

# 结合人口学特征比较国产和原研伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期患者的有效性和安全性

窦雪琳 于露 秦亚溱 石红霞 赖悦云 侯悦 黄晓军 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

**【摘要】** 目的 比较国产和原研伊马替尼一线治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)患者的有效性和安全性;探索服用原研伊马替尼获得完全细胞遗传学反应(CCyR)后转换为国产伊马替尼的患者疾病的稳定性和不良反应的变化。**方法** ①一线治疗组:回顾性收集和分析2013年10月至2018年8月期间,接受国产仿制伊马替尼(商品名昕维®)或进口原研伊马替尼(商品名格列卫®)作为一线治疗并定期随访、监测的CML-CP连续病例。②转换组:回顾性收集和分析2006年12月至2016年9月期间,接受原研伊马替尼至少获得CCyR后转换为国产仿制伊马替尼治疗的CML-CP连续病例。**结果** ①一线治疗组:共409例(国产伊马替尼201例,原研伊马替尼208例)患者入组,中位年龄42(18~83)岁。国产和原研组患者人口学特征差异具有统计学意义:国产伊马替尼组患者中受教育水平更低( $P < 0.001$ )、离异或丧偶者比例更高( $P = 0.004$ )、农村户籍者比例更高( $P < 0.001$ )。两组年龄、性别、Sokal危险度评分、WBC和HGB水平的差异无统计学意义。中位随访25(3~62)个月,国产伊马替尼组和原研伊马替尼组的3年CCyR、主要分子学反应(MMR)、分子学反应4.0(MR4.0)和分子学反应4.5(MR4.5)的累积获得率差异均无统计学意义(97.5%对94.5%, $P = 0.592$ ;84.3%对93.1%, $P = 0.208$ ;42.7%对41.7%, $P = 0.277$ ;25.4%对33.0%, $P = 0.306$ ),3年无失败生存(FFS)率、无进展生存(PFS)率和总生存(OS)率差异亦无统计学意义(76.7%对81.0%, $P = 0.448$ ;91.8%对96.3%, $P = 0.325$ ;95.8%对98.5%, $P = 0.167$ )。多因素分析显示,TKI类型不影响患者的治疗反应(CCyR、MMR、MR4.0和MR4.5累积获得率)及结局(FFS、PFS和OS)。两组不良反应发生率也相似。②转换组:共39例患者入组,中位年龄42(23~80)岁,于原研伊马替尼中位治疗38(8~114)个月后换为国产伊马替尼,换药后中位随访39(6~63)个月,23例(58.9%)患者分子学反应维持原来水平,12例(30.8%)分子学反应改善。新发药物不良反应均可耐受。**结论** 人口学特征影响CML-CP患者的用药选择。在规范的监测和管理下,国产与原研伊马替尼一线治疗CML-CP患者的有效性和安全性相当。对于接受原研伊马替尼后获得稳定治疗反应的患者,可有效、安全地转换为国产伊马替尼。

**【关键词】** 白血病,髓性,慢性; 伊马替尼; 治疗结果

**基金项目:**国家自然科学基金(81770161)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.008

## Comparison of the efficacy and safety of Chinese generic imatinib and branded imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in consideration of demographic characteristics

Dou Xuelin, Yu Lu, Qin Yazhen, Shi Hongxia, Lai Yueyun, Hou Yue, Huang Xiaojun, Jiang Qian

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

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

**【Abstract】 Objectives** To compare the efficacy and safety of Chinese generic imatinib with branded imatinib as frontline therapy in adults with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) (Frontline group), and to explore the efficacy and safety of Chinese generic imatinib in CML-CP patients switching from branded imatinib (Switching group). **Methods** Frontline group: Data of adults with newly diagnosed CML-CP receiving Chinese generic imatinib (Xinwei®) or branded imatinib (Glivec®) between October 2013 and August 2018 were retrospectively collected and analyzed. Switching group: Data of adults diagnosed with CML-CP who received branded imatinib and then switched to Chinese generic imatinib after achieving at least complete cytogenetic response (CCyR) were

retrospectively collected and analyzed. **Results** Frontline group: In total, 409 adult patients receiving Chinese generic imatinib ( $n=201$ ) or Glivec ( $n=208$ ) were included in this study. Median age was 42 years (range, 18–83 years). Comparison of baseline showed significant difference on demographic characteristics among two cohorts: lower education level ( $P<0.001$ ), and divorced or widowed status ( $P=0.004$ ) and rural household registration ( $P<0.001$ ) were more common in the generic imatinib cohort than those in the Glivec cohort. There was no significant difference on age, gender, Sokal risk score, WBC and HGB between the 2 cohorts. With a median follow-up of 25 months (range, 3–62 months), there was no significant difference on the 3-year cumulative incidence of achieving CCyR (97.5% vs 94.5%,  $P=0.592$ ), major molecular response (MMR) (84.3% vs 93.1%,  $P=0.208$ ), molecular response<sup>40</sup> (MR<sup>40</sup>) (42.7% vs 41.7%,  $P=0.277$ ), molecular response<sup>45</sup> (MR<sup>45</sup>) (25.4% vs 33.0%,  $P=0.306$ ) as well as the 3-year probabilities of failure free survival (FFS) (76.7% vs 81.0%,  $P=0.448$ ), progression free survival (PFS) (91.8% vs 96.3%,  $P=0.325$ ) and overall survival (OS) (95.8% vs 98.5%,  $P=0.167$ ) between the generic and branded imatinib cohorts. Multivariate analysis showed the type of imatinib was not associated with treatment responses and outcomes. The incidences of adverse effects were comparable in the 2 cohorts. Switching group: In total, 39 patients switching from branded imatinib to Chinese generic imatinib after achieving at least CCyR were included in this study. Median age was 42 years (range, 23–80 years). With a median follow-up of 39 months (range, 6–63 months), molecular responses were maintained in 23 (58.9%) patients and improved in 12 (39.8%) patients. Adverse effects were tolerable. **Conclusion** Demographic characteristics might influence the choice of the type of TKI used in CML-CP patients. There was a comparable efficacy and safety between the Chinese generic imatinib and the branded imatinib in adults with newly diagnosed CML-CP under standard management and closely monitoring. Patients could safely switch from the branded imatinib to the Chinese generic imatinib.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, chronic; Imatinib; Treatment outcome

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.11.008

目前,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼是慢性髓性白血病(CML)慢性期(CP)患者的一线治疗选择之一,其有效性和安全性已得到了广泛认可。大多数患者需要长期服用TKI。随着原研伊马替尼化合物专利过期,国内外数种仿制伊马替尼陆续上市,为CML患者提供了一种更为经济的选择。国际上对其疗效多有报道,结论尚不统一<sup>[1-3]</sup>。近年在国外,人口学和社会经济学等因素对肿瘤治疗和预后的影响已得到了普遍认识<sup>[4-7]</sup>。自2013年国产伊马替尼上市后,尽管有报道比较了国产仿制品与原研伊马替尼的有效性和安全性,但缺乏临床或疾病特征以外的因素对CML患者药物选择和治疗结果影响的研究数据。本研究结合人口学和临床因素,分析国产仿制伊马替尼和进口原研伊马替尼一线治疗CML-CP患者(一线治疗组)的有效性和安全性,以及进口原研伊马替尼转换为国产仿制伊马替尼(转换组)的有效性和安全性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 一线治疗组:收集2013年10月至2018年8月期间,在北京大学人民医院确诊CML-CP、年龄 $\geq$

18岁、转录本类型为e13a2或e14a2,并在确诊后6个月内接受国产伊马替尼(商品名昕维®,江苏豪森药业集团有限公司产品)或原研伊马替尼(商品名格列卫®,瑞士诺华公司产品)(起始剂量均为400 mg/d)作为一线治疗的连续病例数据。

2. 转换组:收集2006年12月至2016年9月期间,在北京大学人民医院确诊CML-CP、年龄 $\geq$ 18岁、接受原研伊马替尼(起始剂量为400 mg/d),在至少获得完全细胞遗传学反应(CCyR)后转换为国产伊马替尼(商品名昕维®,江苏豪森药业集团有限公司产品)治疗的连续病例数据。

### 二、研究方法

本研究为单中心、回顾性研究。根据2013年欧洲白血病网(ELN)推荐<sup>[8]</sup>、《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)》<sup>[9]</sup>、《中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版)》<sup>[10]</sup>进行疾病诊断、分期和监测。

1. 一线治疗组:自开始服用TKI后,每1~2周进行外周血细胞计数和分类检测,获得完全血液学反应(CHR)后可每3个月监测1次;每3~6个月采用G显带法进行骨髓细胞遗传学检查,直至获得CCyR,此后每3~6个月采用实时定量聚合酶链反

应(RQ-PCR)法进行外周血BCR-ABL转录本水平分析。

2. 转换组:服用原研伊马替尼的患者获得CCyR后,每3~6个月采用RQ-PCR法进行外周血BCR-ABL转录本水平分析。

RQ-PCR法以ABL作为内参基因,ABL拷贝数>32 000。采用我所实验室经验验证后的转化系数0.65,将原始BCR-ABL转化为国际标准化BCR-ABL(BCR-ABL<sup>IS</sup>)<sup>[11]</sup>。

### 三、评估指标

根据2013年ELN推荐<sup>[8]</sup>和《中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)》<sup>[9]</sup>中的定义,评估细胞遗传学和分子学反应、TKI治疗反应和治疗结局。

1. 细胞遗传学和分子学反应:①CCyR:采用显带法检测骨髓标本Ph染色体,Ph<sup>+</sup>细胞为0;②主要分子学反应(MMR):RQ-PCR检测BCR-ABL转录本≤0.1%;③分子学反应4.0(MR4.0):RQ-PCR检测BCR-ABL转录本≤0.01%;④分子学反应4.5(MR4.5):RQ-PCR检测BCR-ABL转录本≤0.0032%。

2. TKI治疗反应:参见2013年ELN推荐中TKI作为一线治疗CML的疗效评估<sup>[8]</sup>。

3. 治疗结局:①无失败生存(FFS)时间:从开始TKI治疗直至出现治疗失败的时间;②无进展生存(PFS)时间:从开始TKI治疗直至进展到加速期/急变期、接受骨髓移植、疾病进展所致的死亡或未次随访的时间;③总生存(OS)时间:从开始TKI治疗直至接受骨髓移植、任意原因所致的死亡或未次随访的时间。

4. 不良反应:根据美国国家癌症研究所/美国国立卫生研究院(NCI/NIH)常见不良反应事件评价标准(CTCAE v4.03)对TKI相关不良反应进行分级。

### 四、随访

采用电话或查阅病例的方式进行随访。随访截止时间为2019年3月。

### 五、统计学处理

对患者人口学特征和疾病特征采用描述性统计分析,组间比较时,分类变量采用 $\chi^2$ 检验,连续变量采用Mann-Whitney *U*检验。对于治疗反应(包括CCyR、MMR、MR4.0和MR4.5)时间和治疗结局(包括FFS、PFS和OS)采用Kaplan-Meier生存曲线进行描述并采用Log-rank检验进行组间比较。将单因素分析 $P < 0.2$ 的变量、人口学特征和TKI类型代入Cox回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有

统计学意义。所有统计学分析均采用SPSS 22.0软件进行。

## 结 果

### 一、一线治疗组

1. 患者特征:共收集409例接受国产伊马替尼(201例)或原研伊马替尼(208例)作为一线治疗的成人CML-CP患者的资料。患者的中位年龄为42(18~83)岁。比较两组患者诊断时的年龄、性别、受教育水平、婚姻状态、户籍、Sokal危险度评分、WBC、HGB显示:国产伊马替尼组患者受教育水平更低( $P < 0.001$ )、离异或丧偶患者比例更高( $P = 0.004$ )、农村户籍患者比例更高( $P < 0.001$ )。而两组患者的年龄( $P = 0.706$ )、性别( $P = 0.124$ )、Sokal危险度评分( $P = 0.200$ )、WBC( $P = 0.275$ )和HGB水平( $P = 0.322$ )则差异无统计学意义(表1)。

截至末次随访日期,国产伊马替尼组中,25例(12.4%)患者因治疗失败换为二代TKI,7例(3.5%)因医保政策改变换为原研伊马替尼,2例(1.0%)接受异基因造血干细胞移植,2例(1.0%)进入临床试验,3例(1.5%)因不良反应短暂停药中,其余患者仍服用国产伊马替尼,服用剂量400 mg/d 121例(60.2%),300 mg/d 29例(14.4%),600或800 mg/d 4例(2.0%),<300 mg/d 11例(5.5%)。原研伊马替尼组中,27例(13.0%)患者因治疗失败换为二代TKI,7例(3.4%)因经济原因换为国产伊马替尼,3例(1.4%)接受异基因造血干细胞移植,2例(1.0%)进入临床试验,其余患者仍服用原研伊马替尼,服用剂量400 mg/d 112例(53.8%),300 mg/d 41例(19.7%),600或800 mg/d 4例(1.9%),<300 mg/d 12例(5.8%)。

### 2. 治疗反应和结局:

(1)治疗反应:中位随访25(3~62)个月,在国产伊马替尼组201例患者中,获得CCyR、MMR、MR4.0和MR4.5的患者分别为181、13、68和40例;在原研伊马替尼组208例患者中,获得CCyR、MMR、MR4.0和MR4.5的患者分别为181、151、78和50例。国产伊马替尼组和原研伊马替尼组的3年CCyR(97.5%对94.5%, $P = 0.592$ )、MMR(84.3%对93.1%, $P = 0.208$ )、MR4.0(42.7%对41.7%, $P = 0.277$ )和MR4.5(25.4%对33.0%, $P = 0.306$ )的累积获得率差异均无统计学意义。

分析人口学特征、Sokal危险分层、发病时WBC、HGB、TKI种类与获得治疗反应(CCyR、

表1 国产伊马替尼组和原研伊马替尼组患者临床特征比较

变量	国产伊马替尼组(201例)	原研伊马替尼组(208例)	$\chi^2$ 值/Z值	P值
年龄[岁, M(范围)]	42(18~75)	41(18~83)	-0.4	0.706
男性[例(%)]	129(64.2)	118(56.7)	2.4	0.124
受教育水平[例(%)]			29.3	<0.001
初中及以下	76(37.8)	34(16.3)		
高中	49(24.4)	46(22.1)		
大学及以上	76(37.8)	128(61.5)		
婚姻状态[例(%)]			10.8	0.004
未婚	35(17.4)	39(18.8)		
已婚	151(75.1)	167(80.3)		
离异或丧偶	15(7.5)	2(1.0)		
城镇户籍[例(%)]	118(58.7)	158(76.0)	13.9	<0.001
Sokal危险分层[例(%)]			4.6	0.200
低危	87(43.3)	111(53.4)		
中危	67(33.3)	57(27.4)		
高危	36(17.9)	28(13.5)		
未知	11(5.5)	12(5.8)		
WBC < 100×10 <sup>9</sup> /L[例(%)]	83(41.9)	99(47.8)	-1.8	0.275
HGB ≥ 120 g/L[例(%)]	101(43.2)	98(47.6)	-0.2	0.322

MMR、MR4.0和MR4.5)的相关性,单因素分析结果见表2,其中,城镇患者比农村患者获得CCyR(90.2%对85.0%, $P=0.068$ )及MMR(72.8%对63.2%, $P=0.063$ )比例有升高趋势。在多因素分析中,纳入人口学特征和TKI类型以及单因素分析中 $P<0.2$ 的因素进行分析,结果显示:女性是获得MMR和MR4.0的有利因素,Sokal分层中高危是获得CCyR和MMR的不利因素,WBC $\geq 100\times 10^9/L$ 是获得CCyR、MMR、MR4.0和MR4.5的不利因素,HGB < 120 g/L是获得MMR、MR4.0和MR4.5的不利因素,而人口学特征和TKI类型与治疗反应的获得均不相关(表3)。

(2)治疗失败、疾病进展和生存:中位随访25(3~62)个月,在国产伊马替尼组患者中,42例治疗失败,12例疾病进展,其中加速期和急变期各6例,5例死亡,其中4例死于疾病进展,1例死于心血管合并症(非CML相关)。在原研伊马替尼组患者中,37例治疗失败,6例进展为加速期,3例进展为急变期,3例死亡,死因均为疾病进展。国产伊马替尼组和原研伊马替尼组的3年FFS率(76.7%对81.0%, $P=0.448$ )、PFS率(91.8%对96.3%, $P=0.325$ )和OS率(95.8%对98.5%, $P=0.167$ )差异均无统计学意义。

分析人口学特征、Sokal危险分层、发病时WBC、HGB、TKI种类与预后的关系,单因素分析结果见表2,其中,婚姻状态及户籍类型对3年FFS率

有影响趋势。多因素分析中,纳入人口学特征和TKI类型以及单因素分析中 $P<0.2$ 的因素进行分析,结果显示:女性、Sokal分层中高危和HGB < 120 g/L是影响患者FFS的不利因素,此外,Sokal分层中高危和HGB < 120 g/L是影响患者PFS的不利因素,未发现影响OS的因素,而人口学特征和TKI类型与预后无关(表3)。

3. 药物不良反应:在两组未曾换药、持续初始TKI治疗的患者(国产伊马替尼组167例,原研伊马替尼组168例)中分析不良反应。关于血液学不良反应,国产和原研伊马替尼组分别有5例(3.0%)和7例(4.2%)发生3级白细胞减少,未发生4级白细胞减少;分别有4例(2.4%)和5例(3.0%)发生3级血小板减少,1例(0.6%)服用国产伊马替尼患者发生了4级血小板减少,两组间差异无统计学意义。关于非血液学不良反应,国产和原研组患者水肿(54.6%对46.0%)、骨关节痛(28.5%对28.0%)、皮疹(23.3%对26.0%)、恶心(16.9%对17.0%)、肌肉痉挛(14.5%对3.5%)、腹泻(7.7%对10%)、发热(6.3%对13.0%)、肝功能异常(2.4%对2.0%)的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 二、转换组

1. 患者特征:共收集39例接受进口原研伊马替尼治疗并转换为国产伊马替尼的成人CML-CP患者的资料。其中,38例患者在确诊CML4个月内开始服药,1例确诊后经干扰素治疗13个月后服用伊

表2 慢性髓性白血病慢性期患者特征和TKI种类对治疗反应及生存影响的单因素分析

变量	治疗反应								生存					
	CCyR		MMR		MR4.0		MR4.5		FFS		PFS		OS	
	例(%)	P值	例(%)	P值	例(%)	P值	例(%)	P值	例(%)	P值	例(%)	P值	例(%)	P值
年龄		0.798		0.490		0.423		0.411		0.754		0.773		0.400
≥42岁	185(86.8)		138(67.6)		71(34.8)		45(22.1)		40(19.6)		9(4.4)		5(2.5)	
<42岁	177(90.2)		147(71.7)		75(36.6)		45(22.0)		39(19.0)		11(5.4)		3(1.5)	
性别		0.293		0.019		0.067		0.572		0.130		0.391		0.599
男性	220(89.1)		162(65.6)		79(32.0)		51(20.6)		53(21.5)		10(4.0)		4(1.6)	
女性	142(87.7)		123(75.9)		67(41.4)		39(24.1)		26(16.0)		10(6.2)		4(2.5)	
教育水平		0.209		0.231		0.894		0.183		0.056		0.765		0.265
初中及以下	94(85.5)		74(67.3)		40(36.4)		19(17.3)		30(27.3)		7(6.4)		5(4.5)	
高中	85(89.5)		64(67.4)		31(32.6)		19(20.0)		16(16.8)		4(4.2)		1(1.1)	
大学及以上	183(89.7)		147(72.1)		75(36.8)		52(25.5)		33(16.2)		9(4.4)		4(2.0)	
婚姻状态		0.111		0.221		0.196		0.428		0.093		0.103		0.719
未婚	64(86.5)		46(62.2)		22(29.7)		13(17.6)		21(28.4)		7(9.5)		1(1.4)	
已婚	283(89.0)		226(71.1)		117(36.8)		73(23.0)		54(17.0)		13(4.1)		7(2.2)	
离异或丧偶	15(88.2)		13(76.5)		7(41.2)		4(23.5)		4(23.5)		0(0)		0(0)	
户籍		0.068		0.063		0.640		0.147		0.093		0.477		0.761
城镇	249(90.2)		201(72.8)		101(36.6)		67(24.3)		47(17.0)		12(4.3)		3(2.3)	
农村	113(85.0)		84(63.2)		45(33.8)		23(17.3)		32(21.1)		8(6.0)		5(1.8)	
Sokal危险分层		<0.001		<0.001		0.129		0.073		<0.001		0.002		0.034
低危	187(94.4)		155(78.3)		78(39.4)		51(25.8)		17(8.6)		5(2.5)		2(1.0)	
中危	105(84.7)		80(64.5)		44(35.5)		27(21.8)		29(23.4)		6(4.8)		1(0.8)	
高危	48(75.0)		36(56.3)		19(29.7)		9(14.1)		32(50.0)		9(14.1)		4(6.2)	
未知	22(95.7)		14(60.9)		5(21.7)		3(13.0)		1(4.3)		0(0)		1(4.3)	
WBC		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		0.008		0.189		0.266
≥100×10 <sup>9</sup> /L	191(86.0)		139(62.6)		63(28.4)		28(12.6)		25(13.7)		14(6.3)		2(1.1)	
<100×10 <sup>9</sup> /L	167(91.3)		144(78.7)		82(44.8)		61(33.3)		54(24.3)		6(3.3)		6(2.7)	
HGB		<0.001		<0.001		<0.001		<0.001		0.001		0.006		0.171
≥120 g/L	169(93.4)		147(81.2)		88(48.6)		61(33.7)		21(11.6)		2(1.1)		1(0.6)	
<120 g/L	188(84.3)		135(60.5)		57(25.6)		28(12.6)		58(26.0)		18(8.1)		7(3.1)	
TKI类型		0.592		0.208		0.277		0.306		0.448		0.325		0.414
国产	181(90.0)		134(66.7)		68(33.8)		40(19.9)		42(20.9)		12(6.0)		5(2.5)	
原研	181(87.0)		157(72.6)		78(37.5)		50(24.0)		37(17.8)		8(3.8)		3(1.4)	

注: TKI:酪氨酸激酶抑制剂;CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;MR4.0:分子学反应4.0;MR4.5:分子学反应4.5;FFS:无失败生存;PFS:无进展生存;OS:总生存

表3 与慢性髓性白血病慢性期患者治疗反应和生存相关的Cox多因素分析

变量	治疗反应								生存					
	CCyR		MMR		MR4.0		MR4.5		FFS		PFS		OS	
	HR	P值	HR	P值	HR	P值	HR	P值	HR	P值	HR	P值	HR	P值
女性			1.5	0.002	1.7	0.003			0.6	0.016				
Sokal危险分层		<0.001		0.002					<0.001		0.096			
低危(参考)														
中危	0.8	0.011	0.7	0.030					2.5	0.003	1.4	0.621		
高危	0.5	<0.001	0.5	<0.001					5.6	<0.001	3.6	0.023		
未知	0.7	0.174	0.7	0.274					0.4	0.431	-	0.982		
WBC≥100×10 <sup>9</sup> /L	0.7	0.002	0.6	<0.001	0.6	0.018	0.4	<0.001						
HGB < 120 g/L			0.6	0.001	0.4	<0.001	0.5	0.021	2.1	0.009	6.0	0.018	5.8	0.098

注: CCyR:完全细胞遗传学反应;MMR:主要分子学反应;MR4.0:分子学反应4.0;MR4.5:分子学反应4.5;FFS:无失败生存;PFS:无进展生存;OS:总生存

马替尼。39例患者中,中位年龄为42(23~80)岁,男性21例(53.8%),其中,18例(46.2%)为初中及以下受教育水平,2例(5.1%)为丧偶,均显著高于一线服用原研伊马替尼组(34/208,16.3%, $P < 0.001$ ; 2/208,1.0%, $P = 0.048$ ),而农村户籍比例相当(17.9%对24.0%, $P = 0.408$ ),Sokal危险度分层低危15例(38.5%),中危11例(28.2%),高危6例(15.4%),未知6例(15.4%)。

转换国产伊马替尼前,患者中位服用原研伊马替尼时间为38(8~114)个月,所有患者均至少获得CCyR,其中MR2者3例(8%),MMR者12例(31%),MR4者9例(23%),MR4.5者15例(38%)。转换药物前,24例患者服用伊马替尼400 mg/d,11例服用300 mg/d,4例服用200 mg/d。患者均转换为等剂量国产伊马替尼。

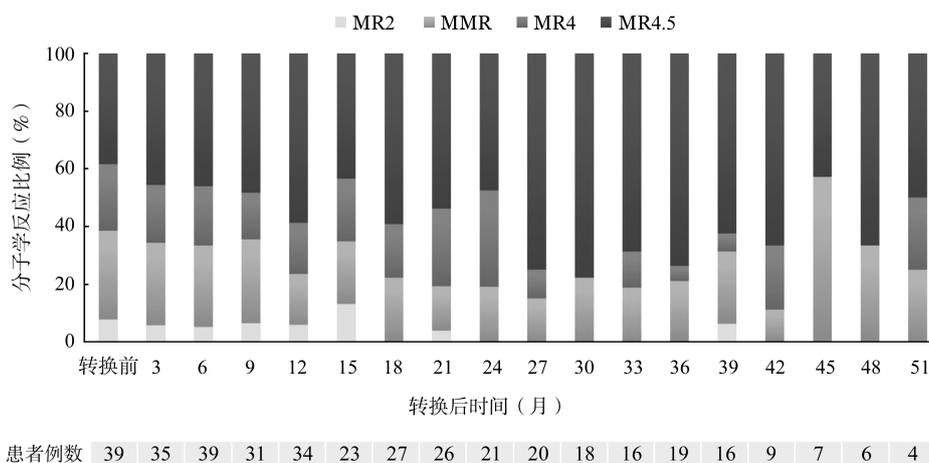
2. 分子学反应:转换药物后,中位随访39(6~63)个月,在各随访时间点,患者的分子学反应变化情况见图1。截至末次随访,MR2者1例(2.6%),MMR者9例(23.1%),MR4者5例(12.8%),MR4.5者24例(61.5%)。其中,23例(58.9%)患者分子学

反应维持于转换前水平,12例(30.8%)分子学反应改善,1例(2.6%)转换前处于MMR状态的患者丧失MMR。

3. 药物不良反应:转换药物后,所有患者无新发的血液学不良反应。关于非血液学不良反应,8例(20.5%)患者腹泻减轻,12例(31.0%)患者眼睑水肿减轻,6例(15.4%)患者新发乏力,4例(10.3%)新发肌肉抽搐,但均可耐受(图2)。

### 讨 论

本研究为国内较大规模的对比国产及原研伊马替尼在CML-CP患者一线治疗和原研伊马替尼转换为国产伊马替尼治疗有效性和安全性的回顾性研究,并在分析中纳入了人口学特征对患者药物选择及预后的影响。本研究结果显示,一线选择国产伊马替尼的患者受教育水平更低、离异或丧偶者比例更高、农村户籍比例更高。中位随访25(3~62)个月,两组患者的细胞遗传学和分子学反应获得率、治疗失败、疾病进展及生存率差异均无统计学意义,血液学和非血液学不良反应的发生率相



MR2:分子学反应2.0;MMR:主要分子学反应;MR4.0:分子学反应4.0;MR4.5:分子学反应4.5  
图1 服用原研伊马替尼慢性髓性白血病慢性期患者转换为国产伊马替尼后在随访各时间点的分子学反应

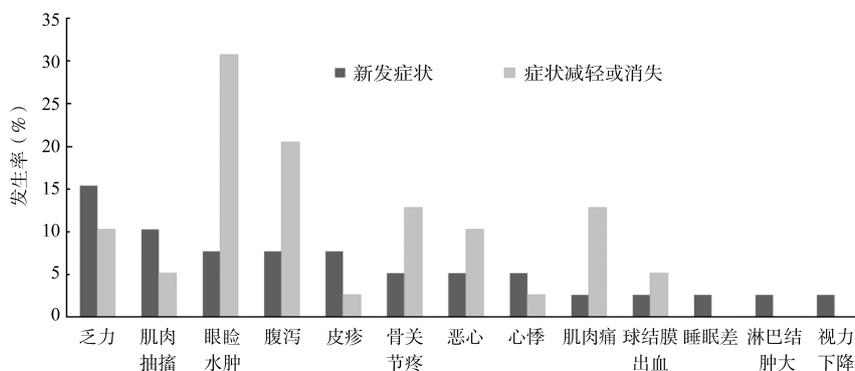


图2 服用原研伊马替尼慢性髓性白血病慢性期患者转换为国产伊马替尼后非血液学不良反应变化

似。对于一线采用原研伊马替尼、获得至少CCyR后转换为国产伊马替尼的患者,近60%分子学反应维持不变,约30%分子学反应改善,部分患者原有不良反应减轻,少数新发不良反应均可耐受。

伊马替尼是治疗CML的一线药物之一,尽管有效性和安全性高,但原研伊马替尼价格昂贵,长期用药带来的经济负担显著降低了CML患者的生活质量<sup>[12]</sup>。在原研药化合物专利过期后,使用价格更低的仿制药是当前更经济的临床治疗策略之一。但使用仿制药的基本前提应该是仿制药临床疗效、安全性均有保障。在原研伊马替尼化合物专利过期之前,来自国外的非法仿制药由于缺乏生物等效性评价等监管措施,药物质量良莠不齐,患者治疗效果无法保障<sup>[13-14]</sup>。自原研伊马替尼化合物专利过期以来,包括欧美和中国等在内世界各国开始陆续批准符合生物等效性标准的仿制药伊马替尼上市,并报道了有效性的初步结果<sup>[1,15]</sup>。2018年,Gemelli等<sup>[3]</sup>报道了来自意大利的多中心研究结果,入组109例由原研伊马替尼转换为仿制伊马替尼(包括四种仿制品)的患者,显示原研伊马替尼转换为仿制伊马替尼是有效、安全的。Bonifacio等<sup>[16]</sup>报道了294例由原研伊马替尼转换为仿制伊马替尼的CML-CP患者的研究结果,也认为该治疗策略安全有效,并节省了约300万欧元(合人民币2000多万元)。而Pagnano等<sup>[2]</sup>报道的纳入巴西、阿根廷、意大利多中心CML患者的研究,对比了445例采用仿制或原研伊马替尼作为一线治疗的CML-CP患者的治疗结果,发现仿制品伊马替尼的3个月治疗失败率显著高于原研伊马替尼,且2年的EFS、PFS和OS比例低于原研伊马替尼,而两组不良反应类似。但该研究中,两组患者的基线特征不一致:接受仿制伊马替尼的患者组更年轻,Sokal评分高危比例更高,诊断至开始应用TKI的时间更长,不典型转录本(b2a2)的比例更高,这些因素正是可能会影响治疗效果的重要因素。本研究中,我们比较了服用国产和进口伊马替尼作为一线治疗的初发CML-CP患者,尽管两组间受教育水平、户籍和婚姻状况存在显著差异,但基线疾病相关特征,尤其是性别、Sokal危险度、WBC和HGB差异无统计学意义,多因素分析显示,上述因素与治疗反应和预后相关,与既往研究的结论一致<sup>[17-18]</sup>,而其他人口学特征和TKI类型不影响治疗结局。转换组中,58.9%的患者分子学反应维持不变,30.8%分子学反应改善,也与意大利的报道(61%患者分子学反应维持,25%分子学反应

改善)相仿<sup>[3]</sup>。而且,转换组患者眼睑水肿、腹泻等不良反应改善,少数新发不良反应亦可耐受。故本研究结果提示,国产伊马替尼与原研药的有效性和安全性相当。

值得注意的是,在既往对比原研和仿制药的国内外研究中,较少提及患者的人口学特征,而这也是公认的影响包括CML在内肿瘤患者预后的因素,社会经济地位较低的癌症患者死亡率更高<sup>[7]</sup>。对于CML患者,Larfors等<sup>[6]</sup>分析了980例瑞典CML患者显示,低收入、低受教育程度、独居等因素和较短的生存期相关,患者的受教育水平和收入直接影响患者对于TKI种类的选择。Smith等<sup>[19]</sup>分析了英国血液肿瘤研究网络数据发现,当治疗免费时,CML治疗结果与临床试验相似,提示药物费用是影响患者疗效的重要因素,同时,该研究还推测,社会经济地位的不同,决定了患者的依从性,并更进一步导致穷困地区患者治疗结果较差。本研究在国产仿制品和原研伊马替尼市场可及的情况下,结合患者婚姻状况、受教育程度和户籍等人口学特征,分析患者的用药状况和治疗结局。结果显示,一线治疗组中,国产伊马替尼组患者受教育水平更低、离异或丧偶患者比例更高、农村户籍患者比例更高,在转换组中,高中以下受教育水平患者比例显著高于一线组中服用原研伊马替尼者的比例,而且丧偶比例也偏高。低受教育水平和农村户籍患者可能经济收入较低,而离异丧偶者可能缺乏家庭支持,这些均可导致患者药费支付能力低下,因而选择了更为经济的仿制品。我们在中国CML患者参与的横断面调研中发现,农村户籍患者的监测频率较低<sup>[20]</sup>。监测频率低下患者常常治疗依从性不佳,进而导致服用仿制品患者疗效降低。TKI治疗CML成功需具备三要素:药物、依从性和监测。本研究中,患者主要由于人口学特征相关的支付能力不同而选择了价格差异明显的不同药物,但在规律监测和严格管理下,服用仿制品与原研药的患者治疗结果和不良反应相当。

本研究存在以下缺陷:①非前瞻性研究。但在当前情况下,高水平的比较原研和仿制药物的前瞻性随机对照的研究难以开展。②未评估患者服药依从性。尽管我们对患者进行定期监测、严格随访,但本研究未收集服药依从性的数据,故无法判断服药依从性对研究结论的影响。③本研究为单中心数据,是CML患者在规范监测和严格管理下的结果,但在真实世界中,本研究的结论需要进一步

验证。

本研究结果显示,人口学特征会影响CML患者的用药选择。对于CML-CP患者一线治疗,在规范的疾病管理下,国产与原研伊马替尼的有效性和安全性相当。对于接受原研伊马替尼后获得稳定治疗反应的患者,可有效、安全地转换为国产伊马替尼。

#### 参考文献

- [1] de Lemos ML, Kyritsis V. Clinical efficacy of generic imatinib [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(1): 76-79. DOI: 10.1177/1078155214522143.
- [2] Pagnano KB, Fava C, Miranda EC, et al. Efficacy and safety of generic imatinib compared to glivec in chronic phase-chronic myeloid leukemia-a multicenter, observational study[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 46.
- [3] Gemelli M, Elena C, Maffioli M, et al. Effects of the switch to generic imatinib in a cohort of 109 Italian CML patients - the Gims Study[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 4266.
- [4] Quaglia A, Lillini R, Mamo C, et al. Socio-economic inequalities: a review of methodological issues and the relationships with cancer survival[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 85(3): 266-277. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.08.007.
- [5] Wong SL, Gu N, Banerjee M, et al. The impact of socioeconomic status on cancer care and survival[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 2696.
- [6] Larfors G, Sandin F, Richter J, et al. The impact of socio-economic factors on treatment choice and mortality in chronic myeloid leukaemia [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(4):398-406. DOI: 10.1111/ejh.12845.
- [7] Byers TE, Wolf HJ, Bauer KR, et al. The impact of socioeconomic status on survival after cancer in the United States : findings from the National Program of Cancer Registries Patterns of Care Study [J]. *Cancer*, 2008, 113(3):582-591. DOI: 10.1002/cncr.23567.
- [8] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013 [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 872- 884. DOI: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- [9] 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(2013年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(5):464-470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.05.021.
- [10] 中华医学会血液学分会实验诊断学组, 中国慢性髓性白血病联盟专家组. 中国慢性髓性白血病诊疗监测规范(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8):781-784. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.030.
- [11] Qin YZ, Jiang Q, Jiang H, et al. Which method better evaluates the molecular response in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients with imatinib treatment, BCR-ABL (IS) or log reduction from the baseline level? [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(9):1035-1040. DOI: 10.1016/j.leukres.2013.06.003.
- [12] 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.
- [13] Goubran HA. Failure of a non-authorized copy product to maintain response achieved with imatinib in a patient with chronic phase chronic myeloid leukemia: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2009, 3:7112. DOI: 10.1186/1752-1947-3-7112.
- [14] Mattar M. Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase [J]. *Int J Hematol*, 2010, 91(1):104-106. DOI: 10.1007/s12185-009-0431-1.
- [15] 石红霞, 秦亚涛, 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.
- [16] 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.
- [17] Sg OB, Jm G. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia [M]//Wiernik PH, Goldman JM, Dutcher JP, et al. *Neoplastic diseases of the blood*. 5th ed. New York: Springer, 2013: 45-62.
- [18] Bj D, Sj L. Chronic myelogenous leukemia [M]//DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [19] Smith AG, Painter D, Howell DA, et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(1):e004266. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004266.
- [20] Jiang Q, Gale RP. Molecular monitoring of tyrosine kinase inhibitor therapy of chronic myeloid leukemia in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(7):1549-1555. DOI: 10.1007/s00432-016-2158-8.

(收稿日期:2019-06-26)

(本文编辑:王叶青)