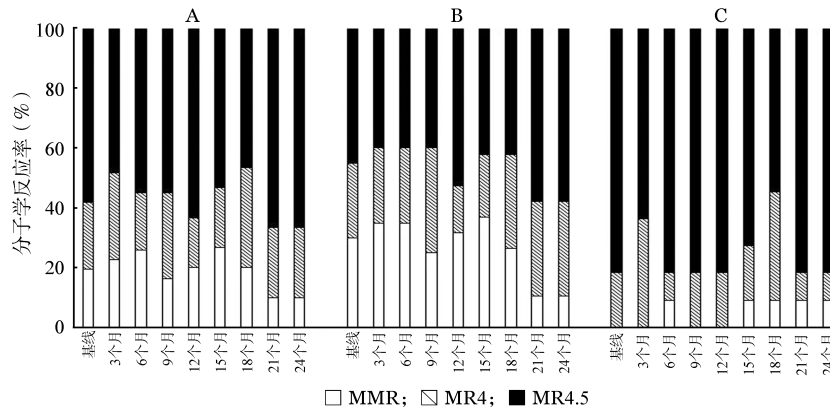
(2)原研尼洛替尼组:与转换前相比,新发不良反应较为多见,其中转换后3个月乏力/疲劳( $P = 0.039$ )、出血( $P = 0.028$ )的发生率显著降低,恶心的发生率显著增加( $P = 0.037$ );转换后24个月眶周/下肢水肿( $P = 0.022$ )、肌痉挛( $P = 0.036$ )、球结膜出血( $P < 0.001$ )和皮肤颜色改变( $P = 0.005$ )的发生率显著增加,2例患者因转换格尼可后短期内严重水肿不能耐受而退组(图3)。

4. HRQoL评估:分析持续接受转换治疗的30例患者的HRQoL,观察期内每3个月EORTC QLQ-C30问卷结果显示,与转换前相比,30例患者总体和原研伊马替尼组患者转换后HRQoL各领域评分均无显著变化,而原研尼洛替尼组中除了疼痛( $P = 0.017$ )评分显著升高外,其他各领域评分差异也无统计学意义。图4显示了转换前和转换24个月时患者HRQoL各领域评分结果。

## 讨 论

本研究分析了服用原研伊马替尼或尼洛替尼5年以上、获得至少MMR转换为格尼可、中位治疗2年的34例CML-CP患者,在可评估的患者中,87%可维持或改善原有的分子学反应,尽管13%分子学反应降低,但均维持在MMR水平。由原研伊马替尼转换为格尼可的患者,恶心、呕吐、食欲减退、体重增加和胸腔/腹腔积液的发生率显著降低,而由原研尼洛替尼转换为格尼可的患者,水肿、肌痉挛、球结膜出血和皮肤颜色改变的发生率显著增加,多数新发不良反应可以耐受。转换前后患者的HRQoL多无显著变化。

随着原研TKI专利到期,仿制TKI作为一线或转换治疗CML患者的研究不断涌现,结论虽存争议,但多数结果显示



A: 总体(31例); B: 原研伊马替尼组(20例); C: 原研尼洛替尼组(11例); 原研伊马替尼组中1例患者在转换格尼可9个月时因共存疾病退组

图1 服用原研伊马替尼或尼洛替尼患者转换为国产伊马替尼前后的分子学反应

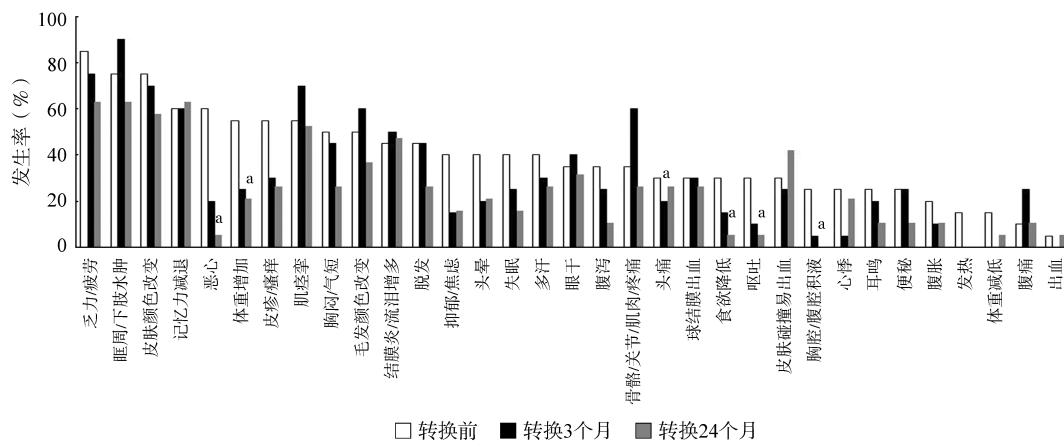


图2 原研伊马替尼组患者转换为国产伊马替尼前后的非血液学不良反应比较(与转换前相比, <sup>a</sup>P < 0.05)

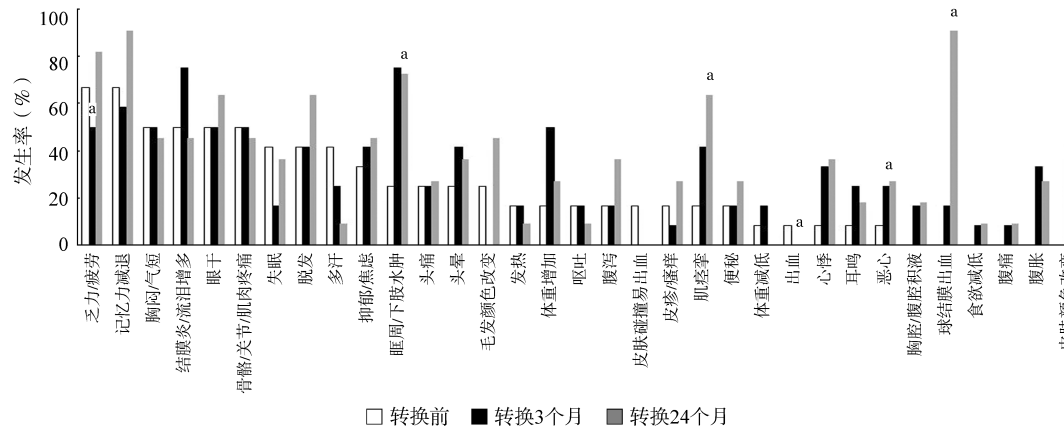
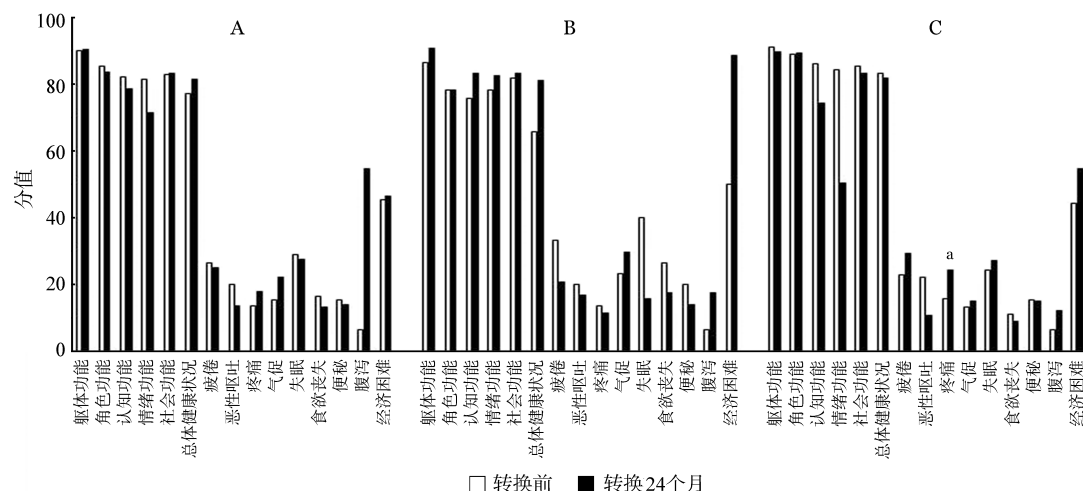


图3 原研尼洛替尼组患者转换为国产伊马替尼前后的非血液学不良反应比较(与转换前相比, <sup>a</sup>P < 0.05)

仿制伊马替尼和原研具有相似的有效性和安全性<sup>[10,15-17]</sup>。近期 Bonifacio 等<sup>[10]</sup>报道了 294 例来自意大利的 CML-CP 患者由原研伊马替尼转换为仿制伊马替尼, 中位治疗 7.5 个月, 170 例 (61%) 患者维持原治疗反应, 71 例 (25%) 改善, 38 例 (14%) 降低, 22 例 (7.5%) 因各种原因停用仿制伊马替尼。本研究也证实, 服用原研伊马替尼获得稳定分子学反应的 CML 患者转换为国产伊马替尼格尼可后, 90% 分子学反应可

维持甚至改善。而由原研尼洛替尼转换为格尼可的患者也有超过 80% 的分子学反应维持或改善, 显示作为获得理想疗效后的维持用药, 仿制品伊马替尼可以保持并不劣于原研药的结果。尽管有少数患者分子学反应降低, 但至少维持在 MMR, 考虑不除外与实时定量 PCR 技术敏感度高有关, 即便同一标本多次检测数值也会有差异, 导致 BCR-ABL 检测结果波动, 而且, BCR-ABL 水平越低其检验值变异系数越



A: 总体(30例); B: 原研伊马替尼组(20例); C: 原研尼洛替尼组(11例)

图4 服用原研伊马替尼或尼洛替尼转换为国产伊马替尼前后患者的健康相关生活质量(与转换前相比, \*P = 0.017)

大(10%和0.1%的BCR-ABL检测水平的变异系数分别为18%和30%)<sup>[18]</sup>。本研究患者均是获得MMR及以上深层分子学反应的,因此BCR-ABL变异系数会更大,可能会导致分子学反应的波动。但也不除外转换药物所致的影响,进一步的证实还需要更多病例和更长时间的追踪。

众所周知,不同的TKI药物不良反应谱存在较大差别<sup>[1-2, 19]</sup>。而且,随着TKI治疗时间的延长,大多数CML患者的不良反应发生率会呈逐渐降低趋势<sup>[20-21]</sup>,药物的耐受性可以逐渐增加。这可以解释本研究中原研伊马替尼转换为格尼可的患者不良反应变化多见于转换后的前3个月内,且在后续治疗中多数患者的不良反应呈现减轻趋势。本研究结果显示曾服原研伊马替尼(片剂)的患者转换格尼可(胶囊)后,约40%的患者恶心、呕吐、食欲减退等不良反应的发生率显著降低,可能与片剂换用胶囊剂型有关。值得注意的是,曾服原研尼洛替尼的患者在转换格尼可后新发不良反应较多,如严重水肿等,甚至导致少数患者退组,但多数可以耐受。尽管这些不良反应的发生对患者HRQoL相关疼痛症状领域评分产生了负面影响,但HRQoL的其他领域并无显著受损。

当今,CML患者以原研药或二代TKI作为一线治疗,当疾病稳定或获得理想疗效后转换为仿制品或一代TKI,是一种从药物经济学角度考虑的用药策略。本研究为服用原研伊马替尼或尼洛替尼获得稳定MMR或深层分子学反应的CML-CP患者转换伊马替尼仿制品提供了临床数据,显示了良好的有效性和安全性以及相似HRQoL。但本研究样本量小,且追踪时间较短,结论仍需要扩大病例数和长期的随访加以证实。

参考文献

[1] Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in

Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34 (20):2333- 2340. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.8899.

[2] Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial [J]. Leukemia, 2016, 30 (5):1044- 1054. DOI: 10.1038/leu.2016.5.

[3] Jiang Q, Liu ZC, Zhang SX, et al. Young age and high cost are associated with future preference for stopping tyrosine kinase inhibitor therapy in Chinese with chronic myeloid leukemia [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142 (7):1539- 1547. DOI: 10.1007/s00432-016-2159-7.

[4] Dusetzina SB, Winn AN, Abel GA, et al. Cost sharing and adherence to tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (4):306- 311. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.9123.

[5] 江倩,刘正琛,张颂昕.中国慢性髓性白血病患者酪氨酸激酶抑制剂治疗现状的调研:从患者的角度[J].中华血液学杂志, 2016, 37 (7): 559- 564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2016.07.004.

[6] 于露,秦亚漆,江倩.真实世界中单中心慢性髓性白血病患者停药状况分析[J].中华血液学杂志, 2017, 38(9):754- 760. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.005.

[7] Jiang Q, Wang H, Yu L, et al. Higher out-of-pocket expenses for tyrosine kinase-inhibitor therapy is associated with worse health-related quality-of-life in persons with chronic myeloid leukemia [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143(12):2619-2630. DOI: 10.1007/s00432-017-2517-0.

[8] 江倩,赵东陆,金洁,等.国产甲磺酸伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期早期疗效和安全性的前瞻性、多中心临床研究[J].中华血液学杂志, 2015, 36(8):651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.005.

[9] 张江召,赵哲,黎纬明,等.国产伊马替尼与原研伊马替尼治疗初诊慢性髓性白血病慢性期的临床疗效及用药安全性对比分析[J].临床血液学杂志, 2017, (4):527-531.

[10] Bonifacio M, Scaffidi L, Binotto G, et al. Safety and efficacy of

- switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy[J]. *Leuk Res*, 2018,74:75-79. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.09.018.
- [11] Entasoltan B, Bekadja MA, Touhami H, et al. Outcome of front-line treatment with "Generic" imatinib in adult patients with chronic myeloid leukemia in Algerian Population: A multicenter study[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017062. DOI: 10.4084/MJHID.2017.062.
- [12] 石红霞, 秦亚溱, 赖悦云, 等. 国产与原研伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病慢性期患者有效性和安全性比较的单中心、前瞻性队列研究[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(12):922-926. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.12.003.
- [13] 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生活质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J]. *实用肿瘤杂志*, 2005, 20(4):353-355. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1692.2005.04.028.
- [14] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8):633-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.001.
- [15] Awidi A, Abbasi S, Alrabi K, et al. Generic imatinib therapy among Jordanians: an observational assessment of efficacy and safety in routine clinical practice[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(12): e55- e61. DOI: 10.1016/j.clml.2017.08.001.
- [16] Sacha T, Góra-Tybor J, Szarejko M, et al. A multicenter prospective study on efficacy and safety of imatinib generics: A report from Polish Adult Leukemia Group imatinib generics registry [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7):E125-E128. DOI: 10.1002/ajh.24748.
- [17] Danthala M, Gundeti S, Kuruva SP, et al. Generic imatinib in chronic myeloid leukemia: survival of the cheapest [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(7):457-462. DOI: 10.1016/j.clml.2017.05.006.
- [18] Branford S. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia-how low can you go? [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1):156-163. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.156.
- [19] Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV [J]. *Leukemia*, 2015, 29(5):1123-1132. DOI: 10.1038/leu.2015.36.
- [20] Aziz Z, Iqbal J, Aaqib M, et al. Assessment of quality of life with imatinib mesylate as first-line treatment in chronic phase-chronic myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(6): 1017-1023. DOI: 10.3109/10428194.2011.560310.
- [21] 于露, 汪海波, 江倩. 中国慢性髓性白血病慢性期患者报告的酪氨酸激酶抑制相关不良反应及其对日常生活的影响研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11): 929-935. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.001.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:王叶青)

## 异基因造血干细胞移植后合并诺卡菌感染二例 报告并文献复习

宋红转<sup>1,2</sup> 高磊<sup>1</sup> 徐丽丽<sup>1</sup> 王桃<sup>1</sup> 倪雄<sup>1</sup> 杨建民<sup>1</sup><sup>1</sup>海军军医大学第一附属医院、上海长海医院血液科 200433; <sup>2</sup>海宁市人民医院综合内科 314400

基金项目:国家自然科学基金(81770209、81771779);上海市卫生和计划生育委员会科研基金(201740177)

通信作者:高磊, Email: gaosanshi@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.012

### **Nocardia infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: two cases report and literature review**

Song Hongzhan<sup>1,2</sup>, Gao Lei<sup>1</sup>, Xu Lili<sup>1</sup>, Wang Tao<sup>1</sup>, Ni Xiong<sup>1</sup>, Yang Jianmin<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Hematology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China;<sup>2</sup> Department of General Medicine, Haining People's Hospital, Haining 314400, China

Corresponding author: Gao Lei, Email: gaosanshi@126.com

诺卡菌是机会性感染致病菌,多发生于免疫缺陷的患者。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者因预处理及接受

移植抗宿主病(GVHD)防治等治疗,免疫力较为低下,是发生诺卡菌感染的高危群体<sup>[1]</sup>。由于诺卡菌特殊的生长特性