



**PILNE!**

Pan

Igor Radziewicz-Winnicki

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

*Szanowny Panie Ministrze*

Dotyczy: *opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków generycznych zawierających imatynib (dostępne w Polsce produkty lecznicze: Nibix, Telux, Meaxin, Leuzek, Leutipol, Kinacel, Imavec, Imatinib Zentiva, Imatinib Teva, Imatinib Teva Pharmaceuticals, Imatinib Polfa, Imatinib Medac, Imatinib Glenmark, Imatinib Generics, Imatinib Actavis, Imatinib Accord, Imatenil, Imakrebin, Egitinib) we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych pacjentów.*

W nawiązaniu do prośby Pana Ministra z dn. 07.05.2014 r. (pismo znak: MZ-PLA-460-18630-33/DJ/14) o zajęcie stanowiska w sprawie „potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków generycznych zawierających imatynib we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych pacjentów, uprzejmie informuję, iż mając na względzie restrykcyjne wymagania rejestracyjne dla leków generycznych, odnalezione i przeanalizowane piśmiennictwo naukowe oraz załączoną Opinię Rady Przejrzystości nr 126/2014 z dnia 12 maja 2014 r. [1] w przedmiocie sprawy, w mojej opinii nie ma dowodów naukowych wskazujących na niższą skuteczność i bezpieczeństwo generyków imatynibu względem leku oryginalnego. Tym samym leki te mogą być bezpiecznie stosowane we wskazaniach tożsamyh jak lek oryginalny.

### **Charakterystyka problemu- przewlekła białaczka szpikowa**

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. *chronic myeloid leukemia, CML*) jest chorobą nowotworową wywodzącą się z macierzystej komórki hematopoetycznej, charakteryzującej się obecnością specyficznej aberracji chromosomalnej t(9;22)(q34;q11) prowadzącej do powstania genu fuzyjnego *BCR-ABL* [2]. CML jest chorobą występującą rzadko, najczęściej jest rozpoznawana w fazie przewlekłej, a nieleczona w wyniku ewolucji klonalnej przechodzi z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego. Jest chorobą heterogenną w



odniesieniu do indywidualnego przebiegu klinicznego, ryzyka wystąpienia progresji do fazy blastycznej oraz odpowiedzi na stosowane leczenie [2].

Do końca lat 90. XX wieku allotransplantacja macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*), od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego, była podstawową metodą leczenia CML i nadal jest to jedyna udokumentowana metoda terapeutyczna, która pozwala na całkowite wyleczenie choroby, choć obarczona jest istotnym ryzykiem wystąpienia powikłań [2].

Efekt ten jest wynikiem wysokodawkowanej chemioterapii (lub skojarzonej radio- i chemioterapii) stosowanej w leczeniu przygotowawczym przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych oraz reakcji przeszczep przeciw białaczce (GVL, *graft versus leukemia*), za którą odpowiedzialne są limfocyty T dawcy [3]. Istotnym ograniczeniem dla allo-SCT jest brak dawcy zgodnego w antygenach układu HLA oraz wysoka toksyczność, obserwowana zwłaszcza u chorych w bardziej zaawansowanym wieku. Z tych powodów allo-SCT jest metodą leczenia możliwą do przeprowadzenia u mniej niż połowy chorych na przewlekłą białaczkę szpikową [4, 5].

Wprowadzenie w 2001 r. do terapii CML inhibitora kinazy tyrozynowej I generacji (*tyrosine-kinase inhibitor* – TKI) – imatinibu – zrewolucjonizowało leczenie CML i spowodowało znaczące zmniejszenie liczby wykonywanych z tego powodu allo-SCT [2]. W późniejszym czasie ukazało się wiele opracowań dokumentujących skuteczność inhibitorów kinaz II generacji – dasatinibu i nilotinibu, zarówno w leczeniu drugiej, jak i pierwszej linii [6, 7].

Jednocześnie, zgodnie z międzynarodowymi rekomendacjami niekwestionowanym standardem w pierwszej linii leczenia CML jest właśnie imatinib [8, 9]. Wytyczne ESMO z 2012 r. [10] umieściły obok imatinibu, do stosowania w I linii kolejne leki – nilotinib i dasatinib, podkreślając jednocześnie, że to imatinib pozostaje niezmiennie złotym standardem („*Imatinib was the first TKI to be used and is still the gold standard of first-line treatment worldwide*”).

Wyniki badania IRIS (opisanego poniżej) w sposób znaczący wpłynęły na metody leczenia CML, eliminując interferon  $\alpha$  z terapii pierwszej linii i powodując spadek liczby wykonywanych allo-SCT, notowanych w rejestrach EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) i IBMTR (*International Bone Marrow Transplant Registry*) [11].

Długa obecność na rynku i bezdyskusyjna, udokumentowana skuteczność leku podkreśla, iż stał się on przełomem we współczesnej hematologii. Rokowanie u pacjentów, u których wprawdzie nie doszło do całkowitego wyeliminowania komórek białaczkowych obciążonych genem *BCR/ABL* i chromosomem Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), ale osiągnęli większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), jest bardzo dobre i pozwala prognozować wieloletnie przeżycia wolne od progresji choroby [12].

### **Imatinib w leczeniu CML**

Imatinib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, silnie hamującym aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz [13]. Imatinib występuje w dwóch polimorficznych postaciach:  $\alpha$ -krystalicznej (generyki imatinibu) i  $\beta$ -krystalicznej (Glivec). Zgodnie z dostępnym piśmiennictwem, postać polimorficzna substancji czynnej nie ma wpływu na skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo leku.

Skuteczność imatinibum udokumentowano na podstawie wielośrodkowego badania z randomizacją IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*), do którego włączono 1106 chorych. W badaniu porównywano skuteczność leczenia INF-alfa w połączeniu z niską dawką cytarabiny (553 pacjentów) ze skutecznością terapii imatinibem w dawce 400 mg dziennie, u pacjentów we wczesnej (6 miesięcy od rozpoznania) fazie przewlekłej CML (553 pacjentów) [14, 15].

W badaniu tym wykazano, że leczenie za pomocą imatinibu pozwala na uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej (*complete hematological response, CHR*) u 96% oraz całkowitej remisji cytogenetycznej (*complete cytogenetical response, CCyR*) u 76% chorych. Całkowite przeżycie w analizowanej grupie pacjentów w ciągu 7 lat obserwacji wyniosło 86% [14, 16].

Po 42 miesiącach obserwacji wykazano, że spośród leczonych imatinibem 98% osiągnęło całkowitą odpowiedź hematologiczną (*ang. complete hematologic response, CHR*), 91% większą odpowiedź cytogenetyczną (*ang. major cytogenetic response, MCyR*), a 84% CCyR. Tylko u kilku procent pacjentów obserwowano całkowitą remisję na poziomie molekularnym. W grupie chorych leczonych INF+cytarabina odsetki remisji były istotnie niższe i wynosiły odpowiednio 55, 20 i 7,5%. Należy podkreślić, że z powodu złej tolerancji INF lub braku odpowiedzi na leczenie tylko u 4% badanych kontynuowano tą terapię, a pozostałe 96% chorych zostało przeniesionych do ramienia z imatinibem lub przerwało leczenie. Odsetek chorych leczonych imatinibem wolnych od progresji choroby (*progression free survival, PFS*) po 42 miesiącach obserwacji wynosił 84% [17].

Zgodnie z wynikami 8-letniej obserwacji [18], 304 pacjentów (55%) nadal otrzymywało imatynib. Wnioskowanie autorów wskazuje, iż oszacowany odsetek pacjentów z czasem przeżycia bez zdarzeń (m.in. śmierć, progresja choroby, utrata odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej) wynosi 81%, czasem przeżycia wolnym od progresji do fazy akceleracji i kryzy blastycznej - 92%. Szacowane 8-letnie przeżycie całkowite wynosi 85%. Wyniki te zostały potwierdzone w kolejnych raportach [8] i badaniach [17].

Należy jednak podkreślić fakt, iż imatinib stosowany w zaawansowanych fazach choroby jest znacznie mniej skuteczny, a uzyskiwane odpowiedzi na ogół trwają krótko. W fazie akceleracji choroby spośród 235 badanych, CHR obserwowano u około 40% pacjentów, a MCyR i CCyR odpowiednio u 22 i 16%. W kryzie blastycznej, w grupie 260 chorych uzyskano zaledwie 8% CHR i tylko u nielicznych obserwowano poprawę cytogenetyczną (badanie CSTI 0109 i 0102) [17].

Istotnym również faktem jest, iż próby odstawienia leku mogą powodować progresję molekularną i cytogenetyczną, stąd w celu utrzymania remisji wymagane jest stałe podawanie imatinibu. Przerwanie terapii, nawet po uzyskaniu całkowitej remisji molekularnej, zazwyczaj już po kilku miesiącach może prowadzić do nawrotu choroby [19-22]. Dostępne są wprawdzie doniesienia naukowe (Mahon 2010 [23]) wskazujące iż u części pacjentów z całkowitą remisją hematologiczną możliwe jest odstawienie leczenia z utrzymaniem uzyskanych wyników, niemniej jednak wymaga to dalszych badań klinicznych. Autorzy badania Mahon 2010 ocenili, że kryteria kwalifikujące do odstawienia imatynibu spełnia około 10% chorych na CML.

Mimo wysokiej skuteczności leczenia CML inhibitorem kinazy tyrozynowej może pojawić się rozwój oporności na imatinib (zarówno pierwotna, kiedy od początku nie uzyskuje się odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej jak i wtórna, związana z utratą wcześniej uzyskanej odpowiedzi)

Imatynib jest lekiem stosunkowo dobrze tolerowanym. Jednym z ważniejszych działań ubocznych imatinibu jest mielosupresja (zwłaszcza granulocytopenia i małopłytkowość), częściej obserwowana podczas leczenia chorych w fazie zaostżenia i przełomu blastycznego.

Do innych objawów ubocznych, występujących podczas leczenia imatinibem należą między innymi nudności, skurcze mięśni, retencja płynów i obrzęki, bóle kostno-stawowe, wysypki skórne, biegunka, wzrost aktywności transaminaz [5, 24-29] .

### **Terapie generyczne**

Zgodnie z definicją zawartą w art. 15 ust 8 Ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381 z późn. zm.) odpowiednikiem referencyjnego produktu leczniczego jest produkt leczniczy posiadający taki sam skład jakościowy i ilościowy substancji czynnych, taką samą postać farmaceutyczną, jak referencyjny produkt leczniczy, i którego biorównoważność wobec referencyjnego produktu leczniczego została potwierdzona odpowiednimi badaniami biodostępności. Definicja ta jest tożsama z unijną definicją generycznego produktu leczniczego zawartą w art. 10(2)(b) Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. L 311 z 28.11.2001).

Wykazanie biorównoważności (czyli wystąpienia w organizmie takiego samego stężenia substancji czynnej) było warunkiem koniecznym do dopuszczaniu produktów generycznych imatinibu do obrotu. Zgodnie z obowiązującą doktryną prawną brak jest możliwości aby w Polsce lub krajach Unii Europejskiej został dopuszczony do obrotu odpowiednik referencyjnego produktu leczniczego nie spełniający restrykcyjnych wymogów rejestracyjnych. Oznacza to, że wszystkie dostępne w Polsce leki generyczne imatinibu są równoważne pod względem bezpieczeństwa i skuteczności w stosunku do referencyjnego produktu leczniczego jakim jest Glivec (imatinib).

Różnice w zakresach wskazań rejestracyjnych dla dostępnych w UE oraz Polsce leków generycznych i leku referencyjnego wynikają wyłącznie z ograniczeń prawnych, które mają charakter formalny, tj. obowiązującym do 21.11.2017 r. okresem wyłączności rynkowej dla leku Glivec we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) w fazie przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia [30, 31].

### **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków generycznych zawierających imatynib**

Agencja Oceny Technologii Medycznych, w związku z prośbą Ministra Zdrowia (pismo z dn. 07.05.2014 r., znak: MZ-PLA-460-18630-33/DJ/14) o zajęcie stanowiska w sprawie „potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków generycznych zawierających imatynib”, przeprowadziła przeszukiwanie medycznych baz danych (PubMed, Embase, ProQuest, Web of Science, UptoDate) ukierunkowane na przegląd wszystkich dostępnych publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa generyków imatinibu. Wyszukiwanie przeprowadzono szeroko, nie zawężano do konkretnej populacji/subpopulacji, ani do efektów zdrowotnych, komparatora czy rodzaju badania. Uwzględniono słowa kluczowe: imatinib, imatinib mesylate, glivec, gleevec, generic, copy. Nie brano pod uwagę badań biorównoważności.

**W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono doniesień o różnicach (mniejszej) skuteczności generycznych preparatów imatynibu dopuszczonych w Unii Europejskiej lub Polsce.**

Podobne stanowisko prezentuje BC Cancer Agency<sup>1</sup> (październik 2013) [32], wskazując, że generyczna substytucja imatynibu jest wskazana oraz uzasadniona.

---

<sup>1</sup> Stanowisko zawarte w dokumencie BC Cancer Agency oraz publikacja Lemos 2014 są tożsame co do zawartych informacji i wniosków z piśmiennictwa.

Odnaleziony przegląd piśmiennictwa wykonany przez BC Cancer Agency (Lemos 2014 [33]), opublikowany w lutym 2014 r. również jednoznacznie wskazuje, iż „nie ma dowodów, że produkty generyczne imatinibu są mniej skuteczne niż lek oryginalny”. Dodatkowo podkreślić należy fakt, że generyki imatynibu zarejestrowane w Kanadzie mają szersze wskazania [34] do stosowania niż generyki dostępne w Polsce (nie ma ograniczenia w leczeniu dorosłych pacjentów do stadium kryzy blastycznej). Przegląd Lemos 2014 oparto na publikacjach pochodzących z krajów arabskich Indii.

Dodatkowo odnaleziono publikację Eskazan 2014 (publikacja: 6 maja 2014 r.), opisującą wyniki tureckiego retrospektywnego badania obserwacyjnego [35]. Eskazan et al. oceniali wyniki leczenia 145 pacjentów zdiagnozowanych na CML w latach 2000-2013. Oceniono wyniki 2 grup pacjentów: otrzymujących wyłącznie lek oryginalny w całym horyzoncie obserwacji (n=65) oraz grupę, w której pacjenci otrzymywali lek generyczny (n=80: 76 pacjentów zostało przestawionych z leku oryginalnego, 4 otrzymało lek generyczny od początku). Mediana czasu obserwacji pacjentów przestawionych na leczenie generykiem wyniosła 12 miesięcy. Dostępne w Turcji leki generyczne przeszły wymagane prawem badania biorównoważności, co zostało podkreślone w publikacji. Na podstawie uzyskanych wyników badań, autorzy publikacji wnioskuje o co najmniej nie gorszej skuteczności generyków w porównaniu do leku referencyjnego.

Wszystkie pozostałe odnalezione publikacje są niskiej lub bardzo niskiej jakości (charakteryzują się najniższym umiejscowieniem w klasyfikacji dowodów naukowych), odnoszą się do terapii pacjentów z Maroko, Egiptu, Iraku, Iranu oraz Indii, w tym dotyczą opisów pojedynczych przypadków (pacjenci otrzymywali często nie określoną kopię leku oryginalnego, 3/4 publikacji były sponsorowane przez producenta leku oryginalnego) [36-46]. Niemniej jednak, analiza ww. piśmiennictwa wskazuje, iż nie można wnioskować o innej efektywności klinicznej leków generycznych względem leku oryginalnego.

Mając na uwadze przedstawione wyżej informacje: restrykcyjne wymagania rejestracyjne dla leków generycznych oraz odnalezione i przeanalizowane piśmiennictwo naukowe, w opinii AOTM nie ma dowodów wskazujących na niższą skuteczność i bezpieczeństwo generyków imatynibu względem leku oryginalnego. Tym samym leki te mogą być bezpiecznie stosowane we wskazaniach tożsamy jak lek oryginalny.

  
PREZES  
dr n. med. Wojciech J. Matuszewicz

Piśmiennictwo:

1. *Opinia Rady Przejrzystości nr 126/2014 z dnia 12 maja 2014 r. w sprawie skuteczności i bezpieczeństwie leków generycznych zawierających substancję czynną imatynib stosowanych we wskazaniu: przewlekła białaczka szpikowa z udokumentowaną obecnością genu BCR-ABL lub chromosomu Filadelfia (Ph+) u dorosłych pacjentów.*
2. *Gil L, Lewandowski K, Komarnicki M. Transplantacja alogenicznych komórek hematopoetycznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – współczesne poglądy w dobie stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej. Współczesna Onkologia (2010) vol. 14; 1 (31–38).*
3. *Barrett A.J., Malkovska V. Graft-versus-leukaemia: understanding and using the alloimmune response to treat haematological malignancies. Br. J. Haematol. 1996; 93: 754–761.*
4. *Goldman J.M., Melo J.V. Chronic myeloid leukemia — advances in biology and new approaches to treatment. N. Engl. J. Med. 2003; 349: 1451–1464.*
5. *Seferyńska I, Warzocha K. Postęp w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Onkologia w Praktyce Klinicznej Tom 1, nr 1, 40–48.*

6. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303-9.
7. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51.
8. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51.
9. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-20.
10. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, et al. ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii72-7.
11. HTA Consulting; „Ocena efektywności klinicznej sulfatazy iduronianu w terapii pacjentów z zespołem Huntera”, Kraków 2007.
12. Alvarado Y., Kantarjian H., Faderl S. i wsp. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for patients (Pts) with CHRONIC Phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2007; 110: 1932.
13. European Medicines Agency (EMA) , Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu), dostęp: 11.06.2013 r.
14. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
15. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. . Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17.
16. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-years follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood* 2008; 112: 186 [abstract].
17. Silver, RT, Talpaz M, Sawyers CL, et al. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase (L-CP), accelerated phase (AP), or blast crisis (BC) chronic myeloid leukemia (Ph+CML) treated with imatinib in three large phase II trials. *Blood*, 2004; 104: 10a
18. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114 (supl.): (abstrakt 1126).
19. Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. i wsp. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873–2878.
20. Cortes J., O'Brien S., Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood* 2004; 104: 2204–2205.
21. Merante S., Orlandi E., Bernasconi P., Caatroni S., Boni M., Lazzarino M. Outcome of four patients with chronic myeloid leukemia after imatinib mesylate discontinuation. *Haematologica* 2005; 90: 979–981.
22. Rousselot P., Huguet F., Rea D. i wsp. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood* 2007; 109: 58–60.
23. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010 Nov; 11(11):1029-35. .
24. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. i wsp. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2002; 346: 645–652.
25. Talpaz M., Silver R.T., Druker B.J. i wsp. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928–1937.
26. Sawyers C.L., Hochhaus A., Feldman E. i wsp. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of phase II study. *Blood* 2002; 99: 3530–3539.
27. O'Brien S., Tefferi A., Valent P. Optimizing therapy in chronic myeloid leukemia. *American Society of Hematology Education Program Book* 2004: 146–149.
28. Deininger M.W., O'Brien S.G., Ford J.M. i wsp. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J. Clin. Oncol*. 2003; 21: 1637–1647.

29. *Druker B.J. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukaemia. Expert. Opin. Pharmacother. 2003; 4: 963–971.*
30. *Pismo URPL z dn. 08.05.2014 r., znak: UR.DOL.070.59.2014.AC.1.*
31. *Pismo Ministra Zdrowia z dn. 07.05.2014 r., znak: MZ-PLA-460-18630-33/DJ/14 (data wpływu do AOTM: 08.05.2014 r.)*
32. *BC Cancer Agency. Provincial Systemic Therapy Program Update. Vol. 16 No. 10 2013*
33. *Lemos ML, Kyritsis V. Clinical efficacy of generic imatinib. J Oncol Pharm Pract. 2014 Feb 21.*
34. *SMPC (fragment): Apotex Inc. APO-® product monograph. Toronto, Ontario; June 2013.*
35. *Eskazan AE, Elverdi T, Yalniz FF, et. al. The Efficacy of Generic Formulations of Imatinib Mesylate in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. Leuk Lymphoma. 2014 May 6.*
36. *Asfour IA, Elshazly SA. Changing therapy from Glivec to a "copy" imatinib results in a worsening of chronic my Two case reports. Case J 2009;2;9342. .*
37. *Chouffai Z. Hematologic relapse after 2 years on a non-authorized copy version of imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase: a case report. Case Rep Oncol 2010;3:272-276. .*
38. *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 Med Case Rep 2009;3;7112. .*
39. *Mattar M. Failure of copy Imatib (CIPLA, India) to maintain hematologic and cytogenetic responses in chronic myeloid leukemia in chronic phase. Int J Hematol 2010;91(1):104-106. .*
40. *Alwan A, Alshami A, Hatim A, et al. Impact of switching therapy from imatinib mesylate to generic copy of imatinib on hematologic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: single center study. Presented at the Congress of the European Hematology Association; 11 June 2011; London, United Kingdom. Abstract 1219.*
41. *Khoshnaw N, Francis B, Safar BM et al. Cytogenetic Response in Chronic Myeloid Leukaemia Patients Treated with Imatinib Mesylate Homolog-Drugs: 6 Year's Transitional Study. Journal of Cancer Therapy, 2014, 5, 453-459.*
42. *Parikh P. Report of chronic myeloid leukemia in chronic phase from Tata Memorial Hospital, Mumbai, 2002-2008. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013 Jul-Sep; 34(3): 164–167.*
43. *Agarwal MB, Agarwal UM, Rathi SS, et al. Report of chronic myeloid leukemia in chronic phase from Ashirwad Hematology Centre, Mumbai, 2002-2009. Indian J Med Paediatr Oncol. 2013 Jul-Sep; 34(3): 199–203.*
44. *Razmkhah F, Razavi M, Zaker F, et al. Hematologic and molecular responses to generic imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. Lab Med 2010;41(9):547-550.*
45. *Nair V, Sharma A, Bhikshapathy M et al. Monitoring response to therapy with imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia using indian generic molecule of imatinib. Blood 112 (2008).*
46. *Eddou H, Astaty S, Mahtat EM et al. The treatment of chronic myeloid leukemia by Imatinib Mesylate generic: About 26 cases. European Hematology Association, London, UK, 9–12 June 2011 (Abstract 1234).*