

# 国产伊马替尼治疗慢性髓性白血病的血药浓度与疗效分析

游建华 陈娟 周励 杜圣红 卢虹颖 孙舒君 李军民 沈志祥

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科 200025

通信作者:周励,Email:lizhou999\_999@126.com

**【摘要】** 目的 评价我国慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者接受国产伊马替尼(商品名:格尼可)治疗后伊马替尼及其代谢物血浆谷浓度水平与疗效的关系。方法 以2012年10月11日至2013年5月8日入组编号为YMTN1.0临床研究的21例接受国产伊马替尼治疗的CML-CP患者为研究对象,评价其血浆药物谷浓度与疗效、年龄、体重、体表面积的关系。伊马替尼及其代谢物浓度检测采用高效液相色谱-串联质谱法。结果 ①伊马替尼及其代谢物血浆谷浓度分别为 $(1\ 185.07\pm 417.91)\mu\text{g/L}$ 和 $(251.53\pm 76.50)\mu\text{g/L}$ 。②伊马替尼及其代谢物血浆谷浓度与患者年龄、体重和体表面积均无明显相关性( $P$ 值均 $> 0.05$ )。③伊马替尼稳态血浆谷浓度高于 $1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 的患者其完全及主要分子学反应率显著高于未达 $1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 的患者(42%对0,  $P < 0.01$ )。结论 接受国产伊马替尼治疗的CML-CP患者中,伊马替尼及其代谢产物稳态血浆谷浓度存在较大个体差异,伊马替尼血浆谷浓度与患者获得分子学疗效有一定的相关性。

**【关键词】** 国产伊马替尼; 白血病,髓样,慢性; 血浆谷浓度

基金项目:国家自然科学基金(81570112)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.010

## Analysis of correlation between plasma trough level and response of generic imatinib in the treatment of Chinese patients with chronic myeloid leukemia

You Jianhua, Chen Juan, Zhou Li, Du Shenghong, Lu Hongying, Sun Shujun, Li Junmin, Shen Zhixiang  
Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhou Li, Email: lizhou999\_999@126.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the correlation between plasma trough level of generic imatinib and its metabolism and clinical outcomes in Chinese patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). **Methods** The 21 patients with CML-CP who enrolled in a clinical trial YMTN 1.0 from Oct 11<sup>th</sup>, 2012 to May 8<sup>th</sup>, 2013 and received generic imatinib were as study subjects. The correlation between steady plasma trough levels of imatinib and its metabolism with clinical response, age, weight and body surface area (BSA) were evaluated. **Results** ①The mean steady plasma trough level of generic imatinib and its metabolism was  $(1\ 185.07\pm 417.91)\ \mu\text{g/L}$  and  $(251.53\pm 76.50)\ \mu\text{g/L}$ , respectively. ②Age, weight and BSA has no significant effects on plasma trough level of generic imatinib and its metabolism ( $P > 0.05$ ). ③Patients with steady plasma trough level of generic imatinib more than  $1\ 000\ \mu\text{g/L}$  are possible to have higher major molecular response (MMR)/complete molecular response (CMR) rate than those below  $1\ 000\ \mu\text{g/L}$  (42% vs 0,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Plasma trough levels of generic imatinib varied in CML patients. The steady plasma trough levels of generic imatinib is maybe related to molecular response in CML patients.

**【Key words】** Imatinib; Leukemia, myeloid, chronic; Plasma trough level

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(81770161)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.010

慢性髓性白血病(CML)是一种造血干细胞恶性增殖性疾病,约占成人白血病的15%。尽管多项研究显示甲磺酸伊马替尼显著改善了CML患者

的预后<sup>[1-2]</sup>,但仍有相当一部分患者会发生耐药。耐药的机制主要包括药物血浆浓度降低、BCR-ABL基因突变、BCR-ABL基因过度扩增和表达、其他致

癌基因的信号转导途径的激活等<sup>[3-4]</sup>。近年来,文献报道伊马替尼血浆谷浓度与疗效有一定的相关性<sup>[5-7]</sup>。正大天晴药业集团股份有限公司生产的甲磺酸伊马替尼胶囊(商品名格尼可)是仿制药,其在健康受试者中的药代动力学参数与原研伊马替尼相似。已于2013年6月26日被中国药监局批准上市,用于CML的治疗。我们的前期研究已经显示,国产伊马替尼治疗CML慢性期(CP)患者疗效与原研伊马替尼相似<sup>[8]</sup>。为进一步评价国产伊马替尼在CML患者中的血浆谷浓度与疗效的关系,我们对接受国产伊马替尼治疗的CML患者的血浆药物谷浓度和疗效进行了监测和分析。

### 病例与方法

1. 病例来源:2012年10月11日至2013年5月8日入组编号为YMTN1.0临床研究(登记号码:NCT01795716)的21例初发CML-CP患者。所有患者均接受国产伊马替尼(商品名格尼可正大天晴药业集团股份有限公司产品)治疗,同时监测伊马替尼及其代谢物的血浆谷浓度,观察疗效和安全性。患者年龄均>16岁,WHO行为状态评分 $\leq 2$ ;肝肾和心肺功能正常;入组前除羟基脲外未接受过针对CML的系统治疗。所有患者均经骨髓细胞形态学、染色体和融合基因检测确诊为CML。根据WHO的诊断标准进行分期<sup>[9]</sup>。所有患者均接受国产伊马替尼400 mg/d、口服、每日1次治疗。国产伊马替尼由正大天晴药业集团股份有限公司无偿提供。随访截止时间为2019年3月1日。

本研究为前瞻性、单臂、开放的临床研究。所有患者均已签署知情同意书,自愿加入临床研究。整个研究遵循赫尔辛基宣言,研究方案经上海瑞金医院伦理委员会批准。

2. 疗效评价:疗效评价根据ELN2009版本<sup>[10]</sup>:完全细胞遗传学反应(CCyR)定义为Ph<sup>+</sup>中期分裂象为0;通过实时定量聚合酶链反应(RQ-PCR)测定BCR-ABL转录水平评估患者分子学反应。主要分子学反应(MMR):BCR-ABL/ABL水平与实验室基线值相比下降 $\geq 3$ 个数量级,实验室基线值为30例初发未治疗CML-CP患者在诊断时的BCR-ABL/ABL转录水平的中位值。完全分子学反应(CMR):在两次连续血液标本中通过RQ-PCR检测不到BCR-ABL mRNA转录本,内参ABL拷贝数至少 $\geq 10^5$ 。3个月BCR-ABL $\leq 10\%$ 以及6个月BCR-ABL $\leq 1\%$ 均为与实验室基线值相比得出的结果。

3. 血药浓度检测:患者检测前连续规律服药,检测服药第29天及3、6、9、12个月5个时间点的伊马替尼及其代谢物(CGP74588)稳态血浆谷浓度。检测前1天服药后22~24 h采血,取肘前静脉血2 ml,肝素抗凝,2 000 r/min离心10 min(离心机半径7 cm),取上清液,-20℃保存。所有标本均在中国药科大学采用高效液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)进行伊马替尼及其代谢物(CGP74588)浓度检测,检测范围为2~10 000  $\mu\text{g/L}$ 。

本研究中,血浆谷浓度在每个检测时间点指21例患者检测得到的血浆谷浓度的均值 $\pm$ 标准差,在每例患者是指该患者5个检测时间点血浆谷浓度的均值 $\pm$ 标准差。服药第29天、3个月、6个月21例患者的血样均送检,后由于有患者退组,9个月时送检20例,12个月时送检19例。在送检的患者中,第29天、3个月、6个月、9个月、12个月分别有2、0、2、1和2例患者在连续服药过程中有停药情况。

4. 统计学处理:采用SPSS 13.0统计软件进行分析,两组均数比较采用 $t$ 检验,率的比较采用Fisher确切概率法。相关分析采用Pearson相关分析或Spearman相关分析。

### 结 果

1. 患者一般资料:共有21例CML-CP患者接受国产伊马替尼治疗并在规定时间内接受血药浓度检测,其中男13例(62%),女8例(38%)。受检者中位年龄33(17~59)岁,中位身高167(153~178) cm,中位体重63(45~86) kg,中位体表面积1.76(1.44~2.10) $\text{m}^2$ 。

2. 伊马替尼及其代谢物血浆谷浓度:21例患者服药第29天、3个月、6个月、9个月、12个月的伊马替尼及其代谢物(CGP74588)血浆谷浓度见表1。伊马替尼及其代谢产物总体平均浓度为(1 100.28 $\pm$ 425.90)(525.32~1 935.01)  $\mu\text{g/L}$ 和(238.73 $\pm$ 82.95)(59.66~357.96)  $\mu\text{g/L}$ ,排除停药患者影响则分别为(1 185.07 $\pm$ 417.91)(590.72~1 935.01)  $\mu\text{g/L}$ 和(251.53 $\pm$ 76.50)(106.21~357.96)  $\mu\text{g/L}$ 。从表1可见,不同患者在同一检测时间点伊马替尼血浆谷浓度个体差异大。服药第3、6、9、12个月时的21例患者平均血浆谷浓度相似,第29天平均血浆谷浓度略低于其他检测时间点,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

3. 伊马替尼及其代谢物血浆谷浓度与基线年龄、体重、体表面积的关系:伊马替尼稳态血浆谷浓

度与患者基线年龄、体重和体表面积均无相关性( $r^2$ 值分别为0.138、0.155、0.174,  $P > 0.05$ ),伊马替尼代谢物(CGP74588)稳态血浆谷浓度与患者年龄、体重、体表面积也无明显相关性( $r^2$ 值分别为0.130、0.045、0.037,  $P > 0.05$ )。

4. 伊马替尼血浆谷浓度与疗效的关系:21例患者在3个月时9例达CCyR,12个月时15例达CCyR,5例达MMR/CMR,随服药时间延长,CCyR及MMR/CMR率升高(表2)。12个月时可评估疗效的患者20例,获MMR/CMR的5例患者伊马替尼血浆谷浓度明显高于未获MMR/CMR的15例患者[(1 403.29±268.85)  $\mu\text{g/L}$ 对(1 008.94±444.27)  $\mu\text{g/L}$ ],但两组比较差异无统计学意义( $t = 1.854$ ,  $P = 0.081$ )。进一步分析发现,12例平均血浆谷浓度 $\geq 1 000 \mu\text{g/L}$ 的患者中,治疗12个月时,有5例(42%)患者达到MMR/CMR,而血浆谷浓度 $< 1 000 \mu\text{g/L}$ 的8例患者无一例获得MMR/CMR( $P < 0.01$ )。12个月时获CCyR患者的伊马替尼血浆谷浓度明显高于未获CCyR患者[(1 194.05±443.98)  $\mu\text{g/L}$ 对(847.97±326.64)  $\mu\text{g/L}$ ],但两组比较差异无统计学意义( $t = 1.593$ ,  $P = 0.446$ )。血浆谷浓度 $\geq 1 000 \mu\text{g/L}$ 的患者12个月时达CCyR率为83%(10例),高于血浆谷浓度 $< 1 000 \mu\text{g/L}$ 的患者(5例,63%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

本研究结果显示,服用国产伊马替尼患者伊马替尼及其代谢产物(CGP74588)总体平均血浆谷浓度分别为(1 185.07±417.91)(590.72~1 935.01)  $\mu\text{g/L}$ 和(251.53±76.50)(106.21~357.96)  $\mu\text{g/L}$ ,提示患者

表2 国产伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期患者疗效与时间的关系[例(%)]

疗效指标	不同时间疗效			
	3个月	6个月	9个月	12个月
CCyR	9(43)	14(67)	15(75)	15(75)
MMR/CMR	2(10)	2(10)	4(20)	5(25)

注:CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;CMR:完全分子学反应。3、6个月时有21例患者进行了疗效评估,9、12个月时有20例患者进行了疗效评估

平均血浆谷浓度存在较大的个体差异。这可能与参与药物体内的代谢酶如肝脏细胞色素P450酶(CYP3A4等)的表达及活性差异有关<sup>[11-12]</sup>,胃肠道对药物的吸收、伊马替尼与血浆蛋白(AGP)的结合、药物的外排与内转以及患者的依从性均存在个体差异,也是造成伊马替尼血药浓度个体差异的可能原因<sup>[12]</sup>。既往我们对全国接受原研伊马替尼治疗CML患者的血浆药物谷浓度检测结果显示,原研伊马替尼中位血浆谷浓度为1 271  $\mu\text{g/L}$ ,与国产伊马替尼相似,且原研伊马替尼血浆谷浓度也存在较大个体差异(109~4 329  $\mu\text{g/L}$ )<sup>[13]</sup>。原研伊马替尼血浆谷浓度与患者基线年龄、性别、身高、体重、体表面积均无明显相关性,这些结果与文献报道的原研伊马替尼所表现的特征相似<sup>[5-7,11-12]</sup>。

我们的研究结果已经显示,国产伊马替尼治疗CML-CP患者疗效与原研伊马替尼相似<sup>[8]</sup>。进一步地,本研究发现,国产伊马替尼血浆谷浓度 $\geq 1 000 \mu\text{g/L}$ 的患者获得MMR/CMR率显著高于未达1000  $\mu\text{g/L}$ 患者(42%对0,  $P < 0.05$ ),提示较高的国产伊马替尼血浆谷浓度可能与患者获得较好分子学疗效有关。与我们的研究结果相似,Picard等<sup>[5]</sup>的研究结果

表1 21例服用国产伊马替尼的慢性髓性白血病慢性期患者中伊马替尼及其代谢产物血浆谷浓度[ $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ (范围)]

检测时间点	伊马替尼浓度	排除停药影响后伊马替尼浓度	伊马替尼代谢物浓度	排除停药影响后伊马替尼代谢物浓度
第29天	898.60±566.17 (0.30~1 788.00)	993.10±507.16 (111.00~1 788.00)	193.40±118.99 (7.90~482.70)	212.70±107.81 (111.00~482.70)
第3个月	1 209.70±453.59 (409.40~2 170.6)	1 209.70±453.59 (409.40~2 170.6)	248.30±81.73 (105.80~398.50)	248.30±81.73 (105.80~398.50)
第6个月	1 032.70±587.23 (0~2 348.50)	1 141.40±502.17 (398.40~2 348.5)	218.20±111.10 (0~427.80)	240.90±89.24 (125.00~427.80)
第9个月	1 139.00±630.80 (0~2 809.40)	1 199.00±586.63 (533.60~2 809.40)	254.70±122.20 (0~488.40)	268.10±109.41 (92.80~488.40)
第12个月	1 200.80±647.44 (0~2 364.20)	1 342.08±519.74 (526.00~2 364.20)	278.02±128.67 (0~417.20)	310.13±90.62 (106.00~417.20)

注:第29天、3个月、6个月21例患者血样均送检,9个月时送检20例,12个月时送检19例。第29天及3、6、9、12个月分别有2、0、2、1和2例患者有停药情况

提示,在CML慢性期患者中接受标准剂量伊马替尼治疗至少12个月患者的伊马替尼血浆稳态谷浓度水平与患者获得的细胞遗传学和分子遗传学疗效有关,并提出血浆谷浓度1 002  $\mu\text{g/L}$ 为获得MMR的有效血浆浓度界值。Awidi等<sup>[6]</sup>也得出了相似的结论,但该项报道中患者服用伊马替尼的血浆谷浓度明显高于其他报道的结果,伊马替尼血浆谷浓度需维持在2 158  $\mu\text{g/L}$ 才有助于获得MMR。近期, Malhotra等<sup>[7]</sup>比较了原研伊马替尼与印度仿制药伊马替尼在CML患者中的血浆谷浓度水平,发现印度仿制药伊马替尼与原研伊马替尼血浆谷浓度相似,且维持血浆谷浓度高于998  $\mu\text{g/L}$ ,无论服用原研伊马替尼和仿制伊马替尼,均有助于患者获得MMR。IRIS研究也显示,伊马替尼血药浓度与患者获得MMR和CCyR有关<sup>[6]</sup>。然而,尽管我们的研究中,国产伊马替尼血浆谷浓度 $\geq 1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 的患者12个月时CCyR率明显高于那些低于1 000  $\mu\text{g/L}$ 的患者,但差异无统计学意义(83%对63%, $P > 0.05$ )。另外,我们比较了12个月获得MMR/CMR与未获MMR/CMR患者的血药浓度,可以看出获得MMR/CMR的患者平均血药浓度高于未获上述疗效者,但差异无统计学意义[(1 403.29 $\pm$ 268.85)  $\mu\text{g/L}$ 对(1 008.94 $\pm$ 444.27)  $\mu\text{g/L}$ , $P > 0.05$ ]。同样,12个月时获CCyR的患者与未获CCyR患者血药浓度也无明显差异[(1 194.05 $\pm$ 443.98)  $\mu\text{g/L}$ 对(837.97 $\pm$ 326.64)  $\mu\text{g/L}$ , $P > 0.05$ ]。我们既往对中国CML服用原研伊马替尼患者的血药浓度的分析也提示,血药浓度与患者获得CCyR无明显相关性。这可能与总体血药浓度水平高于国外有关。另外,也可能与病例数较少有关。当然,Forrest等<sup>[14]</sup>报道伊马替尼血浆谷浓度与治疗1年时获得的CCyR或MMR也无明显相关性,但接受更长时间伊马替尼治疗的患者获得MMR的可能性增高,提示随着治疗时间的延长,累积的细胞遗传学及分子生物学的反应可能会出现明显的差别。

此外,本研究结果显示,患者服药第29天、3个月、6个月、9个月、12个月的血药浓度均无明显差异,提示患者达到稳态血浆谷浓度之后,任意检测时间点的血浆谷浓度均可反映患者的稳态血浆谷浓度,连续规律服药有助于维持稳定的药物血浆谷浓度。

#### 参考文献

[1] Deninger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up sus-

tained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic-phase (CML-CP) treated with imatinib [J]. Blood (ASH annual meeting abstract), 2009, 114:462.

- [2] Berger U, Engelich G, Reiter A, et al. Imatinib and beyond--the new CML study IV. A randomized controlled comparison of imatinib vs imatinib/interferon-alpha vs imatinib/low-dose AraC vs imatinib after interferon-alpha failure in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia [J]. Ann Hematol, 2004, 83(4):258-264. DOI: 10.1007/s00277-003-0807-x.
- [3] Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance [J]. Leukemia, 2004, 18 (8): 1321- 1331. DOI: 10.1038/sj.leu.2403426.
- [4] Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia [J]. Lancet Oncol, 2007, 8 (11): 1018-1029. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70342-X.
- [5] Picard S, Titier K, Etienne G, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia [J]. Blood, 2007, 109(8):3496-3499. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036012.
- [6] Awidi A, Ayed AO, Bsoul N, et al. Relationship of serum imatinib trough level and response in CML patients: long term follow-up [J]. Leuk Res, 2010, 34 (12):1573- 1575. DOI: 10.1016/j.leukres.2010.07.014.
- [7] Malhotra H, Sharma P, Bhargava S, et al. Correlation of plasma trough levels of imatinib with molecular response in patients with chronic myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55 (11):2614-2619. DOI: 10.3109/10428194.2014.885515.
- [8] 陈娟, 周励, 杜圣红, 等. 国产伊马替尼治疗初发慢性髓性白血病的疗效与安全性观察 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3): 235-237. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.013.
- [9] Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 1999, 340: 1330-1340.
- [10] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (35):6041-6051. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
- [11] Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib [J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44 (9):879- 894. DOI: 10.2165/00003088-200544090-00001.
- [12] 周励, 沈志祥. 伊马替尼治疗慢性髓系白血病的血药浓度研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(1):69-70. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.01.019.
- [13] 周励, 孟凡义, 金洁, 等. 我国慢性髓系白血病患者服用伊马替尼血药浓度的初步分析 [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(3): 183-186. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.006.
- [14] Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels [J]. Leuk Res, 2009, 33 (2): 271- 275. DOI: 10.1016/j.leukres.2008.07.015.

(收稿日期:2019-04-02)

(本文编辑:王叶青)