

Дженерики иматиниба: мифы и реальность (обзор литературы и собственные данные)

К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, М.С. Фоминых

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», 191024, ул. 2-ая Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация

РЕФЕРАТ

В статье описывается порядок регистрации в Российской Федерации лекарственных препаратов-дженериков. В работе представлены литературные данные и результаты собственных исследований по использованию дженериков иматиниба — Филахромина® и Генфатиниба® — у больных хроническим миелолейкозом. Анализу подвергнуты переносимость (частота побочных эффектов) и эффективность (частота оптимальных ответов на терапию) в сравнении с историческим контролем больных, получавших ранее оригинальный препарат Гливек®. В исследование включено 14 больных хроническим миелолейкозом, которым в качестве первой линии терапии назначался Филахромин®, и 81 пациент, ранее лечившийся Гливеком®, из которых 54 получали Филахромин®, 27 — Генфатиниб®. Показано, что эффективность и переносимость дженериков (Филахромин®, Генфатиниб®) в сравнимые сроки наблюдения были аналогичны результатам лечения препаратом Гливек®.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниб, дженерики, генерическая замена, биологическая эффективность.

Принято в печать: 21 мая 2014 г.

К.М. Абдулкадыров — д-р мед. наук, профессор, руководитель клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, +7 812 717 5938, kmabdulkadyrov@gmail.com

В.А. Шуваев — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, старший научный сотрудник клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, +7 921 636 5472, shuvaev77@mail.ru

М.С. Фоминых — младший научный сотрудник клинического отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга, +7 921 386 7085, m.s.fominyh@gmail.com

Для переписки: К.М. Абдулкадыров, 191024, ул. 2-ая Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, +7 812 717 5938, kmabdulkadyrov@gmail.com

Для цитирования: Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Фоминых М.С. Дженерики иматиниба: мифы и реальность (обзор литературы и собственные данные). Клин. онкогематол. 2014; 7(3): 311–6.

Imatinib Generics: Myths and Reality (Literature Review and Our Experience)

К.М. Abdulkadyrov, V.A. Shuvaev, M.S. Fominykh

Russian Research Institution of Hematology and Transfusiology, FMBA, 2-ya Sovetskaya str., 16, St. Petersburg, 191024, Russian Federation

ABSTRACT

The article describes the registration process of generic drugs in the Russian Federation. The article presents literature data and results of our own studies of the use of imatinib generics — Philachromine® and Genfatinib® — in patients with chronic myelogenous leukemia. The tolerability (incidence of adverse events) and therapeutic efficacy (the number of optimal responses to therapy) were analyzed in comparison with historical control of patients, treated with Glivec®. 14 patients with chronic myeloleukemia treated with Philachromine® as a first-line treatment and 81 patients previously treated with Glivec® (54 of them received Philachromine® and 27 patients received Genfatinib®) were included in study. Therapeutic efficacy and tolerability of generics (Philachromine® and Genfatinib®) were similar to those of Glivec® within the compared observation period.

Keywords: chronic myeloleukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, generics, generic substitution, biological efficacy.

Accepted: May 21, 2014

К.М. Abdulkadyrov — DSci, professor, Head of clinical department of chemotherapy of hemoblastoses, suppression of hematopoiesis and bone marrow transplantation, +7 812 717 5938, kmabdulkadyrov@gmail.com

V.A. Shuvaev — PhD, Senior scientific worker, Senior scientific worker of clinical department of chemotherapy of hemoblastoses, suppression of hematopoiesis and bone marrow transplantation, +7 921 636 5472, shuvaev77@mail.ru

M.S. Fominykh — Junior scientific worker of clinical department of chemotherapy of hemoblastoses, suppression of hematopoiesis and bone marrow transplantation, +7 921 386 7085, m.s.fominyh@gmail.com

Address correspondence to: K.M. Abdulkadyrov, 2-ya Sovetskaya str., 16, St. Petersburg, 191024, Russian Federation, +7 812 717 5938, kmabdulkadyrov@gmail.com

For citation: Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Fominykh M.S. Imatinib Generics: Myths and Reality (Literature Review and Our Experience). *Klin. onkogematol.* 2014; 7(3): 311–6 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение иматиниба в практику лечения хронического миелолейкоза (ХМЛ) позволило достичь многократного увеличения продолжительности жизни больных [1]. В настоящее время таргетная терапия стала «золотым стандартом» лечения ХМЛ [2–5]. Высокая стоимость оригинального препарата иматиниба Гливек® и необходимость проведения больным ХМЛ постоянной таргетной терапии вызывают интерес у фармацевтических производителей к разработке и продвижению на рынок дженериков иматиниба. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 8 препаратов иматиниба под различными торговыми названиями [6].

Дженерик (англ. Generic; син.: генерик, женерик, генерический препарат) — лекарственный препарат, продающийся под международным непатентованным либо патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. После вступления в действие соглашения о защите интеллектуальной собственности дженериками обычно называют лекарственные средства, на действующее вещество которого истек срок патентной защиты, либо защищенные патентами препараты, выпускаемые по принудительной лицензии [7]. Замена дженериками является современной тенденцией здравоохранения, позволяющей существенно снизить затраты на лечение и расширить доступ к современным методам терапии [8]. Поддержка производства дженериков, их использования в медицинской практике и замещения ими оригинальных препаратов является одной из стратегических целей Всемирной организации здравоохранения при обеспечении широкого доступа к медицинской помощи [9].

Замена лекарственных средств при лечении может быть дженерической или терапевтической. При замене дженериками проводится терапия препаратами одного и того же действующего вещества под различными торговыми наименованиями. Все дженерики полагаются идентичными друг другу и оригинальному препарату и должны быть эквивалентными по своему действию. Терапевтическая замена — замещение оригинального препарата альтернативным препаратом с предполагаемым одинаковым терапевтическим эффектом из той же или другой группы лекарственных средств [8, 9].

В настоящее время в Российской Федерации разработаны законодательная база и нормативные документы, регламентирующие регистрацию дженериков и исследование их эквивалентности [10–12]. В частности, определены понятия и регламентированы методики оценки фармацевтической, биологической (фармакокинетической) эквивалентности. Фармацевтическая эквивалентность — это физико-химическая эквивалентность по составу, предполагающая «содержание одних и тех же активных субстанций в одинаковом количестве и в одина-

ковой лекарственной форме». Биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность — это эквивалентность фармакокинетики при однократном приеме одной дозы препаратов здоровыми добровольцами: «эквивалентность скорости и степени всасывания оригинала и дженерика в одинаковых дозах по концентрации в жидкостях и тканях организма». Исследования биоэквивалентности предполагают, что фармакокинетически эквивалентные (биоэквивалентные) оригиналу воспроизведенные лекарственные средства обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, т. е. они являются терапевтическими эквивалентами [12]. Исследования же непосредственно терапевтической эквивалентности, т. е. доказательство сходной переносимости и эффективности в группе больных, для лечения которой предназначен дженерик, не регламентируются [11].

Наиболее распространенный дизайн исследования биоэквивалентности — перекрестное изучение фармакокинетики оригинального препарата и дженерика. При этом вся исследуемая группа делится случайным образом на две подгруппы. В первой фазе исследования одной подгруппе назначается оригинальный препарат, а другой — дженерик; проводится отбор проб крови через определенные временные промежутки после приема препарата для построения кривой концентрации действующего вещества в крови. После периода «отмывки», т. е. промежутка времени, превышающего длительность выведения препарата из организма, начинается вторая фаза исследования. Во время этой фазы подгруппы меняются местами: пациенты в первой подгруппе принимают дженерик, а во второй — оригинальный препарат, при этом также строится кривая концентрации действующего вещества в крови.

Нормативными документами установлено, что все исследования биоэквивалентности должны проводиться у здоровых добровольцев, за исключением психотропных препаратов и средств для лечения ВИЧ-инфекции, для которых должны быть привлечены группы соответствующих больных [12]. В отношении ХМЛ и онкогематологических заболеваний в целом целесообразность данных положений может быть подвергнута сомнению в связи с тем, что физиология больного (процессы всасывания и выведения лекарства) при наличии активного онкологического заболевания и паранеопластического синдрома часто существенно отличаются от физиологии здорового человека, что может существенно влиять как на эффективность, так и безопасность терапии. Дополнительным этическим обстоятельством является вероятность вреда здоровью добровольцев при использовании дженериков препаратов, предназначенных для лечения онкологических заболеваний.

С учетом этих соображений большой интерес представляет изучение опыта использования дженериков в клинической практике для оценки их терапевтической

эффективности, т. е. определение безопасности и эффективности на целевой группе больных.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ

Целью работы было изучить переносимость и эффективность дженериков иматиниба (Филахромин® и Генфатиниб®) у больных ХМЛ, проходящих лечение в ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России. Для достижения цели исследования были выбраны две основные задачи:

1) изучить эффективность (достижение оптимальных результатов) терапии у первичных больных ХМЛ, которым после установления диагноза были назначены дженерики иматиниба;

2) изучить переносимость (частоту побочных эффектов) и стойкость (вероятность потери достигнутых ранее ответов) эффекта лечения у больных ХМЛ, которые ранее получали терапию оригинальным иматинибом (Гливек®) и были впоследствии переведены на прием дженериков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты

В исследование включено 14 больных с диагнозом ХМЛ, установленным после августа 2012 г., получали Филахромин® в рамках первой линии терапии, и 81 больной, ранее лечившийся Гливек® и переведенный на прием дженериков.

Лекарственные препараты

Генфатиниб® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг («Лаборатория Тьютор С.А.С.И.Ф.И.А.», произведено «Лаборатория Варифарма С.А.», Аргентина); Филахромин® ФС (ЗАО «Ф-Синтез», Россия), капсулы 100 мг. Дженерики полагались идентичными оригинальному препарату Гливек®. Единственным существенным отличием Генфатиниба® является лекарственная форма в виде таблетки и наличие лактозы в качестве фармацевтического наполнителя.

Методы

Эффективность терапии оценивалась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [2, 4, 5]. Оптимальным эффектом терапии у первичных больных считалось: на 3 мес. терапии — достижение полного гематологического ответа (ПГО), частичного цитогенетического ответа $Ph < 35\%$ (ЧЦО) и уровня экспрессии $bcr-abl < 10\%$; на 6 мес. терапии — полного цитогенетического ответа $Ph 0\%$ (ПЦО) и уровня экспрессии $bcr-abl < 1\%$; на 1 год терапии — большого молекулярного ответа, $bcr-abl < 0,1\%$ (БМО). Побочные эффекты оценивались по наличию жалоб у больных и результатам обследования, их частота определялась как отношение числа больных с наличием побочного эффекта к общему числу. В качестве группы контроля частоты побочных эффектов при лечении ХМЛ оригинальным препаратом иматиниба использовались данные клинических исследований [13, 14] и собственные результаты лечения больных ХМЛ [15]. Стойкость достигнутых ранее ответов определялась как частота потери в ходе наблюдения ПЦО и БМО, достигнутых на момент смены терапии с оригинального препарата на дженерик.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ХМЛ, получавших Филахромин® в качестве терапии первой линии ($n = 14$)

Показатель	Величина
Возраст, медиана (диапазон), лет	47 (25–75)
Мужчины/женщины, n	7/7
Высокая/низкая группа риска EUTOS, n	2/12
Селезенка ниже реберной дуги, среднее значение (диапазон), см	2 (0–12)
Гемоглобин, среднее значение (диапазон), г/л	119 (89–152)
Лейкоциты, среднее значение (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	139,8 (28,0–380,0)
Бластные клетки, медиана (диапазон), %	3 (0–13)
Базофилы, медиана (диапазон), %	3 (0–9)
Тромбоциты, среднее значение (диапазон), $\times 10^9/\text{л}$	355 (183–569)

Статистический анализ проводился с использованием методов описательной и непараметрической статистики. Для оценки статистической значимости различий частот применяли точный тест Фишера и тест χ^2 с поправкой Йетса. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 9.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные с впервые установленным диагнозом ХМЛ

Характеристика первичных больных ХМЛ, получавших дженерик Филахромин® в качестве первой линии терапии представлена в табл. 1.

Переносимость терапии Филахромином® была удовлетворительной. Препарат отменен из-за побочных эффектов только у 1 больной (выраженные отеки). Назначен нилотиниб, через 6 мес. от начала терапии у этой больной были достигнуты ПЦО и БМО.

Длительность терапии у 11 больных составила более 3 мес., у 10 — более 6 мес. и у 7 — более года. При контрольных обследованиях в ходе терапии оптимальный ответ наблюдался:

- в 3 мес. — у 6 из 11 больных (ПГО + ЧЦО + $bcr-abl < 10\%$);
- в 6 мес. — у 6 из 10 больных (ПЦО + $bcr-abl < 1\%$);
- в 12 мес. — у 3 из 7 больных (БМО).

ПГО на 3 мес. терапии не достигло 2 больных. У одного из них развился бластный криз с летальным исходом. У второго больного при обследовании выявлена мутация E255K, проведена смена терапии на дазатиниб, через год от установления диагноза были достигнуты ПЦО и БМО.

Смена терапии на ингибиторы тирозинкиназы второго поколения имела место у 4 из 14 больных: одной больной из-за плохой переносимости Филахромин® назначен нилотиниб; двум из-за недостаточной эффективности (недостижение оптимального ответа к 3 мес. терапии) — нилотиниб и дазатиниб; у одной пациентки на фоне лечения через год произошла потеря ранее достигнутого ПЦО — назначен нилотиниб.

Больные, переведенные с приема оригинального препарата иматиниба на его дженерики

Больные с ХМЛ, установленным до середины 2012 г., и получавшие ранее Гливек® в августе того же года были

Таблица 2. Клиническая характеристика больных ХМЛ, переведенных с приема оригинального препарата иматиниба на дженерики ($n = 81$)

Показатель	Значение
Возраст, медиана (диапазон), лет	55 (20–84)
Мужчины/женщины, n	41/40
Продолжительность терапии до перевода на дженерики, медиана (диапазон), годы	6,5 (0,5–11)
Число больных с ПЦО, n (%)	66 (81,5 %)
Число больных с БМО, n (%)	50 (61,7 %)

переведены на прием дженериков. Клиническая характеристика пациентов приведена в табл. 2. У всех больных был достигнут в ПГО. На момент назначения дженериков отсутствовали побочные эффекты, препятствующие продолжению терапии иматинибом.

Филахромин® или Генфатиниб® назначались в зависимости от поставок того или иного дженерика в рамках государственной программы «Семь нозологий» на день приема препарата. Филахромин® был назначен 54 больным, Генфатиниб® — 27. При проведении лечения нами тщательно соблюдался принцип монотерапии. При отсутствии признаков непереносимости или неэффективности пациенты продолжали постоянно получать один и тот же дженерик. Группы больных, получавших лечение Филахромином® и Генфатинибом®, статистически значимо не различались по демографическим (возраст, пол) и клиническим показателям (доля больных с ПЦО и БМО).

Побочные эффекты, наблюдавшиеся у больных при приеме дженериков, и их частота представлены в табл. 3. В целом следует отметить, что профиль токсичности дженериков соответствовал оригинальному иматинибу [16]. Не было отмечено новых нежелательных явлений, не описанных ранее при приеме оригинального препарата.

Единственным значимым отличием, на наш взгляд, было то, что в первые месяцы после начала приема Генфатиниба® несколько больных, преимущественно пожилого возраста, отметили появление желудочно-кишечной симптоматики в виде тошноты, рвоты, вздутия живота и

диареи. Данный факт был нами связан с наличием у этих больных лактазной недостаточности и расценивался не как побочный эффект действующего вещества в Генфатинибе®, а его наполнителя лактозы. У 3 больных подобные гастроэнтерологические симптомы потребовали отмены препарата. У пациентов с желудочно-кишечными симптомами перевод на Филахромин® (с учетом отсутствия в препарате лактозы в качестве наполнителя) способствовал последующей удовлетворительной переносимости и сохранению ранее полученных ответов.

Стойкость достигнутых ранее ответов у 81 больного, переведенного на прием дженериков, была следующей:

- потеря БМО произошла у 4 больных (у 3 — принимавших Филахромин® и у 1 — получавшего Генфатиниб®);
- потеря ПЦО произошла у 3 больных (у 2 — принимавших Филахромин® и у 1 — получавшего Генфатиниб®).

Частота потери ответов на терапию статистически значимо не различалась между дженериками и соответствовала предыдущему опыту использования оригинального иматиниба [15]. Все больные с потерей ответа на терапию иматинибом были переведены на прием ингибиторов тирозинкиназы второго поколения и достигли впоследствии ПЦО и БМО.

ОБСУЖДЕНИЕ

Замена оригинальных препаратов на дженерики является тенденцией современного здравоохранения и фармацевтического рынка [8, 9]. Замена дженериками позволяет снизить затраты на лечение и расширить доступ больных к высокоэффективной терапии. Нормативная база в настоящее время регламентирует только наличие в дженерике активного вещества в количестве, соответствующем оригинальному препарату, и сходную фармакокинетику препаратов при приеме их здоровыми добровольцами [10–12]. Не регулируются, однако, ни соответствие синтетической цепочки, ни наличие и концентрация по-

Таблица 3. Побочные эффекты при приеме оригинального препарата иматиниба и его дженериков

Побочный эффект	Оригинальный препарат		Дженерик		p между дженериками
	Гливек®, % [14, 15, 17]	Филахромин®, %	Генфатиниб®, %		
Потливость	3,0	3,1	3,7		0,53
Слабость/усталость	8–11	28,1	25,9		0,90
Головокружение	—	4,7	14,8		0,70
Головная боль	8–11	—	11,1		0,08
Боль в мышцах/суставах	10–39	15,6	18,5		0,89
Боль в пояснице	—	4,7	11,1		0,46
Отеки	14–36	10,9	22,2		0,56
Периорбитальные отеки	13–33	7,8	11,1		0,71
Гипертензия	—	14,1	29,6		0,58
Гипотензия	—	1,6	3,7		0,79
Затруднение дыхания	3,0	—	3,7		0,74
Сухость во рту	—	1,6	—		0,71
Изжога	—	1,6	—		0,71
Тошнота	23–31	17,2	11,1		0,68
Рвота	10–14	1,6	7,4		0,79
Диарея	21,0	4,7	11,1		0,70
Инфекционные осложнения	2,7	3,1	25,9		0,11
Нарушения сна	—	3,1	4,0		0,88
Нарушение менструального цикла	—	1,6	7,4		0,79

бочных продуктов синтеза, которые могут быть опасными для здоровья. Кроме того, не требуется соответствие лекарственных форм, фармацевтических наполнителей, расфасовки и упаковки, хотя данные факторы имеют значение для переносимости и приверженности к терапии. В общем виде характеристики оригинальных препаратов и дженериков, влияющие на их терапевтическую эквивалентность, приведены в табл. 4.

Существуют многочисленные исследования эффективности дженериков различных препаратов, подчеркивающие несовершенство требований к процедуре регистрации. В качестве примера: исследование 65 дженериков кларитромицина в различных странах показало, что 70 % из них растворяются значительно медленнее оригинального препарата, что может отрицательно влиять на их биодоступность. Отличаются от оригинала по количеству действующего начала в одной единице продукта 80 % дженериков. Количество примесей, не имеющих отношения к действующему началу — кларитромицину, в большинстве образцов больше, чем в оригинале. В самом «лучшем» дженерике их 2 %, в «худшем» — до 32 % [18]. В нашей стране также была подтверждена разная терапевтическая эффективность дженериков. Так, С.В. Недогада и др. показали что для нормализации АД при лечении гипертонической болезни требовалась доза оригинального препарата Ренитека® 12 мг в сутки, а дженерика Энама® — в 3 раза больше (36,6 мг в сутки) [19].

Подобные результаты приводят к определенной настороженности врачей и негативным ожиданиям пациентов при проведении замены, т. е. смены оригинальных препаратов на дженерики. По результатам исследования мнений пациентов было установлено, что больные обычно предполагают, что дженерики будут менее эффективны, чем оригинальные препараты. По результатам опросов, 70 % больных будут крайне не удовлетворены, если замена оригинального препарата на дженерик будет осуществлена без предварительного уведомления лечащим врачом, назначившим препарат с международным непатентованным названием. При замене на дженерики 22 % больных остаются неудовлетворенными. При замене оригинального препарата на дженерик 40 % больных считают, что дженерик менее эффективен, 30 % — сообщают о большем количестве побочных эффектов, 47 % — не удовлетворены лечением [20, 21]. Эти факты привели к возникновению понятия «ноцебо», противопо-

ложного плацебо, когда негативные ожидания больного приводят к отрицательному результату лечения даже при назначении эффективного препарата.

В настоящей работе нами представлен первый опыт изучения терапевтической эффективности дженериков иматиниба. Изучаемые дженерики Филахромин® и Генфатиниб® были зарегистрированы для применения в Российской Федерации в соответствии с существующими требованиями. При их регистрации проверялась концентрация действующего вещества в препарате и сравнивались фармакокинетические свойства оригинального препарата и дженериков иматиниба в группах из 24 здоровых добровольцев для каждого препарата. По результатам исследований дженерики были признаны идентичными оригинальному препарату. С клинической точки зрения, даже не принимая во внимание факта проведения исследований у здоровых лиц, а не у больных ХМЛ, можно высказать следующие замечания к дизайну исследования биоэквивалентности:

- исследование биоэквивалентности Генфатиниба® проводилось на таблетках по 400 мг, тогда как на рынок поставляется препарат в таблетках по 100 мг;
- исследование биоэквивалентности Филахромина® проводилось при приеме 1 капсулы 100 мг, тогда как лечебные дозы составляют 300–800 мг.

При изучении собственного опыта использования Филахромина® и Генфатиниба® в клинической практике мы не обнаружили существенных различий как при лечении больных с впервые выявленным диагнозом ХМЛ, так и при замене на дженерики у пациентов, ранее получавших Гливек®. Единственным обстоятельством, привлечшим внимание и потребовавшим смены терапии, была гастроэнтерологическая симптоматика у нескольких пожилых больных, получавших Генфатиниб®, которая, вероятно, была связана с наличием наполнителя лактозы, отсутствующей в оригинальном Гливек®.

В целом нами подтверждена сходная эффективность и безопасность изученных дженериков Филахромин® и Генфатиниб® с оригинальным препаратом иматиниба. Данные результаты должны уменьшить опасения врачей и пациентов при использовании этих дженериков.

Вместе с тем, учитывая приведенные нами замечания по существующей практике регистрации и замены на дженерики, исследования по изучению терапевтической эффективности дженериков перед или в процессе их внедрения в клиническую практику представляются необходимыми.

Таблица 4. Факторы, влияющие на терапевтическую эквивалентность оригинальных препаратов (иматиниба) и дженериков

Характеристика	Регламентация соответствия нормативными документами
Активное вещество (соответствие формулы и концентрации)	Да
Стандарты надлежащего производства (GMP)	Да
Синтетическая цепочка	Нет
Побочные продукты синтеза (наличие и концентрация)	Нет (очистка в соответствии со стандартами производства)
Дозировка	Нет
Лекарственная форма	Нет
Наполнители и оболочка	Нет
Расфасовка и упаковка	Нет

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтверждают отсутствие скрытых конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International Randomized Study of Interferon vs ST1571 (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. ASH Annual Meeting Abstracts 2009; 114(22): 1126.
2. Абдулкадыров К.М., Абдуллаев А.О., Авдеева Л.Б. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. Вестн. гематол. 2013; 9(3): 4–40.
[Abdulkadyrov K.M., Abdullaev A.O., Avdeeva L.B. et al. Federal clinical guidelines for diagnostics and therapy of chronic myeloleukemia. *Vestn. gematol.* 2013; 9(3): 4–40. (In Russ.)].

3. Воробьев А.И., Абдулкадыров К.М., Хорошко Н.Д. Диагностика и терапия хронического миелолейкоза. М., 2011. 35 с.

[Vorob'ev A.I., Abdulkadyrov K.M., Khoroshko N.D. *Diagnostika i terapiya khronicheskogo mieloleikoza*. (Diagnosis and therapy of chronic myeloleukemia) Moscow, 2011. 35 p. (In Russ.).]

4. Guidelines N. Version 4.2013 Chronic Myelogenous Leukemia. <http://www.nccn.org> (Accessed on 18.09.2013).

5. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122(6): 872–84.

6. Справочник лекарств РЛС® (Электронный ресурс). <http://www.rlsnet.ru> (Accessed on 18.09.2013).

[*Spravochnik lekarstv RLS®* (Handbook of medicinal agents RLS® (online resource)). <http://www.rlsnet.ru> (Accessed on 18.09.2013)].

7. What does «generic» mean? http://www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/factsheet_pharm03_e.htm (Accessed on 02.02.2014).

8. Generic Drugs. <http://www.who.int/trade/glossary/story034/en/>: World Health Organization. (Accessed on 02.02.2014).

9. Access to Medicines. <http://www.who.int/entity/trade/glossary/story002/en/index.html>: World Health Organization. (Accessed on 18.09.2013).

10. Федеральный закон от 22.06.1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» (с изменениями, внесенными: ФЗ от 02.01.2000 г. № 5-ФЗ; ФЗ от 30.12.2001 г. № 196-ФЗ; ФЗ от 10.01.2003 г. № 15-ФЗ; ФЗ от 30.06.2003 г. № 86-ФЗ; ФЗ от 22.08.2004 г. № 122-ФЗ; ФЗ от 16.10.2006 г. № 160-ФЗ). Рос. газета, 2006.

[Federal Law No. 86-FZ as of 22.06.1998 *On medicinal agents* (with amendments: FZ as of 02.01.2000 No. 5-FZ; FZ as of 30.12.2001 No. 169-FZ; FZ as of 10.01.2003 No. 15-FZ; FZ as of 30.06.2003 No. 86-FZ; FZ as of 22.08.2004 No. 122-FZ; FZ as of 16.10.2006 No.160-FZ). *Ros. gazeta*, 2006. (In Russ.).]

11. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Рос. газета, 2010; 5157.

[Federal law of the Russian Federation as of April 12, 2010, No. 61-FZ *On circulation of medicinal agents*. *Ros.gazeta*, 2010; 5157. (In Russ.).]

12. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г. М., 2004. 86 с.

[Carrying out good bioequivalence studies of medicinal agents. Guidelines of the Ministry of Public Healthcare and Social Development of the Russian Federation as of 10.08.2004. Moscow, 2004. 86 p. (In Russ.).]

13. Hughes T.P., Hochhaus A., Saglio G. et al. ENESTnd Update: Continued Superiority of Nilotinib Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia In Chronic Phase (CML-CP). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; 116(21): 207.

14. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119(5): 1123–9.

15. Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Мартынкевич И.С. и др. Опыт лечения хронического миелолейкоза в Санкт-Петербурге. *Вестн. гематол.* 2011; 7(1): 43.

[Shuvaev V.A., Abdulkadyrova A.S., Martynkevich I.S. et al. An experience in treatment of chronic myeloleukemia in Saint Petersburg. *Vestn. gematol.* 2011; 7(1): 43. (In Russ.).]

16. Guilhot F. Indications for Imatinib Mesylate Therapy and Clinical Management. *Oncologist* 2004; 9(3): 271–81.

17. Giles F.J., Rosti G., Beris P. et al. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. *Expert Rev. Hematol.* 2010; 3(6): 665–73.

18. Nightingale C.H. A survey of the Quality of Generic Clarithromycin Products From 18 Countries. *Clin. Drug Invest.* 2005; 25(2): 135–52.

19. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энала, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. *Артер. гипертенз.* 2000; 1: 52–4.

[Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative hypotensive efficacy of generics of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalaprilrenitec (enap, ednit, invoril, envas, and enam) and the treatment cost in hypertensive patients. *Arter. gipertenz.* 2000; 1: 52–4. (In Russ.).]

20. Consumers' views on therapeutic substitution. http://www.nclnet.org/health/therapeutic_substitution.pdf. September 2008. (Accessed on 02.02.2014).

21. Barsky A.J., Sintfort R., Rogers M.P., Borus J.F. Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon. *JAMA* 2002; 287: 622–7.