

Kronik Miyeloid Löseminin İlk Sıra Tedavisinde Özgün ve Jenerik İmatinib Formülasyonlarının Karşılaştırılması: Gerçek Yaşam Verileri

Comparison of Original and Generic Imatinib Formulations in First-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia: Real-Life Data

Ekin KIRCALI¹, Mustafa GÜVEN², Selami Koçak TOPRAK³,
Sinem CİVRİZ BOZDAĞ³, Güldane CENGİZ SEVAL³, Önder ARSLAN³,
Taner DEMİRER³, Pervin TOPÇUOĞLU³

¹ Medicana International Ankara Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Jenerik imatinib formülasyonları, dünya çapında daha uygun fiyatlı alternatifler olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu çalışma, kronik faz kronik miyeloid lösemi (KF-KML) hastalarında birinci basamak tedavi olarak orijinal imatinib (Glivec) ile tüm jenerik imatinib ürünlerinin güvenlik ve etkinliğini gerçek yaşam verileriyle karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2000-Aralık 2020 arasında Glivec veya herhangi bir jenerik imatinib formülasyonu (Imavec, Imatenil, Imagliv, Glivon, Imatis) ile tedavi edilen 307 KF-KML hastasının verileri retrospektif olarak analiz edildi. Yanıt tanımları Avrupa Lösemi Ağı (*European LeukemiaNet*, ELN) 2020 kriterlerine göre yapıldı. Olaysız sağkalım (EFS), tedavi başlangıcı ile hematolojik yanıt kaybı, hızlanmış faza veya blastik faza ilerleme veya ≥ 2 . derece yan etki arasındaki süre olarak tanımlandı. İstatistiksel analizlerde Kaplan-Meier yöntemi, log-rank testi ve çok değişkenli Cox regresyon analizi kullanıldı.

Bulgular: Toplam 307 hastanın 186 (%60.6)'sı Glivec, 121 (%39.4)'i jenerik imatinib kullanıyordu. Ortanca yaş Glivec grubunda 46 (18-88), jenerik grubunda 51 (20-79) ($p=0.01$) idi. Ortanca takip süresi Glivec grubunda 139 ay (15-321), jenerik grubunda 59 ay (15.9-171.9) ($p<0.001$) idi. Üçüncü ayda optimal moleküler yanıt oranı $\leq 10\%$, Glivec grubunda %77.9 ($n=113$), jenerik grubunda %43.8 ($n=53$) idi ($p<0.001$). Altıncı ve 12. aylarda da benzer şekilde Glivec lehine anlamlı fark izlendi. Ortanca EFS, Glivec grubunda 97.5 ay [%95 güven aralığı (GA): 159-177], jenerik grubunda 46.3 ay (%95 GA: 56-93) ($p<0.001$) bulundu. Yaş ve diğer prognostik faktörler için düzeltilmiş Cox regresyon analizinde, jenerik ilaç kullanımı daha kısa EFS ile bağımsız ilişkiliydi (HR: 1.85, %95 GA: 1.32-2.59, $p<0.001$). Gruplar arasında ≥ 2 . derece yan etkiler açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.38$).

Sonuç: Kronik faz kronik miyeloid lösemide birinci basamak tedavi olarak kullanılan jenerik imatinib formülasyonları, orijinal imatinibe kıyasla daha düşük optimal moleküler yanıt oranları ve daha kısa EFS ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, literatürdeki çelişkili bulgularla birlikte değerlendirilmeli ve jenerik formülasyonların her hastada aynı performansı göstermeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Kronik miyeloid lösemi; kronik faz; tirozin kinaz inhibitörleri; imatinib mesilat; jenerik imatinib

Makale atfı: Kırçalı E, Güven M, Toprak SK, Civriz Bozdağ S, Cengiz Seval G, Arslan Ö ve ark. Kronik miyeloid löseminin ilk sıra tedavisinde özgün ve jenerik imatinib formülasyonlarının karşılaştırılması: Gerçek yaşam verileri. LLM Dergi 2026;10(1):18-23.

Yazışma Adresi

Ekin KIRCALI

Medicana International Ankara Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Geliş: 13.04.2026 - **Kabul:** 28.04.2026

E-posta: ekinkircali@gmail.com

ABSTRACT

Objective: Generic imatinib formulations are increasingly used worldwide as more affordable alternatives. This study aimed to compare the safety and efficacy of original imatinib (Glivec) versus all generic imatinib products as first-line treatment in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) using real-world data.

Patients and Methods: Data from 307 CP-CML patients treated between January 2000 and December 2020 with either Glivec or any generic imatinib formulation (Imavec, Imatenil, Imagliv, Glivon, Imatis) were analyzed retrospectively. Response definitions were based on European LeukemiaNet (ELN) 2020 criteria. Event-free survival (EFS) was defined as the time from treatment initiation to loss of hematologic response, progression to accelerated phase or blast phase, or grade ≥ 2 adverse events. Statistical analyses used Kaplan-Meier method, log-rank test, and multivariate Cox regression.

Results: Of the total 307 patients, 186 (60.6%) received Glivec and 121 (39.4%) received generic imatinib. Median age was 46 years (range: 18-88) in the Glivec group and 51 years (20-79) in the generic group ($p=0.01$). Median follow-up was 139 months (15-321) in the Glivec group and 59 months (15.9-171.9) in the generic group ($p<0.001$). The rate of optimal molecular response ($\leq 10\%$) at month three was 77.9% ($n=113$) in the Glivec group versus 43.8% ($n=53$) in the generic group ($p<0.001$). Significant differences favoring Glivec were similarly observed at months six and 12. Median EFS was 97.5 months [95% confidence interval (CI): 159-177] in the Glivec group and 46.3 months (95% CI: 56-93) in the generic group ($p<0.001$). In multivariate Cox regression adjusted for age and other prognostic factors, generic imatinib use was independently associated with shorter EFS (HR: 1.85, 95% CI: 1.32-2.59, $p<0.001$). There was no significant difference between groups in grade ≥ 2 adverse events ($p=0.38$).

Conclusion: Generic imatinib formulations used as first-line treatment in CP-CML were associated with lower optimal molecular response rates and shorter event-free survival compared to original imatinib. These results should be evaluated in the context of conflicting findings in the literature, and it should be kept in mind that generic formulations may not perform equivalently in every patient.

Key Words: Chronic myeloid leukemia; chronic phase; tyrosine kinase inhibitors; imatinib mesylate; generic imatinib

GİRİŞ

Kronik miyeloid lösemi (KML), Philadelphia kromozomu varlığından kaynaklanan bir kronik miyeloproliferatif neoplazidir (1). İmatinib, BCR-ABL füzyon proteininin tirozin kinaz aktivitesini inhibe ederek etkisini gösterir. Uluslararası bir faz III çalışma olan IRIS çalışması, imatinibin sekiz yıllık takip süresi boyunca moleküler, sitogenetik ve hematolojik yanıt açısından interferona kıyasla daha etkili olduğunu göstermiştir (2). Bunun üzerine orijinal imatinib mesilat (Glivec/Gleevec) 2001 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA) tarafından KML tedavisinde kullanımı için ruhsatlandırılmıştır (3).

Glivec, yüksek maliyeti nedeniyle eleştirilmiş ve bunun üzerine birçok jenerik imatinib formülasyonu (Imavec, Imatenil, Imagliv, Glivon, Imatis, vb.) geliştirilmiştir. Dünya genelinde birçok merkez düşük maliyet ve daha yaygın bulunabilirlik nedeniyle bu jenerikleri kullanmaya başlamıştır. Ancak, jenerik formların orijinal kadar etkili ve güvenli olup olmadığı halen bir endişe kaynağıdır. Bu çalışmada, tek bir merkezde tedavi gören hastalarda tüm jenerik imatinib formülasyonlarını tek bir grup olarak orijinal forma kıyasla etkinlik ve güvenlik açısından değerlendirmeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2000-Aralık 2020 arasında kronik faz KML tanısıyla ilk kez imatinib tedavisi başlanan 307 hastanın verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle tek merkezde gerçekleştirildi. Etik kurul onayı alındı. Tüm hastalar günde 400 mg imatinib ile tedaviye başladı. Glivec kullanan 186 hasta ile herhangi bir jenerik imatinib (Imavec, Imatenil,

Imagliv, Glivon, Imatis) kullanan 121 hasta karşılaştırıldı. Takip ve yanıt değerlendirmeleri Avrupa Lösemi Ağı (European LeukemiaNet, ELN) 2020 kriterlerine göre yapıldı.

Olaysız sağkalım (EFS), tedavi başlangıcından itibaren; hematolojik yanıt kaybı, hızlanmış faza (AF) veya blastik faza (BF) ilerleme veya ≥ 2 . derece yan etki gelişmesi; toplam sağkalım (OS), tedavi başlangıcından ölüme kadar geçen süre; optimal moleküler yanıt (OMY), tedavinin üçüncü ayında BCR-ABL $\leq 10\%$, altıncı ayında BCR-ABL $\leq 1\%$, 12. ayında BCR-ABL $\leq 0.1\%$ olarak tanımlandı. Yan etkiler Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) sürüm 4.03'e göre derecelendirildi.

Kategorik değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemiyle oluşturuldu ve log-rank testi ile karşılaştırıldı. Yaş ve diğer potansiyel karıştırıcı faktörleri düzeltmek için çok değişkenli Cox regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi. Analizler IBM SPSS Statistics for Windows, versiyon 21.0 (Armonk, NY: IBM Corp. 2012) ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 307 hastanın 186 (%60.6)'sı Glivec, 121 (%39.4)'i jenerik imatinib kullanıyordu. Hastaların 146 (%47.6)'sı kadındı. Ortanca yaş Glivec grubunda 46 (18-88), jenerik grubunda 51 (20-79) ($p=0.01$) idi. İki grup arasında cinsiyet, Sokal, Hasford, EUTOS uzun vadeli sağkalım skoru (EUTOS long term survival, ELTS) ve Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) skorları açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Tanıdan tedavi baş-

Tablo 1. Demografik ve klinik özellikler (Glivec vs. tüm jenerikler)

Özellik	Glivec (n= 186)	Jenerik (n= 121)	p
Kadın/Erkek	91/95	55/66	0.32
Ortanca yaş (aralık)	46 (18-88)	51 (20-79)	0.01
Sokal (düşük/orta/yüksek/yok)	107/45/3/31	75/40/0/6	0.22
Hasford (düşük/orta/yüksek/yok)	88/64/2/32	66/47/1/7	0.95
ELTS (düşük/orta/yüksek/yok)	33/95/28/30	22/64/28/7	0.42
ECOG >1, n (%)	16 (%8.6)	13 (%10.7)	0.33
Ortanca takip süresi (ay, aralık)	139 (15-321)	59 (15.9-171.9)	<0.001
Tedaviye başlama süresi (gün, aralık)	23.5 (1-365)	13 (1-199)	0.01

Tablo 2. Moleküler ve klinik yanıtlar ile sağkalım sonuçları

Değişken	Glivec (n= 186)	Jenerik (n= 121)	p
Optimal Moleküler Yanıt Oranı			
3. ay OMY oranı (\leq %10), n (%)	113 (77.9)	53 (43.8)	<0.001
6. ay (\leq %1), n (%)	78 (72.2)	44 (39.2)	0.001
12. ay (\leq %0,1), n (%)	68 (64.1)	31 (34.5)	<0.001
Olaysız Sağkalım			
Ortanca EFS, ay (%95 GA)	97.5 (159-177)	46.3 (56-93)	<0.001
Cox Regresyonu (EFS için)			
Jenerik ilaç (Ref: Glivec)	HR: 1.85 (%95 GA: 1.32-2.59)		<0.001
Yaş (sürekli değişken)	HR: 1.01 (%95 GA: 0.99-1.02)		0.41
Yan Etkiler (\geq2. derece)			
Herhangi bir toksite, n (%)	17 (%9.1)	9 (%7.4)	0.38

OMY: Optimal moleküler yanıt, EFS: Olaysız sağkalım, HR: Hematolojik yanıt, GA: Güven aralığı.

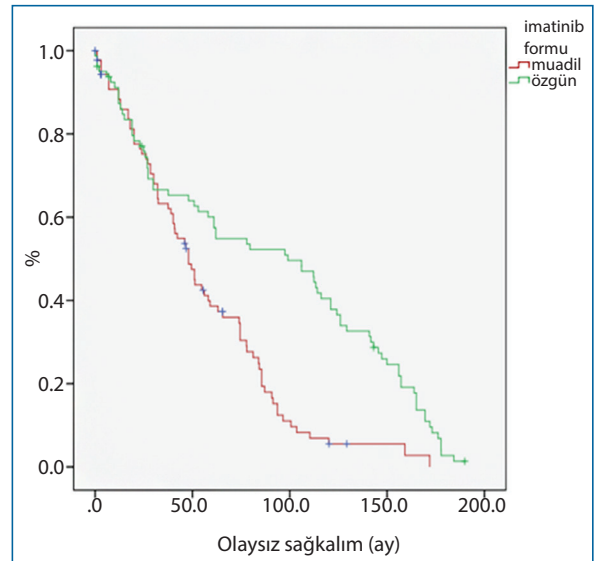
langıcına kadar geçen ortanca süre Glivec grubunda 23.5 gün (1-365), jenerik grubunda 13 gün (1-199) ($p < 0.05$) idi. Ortanca takip süresi Glivec grubunda 139 ay (15-321), jenerik grubunda 59 ay (15.9-171.9) ($p < 0.001$) idi.

Üçüncü, altıncı ve 12. aylardaki tam hematolojik yanıt oranları gruplar arasında benzerdi. Ancak OMY oranları Glivec grubunda tüm zaman noktalarında anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Üçüncü ayda optimal OMY oranı (\leq %10) Glivec grubunda %77.9 ($n = 113$), jenerik grubunda %43.8 ($n = 53$) idi ($p < 0.001$). Altıncı ve 12. aylarda da benzer şekilde Glivec lehine anlamlı fark izlendi (Tablo 2). Ortanca EFS, Glivec grubunda anlamlı derecede daha uzundu [Glivec ile 97.5 ay, %95 güven aralığı (GA): 159-177; jenerikler ile 46.3 ay, %95 GA: 56-93; $p < 0.001$] (Şekil 1).

Yaş ve diğer prognostik faktörler için düzeltilmiş Cox regresyon analizinde, jenerik ilaç kullanımı daha kısa EFS ile bağımsız ilişkiliydi [HR: 1.85, %95 güven aralığı (GA): 1.32-2.59, $p < 0.001$]. Gruplar arasında \geq 2. derece yan etkiler açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0.38$) (Tablo 2).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu retrospektif, gerçek yaşam verisi çalışmasında, yeni tanı kronik faz KML hastalarında birinci basamak jenerik



Şekil 1. Özgün ve jenerik imatinib kullanan hastaların olaysız sağkalımlarına ait Kaplan-Meier eğrileri.

imatinib (tüm markalar birlikte) kullanımının, orijinal imatinibe kıyasla daha düşük OMY oranları ve daha kısa EFS ile ilişkili olduğunu gözlemledik. Bu fark, yaş gibi potansiyel

Tablo 3. Literatürde orijinal ve jenerik imatinib karşılaştırmalı çalışmaların özeti

Çalışma/Yıl/Ülke/Hasta Sayısı/Tasarım	Karşılaştırma Tipi	Ana Bulgular (Jenerik vs. Orijinal)
Gemelli et al./2020/İtalya/200/Retrospektif	Switch (≥36 ay orijinal → jenerik)	PZR değerleri jenerik sonrası azaldı (p= 0.003); Yanıt: Stabil %69, iyileşme %25.5, kötüleşme %5.5; Kas krampları, ödem, diyare, halsizlik jenerik lehine daha az (p< 0.05).
Bonifacio et al./2018/İtalya/294/Gözlemsel	Switch (≥6 ay orijinal → jenerik)	Yanıt: Stabil %61, iyileşme %25, kötüleşme %14; Sadece %2 orijinale geri döndü; Tahmini tasarruf ~3 milyon €.
Eskazan et al./2017/Türkiye/90/Retrospektif	Birinci basamak	Üçüncü ay OMY (≤%10): %72'ye karşı %62.5 (p= 0.38); OS ve EFS jenerikte de anlamlı; iki grup arasında fark yok.
Abou Dalle et al./2019/ABD/38/Retrospektif	Switch (medyan 12 yıl orijinal → jenerik)	Yanıt: Stabil %89, iyileşme %8, kötüleşme %3; Hiçbir hasta MMR kaybetmedi; üç hasta orijinale geri döndü.
Kozaric et al./2016-2017/Bosna Hersek/53/Retrospektif	Birinci basamak	24. ay CCyR: %69'a karşı %70 (p= 0.12); OS: %88'e karşı %85 (p> 0.05); tedavi başarısızlığı: %8'e karşı %30 (jenerikte daha yüksek).
Pagnano et al./2018/ Brezilya, İtalya, Arjantin/445/Gözlemsel (çok merkezli)	Birinci basamak	Üçüncü ay başarısızlık: %6.6'ya karşı %14.7 (p= 0.04); 24. ay OS: %99'a karşı %96 (p= 0.016); EFS: %73'e karşı %58 (p< 0.001) jenerik aleyhine.
Dou et al./2020/Çin/442/Retrospektif	Birinci basamak	Dört yıllık CCyR: %97.0'a karşı %97.3; MMR: %87.8'e karşı %90.1; FFS, PFS, OS benzer; düşük SES jenerik tercihiyle ilişkili.
Cheng et al./2024/Çin/170/Retrospektif	Birinci basamak+switch	Zirve konsantrasyonu: 1549.9'a karşı 1479.0 ng/mL (p= 0.95); iki yıllık MMR: %33.3'e karşı %37.0; EFS/FFS benzer.
Jiang et al./2017/Çin/323/retrospektif (çok merkezli)	Birinci basamak	12. ay MCyR: %89.2'ye karşı %87.1; CCyR: %87.4'e karşı %87.3; MMR: %57.0'a karşı %55.3; PFS/EFS benzer.
Malkan et al./2015/Türkiye/120/Retrospektif (çok merkezli)	Karışık (Birinci basamak+switch)	HR, CR, MR fark yok; ikinci jenerasyon TKI'ye geçiş: orijinalde 11, jenerikte bir hasta.
Tangkitchot et al./2025/Tayland/71/Retrospektif kohort	Birinci basamak	12. ay CCyR: %73.3'e karşı %70.8 (p= 0.825); MMR: %35.6'ya karşı %41.7 (p= 0.618); OS: jenerikte anlamlı kısa (p< 0.001).
Ercaliskan et al./2021/-/36 çalışma/Sistemik derleme	Birinci basamak+switch	Biyoeşdeğerlik gösterilmiş; çoğu çalışmada etkinlik ve güvenlik benzer; ülkeler arası farklılıklar mevcut.

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu, MY: Optimal moleküler yanıt, CCyR: Tam sitogenetik yanıt, MMR: Majör moleküler yanıt, EFS: Olaysız sağkalm, OS: Genel sağkalm, PFS: Progresyonsuz sağkalm, SES: Sosyoekonomik durum, FFS: Tedavi başarısızlığı olmadan sağkalm, HR: Hematolojik yanıt, CR: Sitogenetik yanıt, MR: Moleküler yanıt, TKI: Tirozin kinaz inhibitörü.

karşıtırcılar için düzeltilmiş Cox regresyon analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak kalmıştır. Literatürde imatinib jeneriklerinin etkinliğine dair çelişkili kanıtlar bulunmaktadır. Tablo 3'te bu konudaki güncel çalışmalar özetlenmiştir.

Bulgularımızla uyumlu olarak, Bosna Hersek'ten Kozaric ve arkadaşlarının yayınladığı üç yıllık takip çalışması, birinci basamakta jenerik imatinib kullanan hastalarda tedavi başarısızlığı oranının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu (%30'a karşı %8) bildirmiştir (4,5). Benzer şekilde, Pagnano ve arkadaşlarının Brezilya, İtalya ve Arjantin'de yürüttüğü çok merkezli gözlemsel çalışmada, jenerik imatinib grubunda üçüncü ayda tedavi başarısızlığı daha yüksek, 24. ayda OS, progresyonsuz sağkalm (PFS) ve EFS ise anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (6).

Tayland'dan Tangkitchot ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yayınlanan bir gerçek yaşam verisi çalışması, erken yanıtların benzer olmasına rağmen, jenerik imatinib kullanan hastalarda OS'nin orijinal imatinib alanlara göre anlamlı derecede daha kısa olduğunu ortaya koymuştur (p< 0.001) (7). Bu çalışmada ayrıca, jenerik grupta ek sitogenetik anormalliklerin daha sık olduğu ve takip süresinin daha kısa olmasına rağmen OS farkının zaman-bağımlı Cox regresyonunda da anlamlı kaldığı belirtilmiştir.

Öte yandan, literatürde jenerik imatinibin orijinal ile eş değer olduğunu gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur. İtalya'dan Gemelli ve arkadaşlarının Generic İmatinib Switch (GIMS) çalışması, orijinal molekülden jeneriğe geçen 200 hastada, hastaların %69'unda yanıtın

stabil kaldığını ve %25.5'inde iyileştiğini bildirmiştir (8). Bu çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, jenerik imatinibe geçiş sonrası polimeraz zincir reaksiyonu değerlerinin anlamlı olarak azalması ($p= 0.003$) ve kas krampları, ödem, diyare ve halsizlik gibi yan etkilerin çoğunda jenerik lehine daha iyi tolere edilebildiğinin saptanmasıdır. Bonifacio ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı bir başka çalışmada, 294 hasta ortalama 7.4 yıl orijinal imatinib kullandıktan sonra jeneriğe geçmiş ve hastaların %61'inde yanıt stabil kalmış, sadece %2'si orijinale geri dönmüştür (9).

Türkiye'den Eskazan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da jenerik imatinibin birinci basamakta orijinal ile benzer erken moleküler yanıt ve sağkalım sonuçları gösterdiği bildirilmiştir (10). Amerika Birleşik Devletleri'nden Abou Dalle ve arkadaşlarının MD Anderson'daki çalışmasında, orijinalden jeneriğe geçen 38 hastanın %89'unda yanıt stabil kalmış, hiçbir hasta majör moleküler yanıt (MMR) kaybetmemiştir (11). Çin'den Dou ve arkadaşları, 442 hasta üzerinde yaptıkları eğilim skoru eşleştirmeli çalışmada, jenerik ve orijinal imatinibin dört yıllık tam sitogenetik yanıt, MMR, tedavi başarısızlığı olmadan sağkalım (FFS), PFS ve OS açısından benzer olduğunu göstermiş; ancak düşük sosyoekonomik düzeydeki hastaların jenerik imatinibi tercih ettiğini ve bu durumun karşılaştırmalarda dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır (12). Cheng ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladığı çalışmada, jenerik ve orijinal imatinibin plazma doruk konsantrasyonları ($p= 0.95$), iki yıllık MMR oranları, EFS ve FFS açısından anlamlı fark bulunmamıştır (13).

Ercaliskan ve arkadaşlarının 2021'de yayınladığı sistematik derleme, jenerik imatinibin biyoeşdeğerlik, etkinlik ve güvenlik açısından orijinal moleküle non-inferior olduğu sonucuna varmıştır (14). Bununla birlikte yazarlar, farklı ülkelerde farklı jenerik markaların bulunmasının ve ülkeler arası düzenleyici standart farklılıklarının çelişkili sonuçlara yol açabileceğini belirtmişlerdir.

Literatürdeki bu çelişkili sonuçlar birkaç faktörle açıklanabilir. Farklı jenerik markalar arasındaki biyofarmasötik farklılıklar ilk olarak akla gelebilir. Bazı jenerik formülasyonlar alfa kristal formundayken, orijinal imatinib beta kristal formundadır. Bu durum çözünürlük ve stabiliteyi etkileyebilir. Grillo ve arkadaşları alfa formunun oda sıcaklığında beta formuna göre daha az stabil olduğunu göstermiştir (15). Ülkeden ülkeye değişen biyoeşdeğerlik standartları da farklılıklara yol açabilir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, Avrupa İlaç Ajansı (*European Medicines Agency*) ve İtalyan İlaç Ajansı (*Agenzia Italiana Del Farmaco*) gibi otoriteler jenerik ilaçlar için emilim hızının referans ilacın %80-125'i arasında olmasını yeterli görmektedir. Ancak bazı ülkelerde bu standartların uygulanmasında farklılıklar olabilmektedir. Hasta uyumu da bu çelişkili sonuçları açıklayabilir. Daha ucuz olan jenerik ilaçlara erişimde yaşanan

aksaklıklar veya maliyet nedeniyle tedaviye ara verme, etkinlik farkıymış gibi algılanabilir. Kili-Drori ve arkadaşlarının Kanada'daki çalışması, jenerik imatinib ile tedaviye devam etme oranının orijinalden daha düşük olduğunu (sırasıyla %72.8'e karşı %88.2, $p= 0.03$) göstermiştir (16). Çalışma popülasyonlarının yaş, risk skorları ve genetik özellikleri farklılık gösterebileceğinden sosyoekonomik ve demografik farklılıklar sonuçları etkileyen bir diğer parametre olabilir. Dou ve arkadaşlarının çalışmasında gösterildiği gibi, düşük sosyoekonomik düzeydeki hastalar jenerik imatinibi tercih etmekte ve bu hastalarda daha kötü klinik parametreler bulunabilmektedir (12). Çalışmalarda takip süresi farklılıkları da sonuçları etkileyebilir. Çalışmamızda olduğu gibi, orijinal imatinibin daha uzun süredir piyasada olması takip sürelerinde yanlılığa (*follow-up time bias*) neden olabilir.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları, retrospektif tasarımı ve gruplar arasındaki anlamlı takip süresi farkıdır. Bu durum, özellikle EFS sonuçlarında gözlem süresi yanlılığına yol açabilir. Ayrıca, hasta uyum verilerinin eksikliği ve tedavi sırasında bazı hastaların bir jenerik markadan diğerine geçmiş olabileceği bilgisi diğer kısıtlılıklardır. Jenerik markaları tek bir grupta topladığımız için, belirli bir markanın diğerlerinden farklı performans gösterip göstermediğini söyleme olanağımız bulunmamaktadır. Ayrıca, yan etki verileri doğrudan klinisyenler tarafından toplanmış olup hasta tarafından bildirilen sonuç ölçekleri kullanılmamıştır, bu da özellikle düşük dereceli yan etkilerin eksik bildirilmesine yol açabilir.

Bu çalışmanın literatüre en önemli katkısı, aynı ülkeden yapılmış ve jenerik imatinibin eş değer olduğunu gösteren çok merkezli bir çalışmanın bulgularıyla taban tabana zıt sonuçlar vermesidir. Bu durum, gerçek yaşam verisinin karmaşıklığını ve her jenerik markanın her hastada aynı performansı göstermeyebileceğini vurgulaması açısından değerlidir. Bulgularımız, ELN 2020 kılavuzlarının jenerik imatinibi birinci basamak seçenekler arasında göstermesine rağmen, bireysel hasta takibinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, kronik faz KML'de birinci basamak tedavide jenerik imatinib formülasyonlarının (tümü birlikte) kullanımı, bu gerçek yaşam veri setinde orijinal imatinibe kıyasla daha düşük OMY oranları ve daha kısa EFS ile ilişkilendirilmiştir. Güvenlik profilleri benzer bulunmakla birlikte, etkinlikteki bu potansiyel farklılıklar, özellikle uzun dönem sağkalım hedeflenen hastalarda dikkate alınmalıdır. Literatürdeki çelişkili bulgular, jenerik imatinib reçetelemesinin her hastanın bireysel yanıtının dikkatli takibi eşliğinde yapılması gerektiğini göstermektedir. Sonuçlarımız, prospektif, randomize kontrollü çalışmalarla ve ideal olarak her bir jenerik formülasyon için ayrı ayrı biyoeşdeğerlik çalışmaları ile desteklenmelidir. Jenerik imatinib,

maliyet avantajı nedeniyle özellikle kaynak kısıtlı ülkelerde önemli bir tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak hastaların yakın takibi ve yanıtın düzenli değerlendirilmesi esastır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan onay alınmıştır (Tarih: 08.04.2022, Karar no: İ04-175-22).

HAKEM DEĞERLENDİRMESİ

Dış bağımsız.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EK, PT, SCB, GCS; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: EK, PT, GCS, ÖA; Verilerin toplanması: EK, MÇ; Makalenin yazımı: EK, PT, SKT, TD; Onaylama: PT.

KAYNAKLAR

- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2014;89:547-56. <https://doi.org/10.1002/ajh.23691>
- Guilhot F, Druker B, Larson RA, Gathmann I, So C, Waltzman R, et al. High rates of durable response are achieved with imatinib after treatment with interferon alpha plus cytarabine: results from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) trial. *Haematologica* 2009;94:1669-75. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.010629>
- Habeck M. FDA licences imatinib mesylate for CML. *Lancet* 2002;356:1006-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00608-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00608-8)
- Kozaric AK, Islamagic E, Radich JP, Suljovic Hadzimesic E, Hasic A, Kurtovic S. The comparison of efficacy between generic and branded imatinib in achievement of overall survival and cytogenetic responses in CML patients in Bosnia and Herzegovina. *Blood* 2016;128:5451. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.5451.5451>
- Islamagic E, Kurtovic S, Kozaric M, Hadzimesic ES, Hasic A, Mehinovic L, et al. The three year follow-up of CML patients treated with first-line generic and first-line branded imatinib in Bosnia and Herzegovina. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 2017;27:8-12. <https://doi.org/10.4999/uhod.171773>
- Pagnano KB, Fava C, Miranda EC, Bendit I, Seguro FS, Magalhães GHR, et al. Efficacy and safety of generic imatinib compared to glivec in chronic phase - chronic myeloid leukemia - a multicenter, observational study. *Blood* 2018;132:46. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-113718>
- Tangkitchot J, Tantiworawit A, Niprapan P, Wongsarikan N, Srichairatanakool S, Punnachet T, et al. Comparative clinical outcomes and safety of generic versus original imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: A real-world cohort study from Thailand. *J Clin Med* 2025;14:3695. <https://doi.org/10.3390/jcm14113695>
- Gemelli M, Elli EM, Elena C, Iurlo A, Intermesoli T, Maffioli M, et al. Use of generic imatinib as first-line treatment in patients with chronic myeloid leukemia (CML): the GIMS (Glivec to Imatinib Switch) study. *Blood Res* 2020;55:139-45. <https://doi.org/10.5045/br.2020.2020130>
- Bonifacio M, Scaffidi L, Binotto G, Miggiano MC, Danini M, Minotto C, et al. Safety and efficacy of switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy. *Leuk Res* 2018;74:75-9. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2018.09.018>
- Eskazan AE, Sadri S, Keskin D, Ayer M, Kantarcioglu B, Demirel N, et al. Outcomes of chronic myeloid leukemia patients with early molecular response at 3 and 6 months: A comparative analysis of generic imatinib and glivec. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:804-11. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.07.255>
- Abou Dalle I, Kantarjian H, Burger J, Estrov Z, Ohanian M, Verstovsek S, et al. Efficacy and safety of generic imatinib after switching from original imatinib in patients treated for chronic myeloid leukemia in the United States. *Cancer Med* 2019;8:6559-65. <https://doi.org/10.1002/cam4.2545>
- Dou X, Qin Y, Lai Y, Shi H, Huang X, Jiang Q. Comparable efficacy and safety of generic imatinib and branded imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia with a consideration of socioeconomic characteristics: a retrospective study from a single center. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:e304-e15. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.01.009>
- Cheng F, Wu D, Cui Z, Li Q, Li W, Zhang Y. Comparable efficacy and safety of generic and branded imatinib for patients with chronic myeloid leukemia in China. *Therapeutic advances in hematology* 2024;15:20406207241270806. <https://doi.org/10.1177/20406207241270806>
- Erçalışkan A, Seyhan Erdoğan D, Eşkazan AE. Current evidence on the efficacy and safety of generic imatinib in CML and the impact of generics on health care costs. *Blood Advances* 2021;5:3344-53. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004194>
- Grillo D, Polla G, Vega D. Conformational polymorphism on imatinib mesylate: grinding effects. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012;101:541-51. <https://doi.org/10.1002/jps.22772>
- Klil-Drori AJ, Yin H, Azoulay L, Harnois M, Gratton MO, Busque L, et al. Persistence with generic imatinib for chronic myeloid leukemia: a matched cohort study. *Haematologica* 2019;104:e293-e5. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.211235>