

DASATINIB

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI DASATINIB ATC L01XE06
(SPRYCEL®)**

Presentata da

COMMISSIONE PRONTUARIO TERAPEUTICO PROVINCIA SASSARI

In data gennaio 2008

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Dasatinib è un inibitore dell'attività tirosin-chinasica di BCR-ABL e di altre 4 chinasi oncogeniche, con meccanismo di azione che si esplica attraverso la competizione con l'ATP per il sito di legame sulla porzione tirosin-chinasica della proteina target di cui viene inibita l'attività catalitica, con conseguente blocco della traduzione del segnale.

Il farmaco è indicato per il trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica (LMC) in fase cronica accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.

Dasatinib è anche indicato per il trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta (LLA) con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) e LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

Le **LEUCEMIE MIELOIDI** sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da infiltrazione del sangue periferico, del midollo osseo e di altri tessuti da parte di cellule neoplastiche del sistema emopoietico [Harrison-Principi di medicina interna. XV edizione-; <http://www.ematbo.unibo.it/ricerca/lmc.asp>]. Tra queste le neoplasie maligne che, sulla base del decorso e in assenza di trattamento, variano da forme rapidamente fatali fino a forme di lenta crescita. La leucemia mieloide viene tradizionalmente distinta in **acuta** e **cronica**.

La **LEUCEMIA MIELOIDE CRONICA (LMC)** è una malattia neoplastica relativamente rara (1-2 casi/100.000 abitanti/anno) prevalente nell'adulto-anziano. Le cellule leucemiche sono caratterizzate nel 95% dei casi dalla presenza nel loro nucleo di un cromosoma anomalo, detto "cromosoma di Philadelphia" che si forma in seguito ad una traslocazione tra il cromosoma 9 ed il cromosoma 22. Questa traslocazione, attraverso il trasferimento di materiale genetico da un cromosoma all'altro, causa la fusione di due geni (il gene BCR del cromosoma 22 ed il gene ABL del cromosoma 9), normalmente separati: il gene ibrido BCR-ABL che si viene a formare gioca un

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

ruolo fondamentale nello sviluppo di questa malattia, inducendo un aumento della capacità proliferativa delle cellule leucemiche e rendendole resistenti ai normali sistemi di controllo della moltiplicazione cellulare.

La **LMC**, se non trattata, è caratterizzata da un decorso clinico che si articola in due o tre fasi.

Nella fase iniziale della malattia, detta **fase cronica**, le cellule leucemiche tendono a crescere di numero con aumento del numero dei globuli bianchi nel sangue periferico e del volume della milza, ma conservano la capacità di maturare e di produrre cellule del sangue "normali". Durante questa fase il controllo della malattia è abbastanza agevole.

Dopo un periodo di tempo variabile, fa seguito una seconda fase, detta **fase blastica**, in cui le cellule neoplastiche perdono la capacità di maturare e la malattia assume le caratteristiche di una leucemia acuta, diventando aggressiva.

L'evoluzione in fase blastica può avvenire in modo improvviso o attraverso una **fase intermedia** definita **fase accelerata**, che può durare da poche settimane a molti mesi. La fase accelerata della malattia è caratterizzata dallo sviluppo di anemia ingravescente non imputabile a perdite ematiche o chemioterapia, evoluzione clonale citogenetica, percentuale di blasti midollari o periferici dal 10 al 20% o una conta piastrinica $>100.000/\mu\text{l}$. Con il termine di **crisi blastica** invece si definisce una anemia acuta con una percentuale di blasti midollari o periferici $\leq 20\%$. La fase blastica è la fase più avanzata ed è altamente refrattaria alla terapia. Nei due terzi dei casi il fenotipo è mieloblastico, nei restanti casi il fenotipo è linfoblastico. Nell'85% dei pazienti la malattia è diagnosticata nella fase cronica. La sopravvivenza a 5 anni è pari a circa il 35%.

La **LEUCEMIA LINFOBLASTICA ACUTA (LLA)** colpisce prevalentemente i bambini mentre l'incidenza nella popolazione adulta è inferiore a 1 caso su 100.000. Nel 20-25% dei casi nel nucleo delle cellule leucemiche è presente il cromosoma di Philadelphia.

STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Il **National Institute for Clinical Excellence (NICE)** raccomanda (ottobre 2003) l'imatinib come trattamento di prima scelta nella LMC con cromosoma *Philadelphia* positivo (*Ph+*) in fase cronica e come alternativa per i pazienti in fase accelerata o con crisi blastica purché l'imatinib non sia stato usato precedentemente. Qualora si verificasse la progressione della malattia dalla fase cronica alla fase accelerata o alla crisi blastica, pur in presenza del trattamento con imatinib, l'uso continuato del farmaco è raccomandato solo nell'ambito di studi clinici controllati [Linee guida NICE 2003].

La **National Comprehensive Cancer Network** divide i pazienti, dopo tre mesi di terapia con imatinib, a seconda della presenza o meno di remissione ematologica [Chronic Myelogenous Leukemia – NCCN 2007 v.2. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf].

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

La seguente tabella riassume tale distinzione:

PZ NON IN REMISSIONE EMATOLOGICA O RECIDIVANTI (a tre mesi)	PZ IN REMISSIONE EMATOLOGICA (a tre mesi)	PZ SENZA RISPOSTA CITOGENETICA (a sei mesi)	PZ SENZA RISPOSTA CITOGENETICA O A RISP CITOGEN MINORE (a dodici mesi)	PZ SENZA RISPOSTA CITOGENETICA O COMPLETA A RISP CITOGEN MINORE (a diciotto mesi)	PAZIENTE CON LMC IN FASE ACCELERATA	PZ CON LMC IN FASE BLASTICA MIELOIDE O LINFOIDE
<u>non raccomandato</u> un ulteriore trattamento con interferone alfa (con o senza citarabina) o imatinib a dosaggi elevati; <u>raccomandato</u> : dasatinib e l'ulteriore opportunità di un trapianto	continuare la terapia con imatinib al medesimo o dosaggio ;	passare a dasatinib oppure aumentare la dose di imatinib (600-800 mg se tollerato)	Passare a dasatinib	di passare a dasatinib oppure aumentare la dose di imatinib (600-800 mg)	<u>raccomandato</u> dasatinib seguito da trapianto	<u>Raccomandato</u> : dasatinib o chemioterapia di induzione seguiti da trapianto

Lo **Scottish Medicines Consortium** ha approvato l'utilizzo di dasatinib per il trattamento di adulti con LMC in fase cronica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato ma non raccomanda il farmaco per le altre indicazioni per cui è stato registrato a causa del rapporto costo-beneficio non favorevole [Scottish Medicine Consortium, No. (370/07)-(371/07). <http://www.scottishmedicines.org.uk>].



INDICAZIONI REGistrate E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

DASATINIB è un potente inibitore delle chinasi della famiglia SRC e della tirosina chinasi BCR-ABL, a cui si lega in entrambe le conformazioni attiva e non attiva, anche a concentrazioni subnanomolare (0,6-0,8 µM) [Sprycel®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto]. Inoltre riesce a contrastare altre chinasi oncogeniche selezionate tra cui c-KIT, il recettore della Efrina (EPH) e il recettore PDGFβ.

In vitro, dasatinib è attivo su linee cellulari leucemiche che rappresentano varianti sensibili e resistenti a imatinib. Questi studi preclinici mostrano che dasatinib può superare la resistenza a imatinib risultante dalla iperespressione di BCR-ABL, da mutazioni del dominio chinasi di BCR-ABL, dall'attivazione di vie alternative

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

di trasduzione del segnale che coinvolgono la famiglia delle SRC chinasi (LYN, HCK) e l'iperespressione del gene della multi-drug resistance. Inoltre, dasatinib inibisce la famiglia delle SRC chinasi a concentrazioni subnanomolari.

Indicazioni terapeutiche registrate:

Dasatinib è indicato per il trattamento di adulti con leucemia mieloide cronica, in fase cronica, accelerata o in fase blastica con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia comprendente imatinib mesilato.

Dasatinib è anche indicato per il trattamento di adulti affetti da leucemia linfoblastica acuta con cromosoma Philadelphia positivo (Ph+) ed LMC in fase blastica linfoide con resistenza o intolleranza ad una precedente terapia.

Il 23 Dicembre 2005 dasatinib ha ottenuto dall'EMA la designazione di farmaco orfano.

Il farmaco è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata EMA nel novembre 2006, recepita in Italia il 16/05/2007.

Ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale, i centri utilizzatori dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di follow-up, secondo le indicazioni pubblicate nel sito <http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>.

Il farmaco è inserito nell'elenco dei farmaci sottoposti a monitoraggio intensivo delle sospette reazioni avverse

La dose raccomandata è 70 mg due volte al giorno (BID), somministrata per via orale al mattino e alla sera, con o senza cibo. La terapia va continuata fino alla progressione della malattia o fino all'intolleranza del paziente verso il farmaco [Determinazione AIFA n.151/2007].

La scheda tecnica del farmaco riporta però le seguenti note:

Dasatinib	LMC in fase cronica	100-140 mg/die	Il dosaggio raccomandato è 100 mg/die ma negli studi clinici l'aumento della dose a 140 mg bid è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica.
	LMC in fase accelerata o blastica	70 mg bid-100 mg bid	Il dosaggio raccomandato è 70 mg bid ma negli studi clinici l'aumento della dose a 100 mg bid (è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica).
	LLA Ph+	70 mg bid-100 mg bid	Il dosaggio raccomandato è 70 mg bid ma negli studi clinici l'aumento della dose a 100 mg bid è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica.

DASATINIB

Eventi avversi

Negli studi clinici condotti dasatinib è risultato generalmente ben tollerato.

Gli eventi avversi non ematologici verificatisi sono stati di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse non ematologiche riportate più frequentemente ($\geq 10\%$) sono state reazioni gastrointestinali tra cui diarrea (32%), nausea (19%), vomito (13%), ritenzione di fluidi inclusi edema periferico (15%) e versamento pleurico (14%), cefalea (23%), affaticamento (18%), astenia (14%), rash (14%), dispnea (14%), e piressia (13%) [Sprycel®. European Public Assessment Report (EPAR)-EMA. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-en6.pdf].

Episodi emorragici si sono verificati in un terzo circa dei pazienti trattati.

Nella LMC, le citopenie (trombocitopenia, neutropenia e anemia) sono state di riscontro comune.

La comparsa di citopenia è risultata dipendere chiaramente anche dallo stadio della malattia. La frequenza di neutropenia e trombocitopenia di grado 3 o 4 è risultata superiore nella fase accelerata e blastica (rispettivamente 74-83% e 83-82% per neutropenia e trombocitopenia) rispetto ai pazienti in fase cronica (49% neutropenia e 48% trombocitopenia). Nella LMC blastica linfoide e nella LLA Ph+, la neutropenia e la trombocitopenia di grado 3 e 4 sono state riportate con valori simili a quelli riportati nella LMC in fase avanzata (81% neutropenia e 83% trombocitopenia).

Non ci sono dati sulla sicurezza a lungo termine. **L'EMA ha identificato un programma di gestione del rischio relativamente a rilevanti rischi già riscontrati** (mielosoppressione, ritenzione di fluidi, episodi emorragici e prolungamento dell'intervallo QT), potenziali rischi rilevanti (grave epatotossicità e fototossicità) e alla mancanza di importanti informazioni (utilizzo in pazienti con disfunzione epatica di grado da moderato a severo, tossicità riproduttiva e cancerogenicità) [Scottish Medicine Consortium, No. (370/07)-(371/07). <http://www.scottishmedicines.org.uk>]



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA DEL FARMACO

L'EMA ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di dasatinib in uno studio clinico di fase I e in cinque studi clinici principali di fase II condotti su 511 pazienti affetti da LMC (in fase accelerata, in fase cronica, in fase linfoide blastica, in fase mieloide blastica) e LLA Ph+.

Negli studi di fase II sono state permesse modifiche del dosaggio 70 mg bid in caso di progressione della patologia o mancanza di risposta o per gestire la tossicità del farmaco. In quattro studi non è stato previsto un gruppo di controllo.

La maggior parte dei pazienti arruolati negli studi era stata precedentemente trattata con imatinib per un periodo superiore a tre anni, ad un dosaggio superiore a 600 mg/die ed era stata sottoposta a trattamento con interferone o chemioterapia.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

Dei 5 studi di fase II, 4 sono studi a braccio singolo, non controllati, (start A-B-C-L) ed uno è uno studio randomizzato controllato verso imatinib ad alte dosi (start R).

Studi effettuati in pazienti con **LMC in fase cronica** - Start **C** e start **R**

Lo studio start C, ha valutato l'efficacia di dasatinib (70 mg/bid) su un singolo braccio di pazienti con **LMC in fase cronica**, 387 pazienti resistenti o intolleranti ad imatinib, misurando la come endpoint primario la **risposta citogenetica maggiore** a 8 mesi. I risultati disponibili su una coorte di 186 soggetti trattati mostrano che:

-l'endpoint primario è stato raggiunto nel 52% dei pazienti,

-la risposta citogenetica completa nel 39%

-la risposta ematologica completa nel 90%, la durata della risposta ematologica e citogenetica è stata di 5 e 3 mesi.

Il tasso di sopravvivenza libera da progressione a 8 mesi è stato del 92,4%.

Lo start R è descritto nella sezione di valutazione comparativa

LMC in fase accelerata - studio **start A**

E' stato condotto uno studio in aperto, non controllato che ha valutato l'efficacia di dasatinib (70 mg/bid) in 107 pazienti, resistenti o intolleranti ad imatinib, con LMC in fase accelerata. A 8 mesi il raggiungimento della risposta ematologica maggiore ed ematologica globale (endpoint primari) è stato raggiunto rispettivamente nel 64% e 81% dei pazienti inclusi nell'analisi (107), ed una risposta ematologica completa nel 39% dei pazienti.

LMC in fase blastica mieloide e linfoide – start B e start L

Sono disponibili due studi in aperto, a braccio singolo, con lo stesso disegno e pubblicati cumulativamente, che hanno valutato efficacia e sicurezza di dasatinib (70 mg/bid) in 74 e 42 soggetti in crisi blastica rispettivamente mieloide (start B) e linfoide (start L). resistenti o intolleranti ad imatinib Nello start B il tasso di risposta ematologica maggiore a 6-8 mesi (endpoint primario) è stato rispettivamente del 32% e 34%; la risposta ematologica globale (altro endpoint primario) del 53%. La durata mediana della sopravvivenza libera da progressione è stata di 5 mesi.

Nello start L, dei 42 pazienti con crisi blastica linfoide, (lo studio includeva anche 36 pazienti con LLA Ph+, parte pubblicata separatamente), solo 7 pazienti hanno completato il follow up a 6 mesi e 5 quello a 8 mesi principalmente a seguito della progressione della malattia o eventi avversi. (dialogo sui farmaci gen 08). A 6-8 mesi il 31% dei pazienti (13/42) ha raggiunto la risposta ematologica maggiore e il 36% (15/42) una risposta ematologica totale.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

LLA Ph+ (parte dello studio start-L)

La parte dello studio start-L, che includeva pazienti con LLA Ph+ resistenti o intolleranti ad imatinib, è stata pubblicata separatamente. Si tratta della valutazione in aperto, di un braccio singolo di pazienti (n. 36) trattato con dasatinib 140 mg/die.

A 8 mesi di follow up la risposta ematologica maggiore e la risposta ematologica globale (esiti principali) erano rispettivamente del 42% e 50%.

Negli studi clinici condotti dasatinib è risultato generalmente ben tollerato.

Il farmaco può dare eventi avversi non ematologici di grado da lieve a moderato. IL 33% circa dei pazienti ha sviluppato episodi emorragici; inoltre sono comuni le citopenie (trombocitopenia, neutropenia e anemia). Non ci sono dati sulla sicurezza a lungo termine e l'EMA ha richiesto un programma di gestione del rischio.

TABELLA – DEFINIZIONI DELLE RISPOSTE EMATOLOGICHE E CITOLOGICHE

Risposta citogenetica maggiore (MCyR): risposta citogenetica completa (0% metafasi Ph+) + risposta citogenetica parziale (> 0%–35%).

Risposta ematologica globale: risposta ematologica completa (CHR) + nessuna evidenza di leucemia (NEL)+ risposta ematologica minore (MiHR).

Risposta ematologica maggiore: risposta ematologica completa (CHR) + nessuna evidenza di leucemia (NEL).

Risposta ematologica completa (LMC cronica): globuli bianchi (WBC) \leq limite superiore della norma, piastrine < 450.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico \leq limite superiore della norma, e assenza di coinvolgimento extramidollare.

Risposta ematologica completa (LMC avanzata / LLA Ph+): WBC \leq limite superiore della norma, ANC \geq 1.000/mm³, piastrine \geq 100.000/mm³, assenza di blasti o promielociti nel sangue periferico, blasti nel midollo osseo \leq 5%, < 5% mielociti più metamielociti nel sangue periferico, basofili nel sangue periferico \leq limite superiore della norma, e assenza di coinvolgimento extramidollare.

Nessuna evidenza di leucemia (NEL): stessi criteri come per CHR ma ANC \geq 500/mm³ e < 1.000/mm³, e/o piastrine \geq 20.000/mm³ e \leq 100.000/mm³.

Risposta ematologica minore (MiHR): < 15% blasti nel midollo osseo e nel sangue periferico, < 30% blasti più promielociti nel midollo osseo e < 30% blasti più promielociti nel sangue periferico, < 20% basofili nel sangue periferico e assenza di malattia extramidollare oltre milza e fegato.

LMC in fase cronica

Il dasatinib è stato confrontato in termini di efficacia e tollerabilità con imatinib in un solo studio di fase II, randomizzato, in aperto (studio START R). Kantarjian (numererei e collocherei le referenze)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

150 pazienti con LMC resistenti o intolleranti ad imatinib sono stati randomizzati (2:1) a ricevere Dasatinib (70 mg bid) o imatinib ad alto dosaggio (400mg bid).. E' stato previsto il passaggio all'altro braccio di trattamento dei pazienti che mostravano evidenza di progressione di malattia o intolleranza (non gestibile con modificazioni di dose).

Ad un follow-up mediano di 12 settimane non è stata raggiunta una differenza significativa nella risposta citogenetica maggiore, endpoint principale, (36% gruppo dasatinib vs 29% gruppo imatinib, $p=0.40$), mentre è stata raggiunta nella risposta citogenetica completa (22% vs 8%, $p=0.041$).

Dopo un follow up mediano di 15 mesi il braccio trattato con dasatinib ha raggiunto con una maggiore frequenza una **risposta ematologica completa** (93% vs 82%, $p=0.034$), una **risposta citogenetica maggiore** (52% vs 33%, $p=0.023$) e una **risposta citogenetica completa** (40% vs 16%, $p=0.004$).

La differenza in termini di sopravvivenza libera da progressione è risultata significativa a favore del dasatinib con una riduzione del rischio del 86% ($HR = 0,14$; 95%CI: 0,05-0,40).

Un numero significativamente superiore di pazienti nel gruppo imatinib ha sospeso il trattamento rispetto al gruppo dasatinib ($p<0.0001$).



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il farmaco rappresenta l'alternativa terapeutica nel trattamento di leucemie resistenti e/o intolleranti al trattamento con imatinib mesilato.



VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA:

Il costo/die della terapia con dasatinib è superiore a quello dell'imatinib (se si confrontano rispettivamente i range di dosaggio da scheda tecnica). Se si confrontano i dosaggi utilizzati nello studio START R (dasatinib al dosaggio di 70 mg/bid vs imatinib al dosaggio massimo indicato in scheda tecnica di 800 mg/die) il costo /die risulta leggermente inferiore. Tuttavia se dasatinib venisse utilizzato a dosaggi superiori (100 mg bid), come è stato fatto negli studi registrativi per es. in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica, i costi risulterebbero sensibilmente superiori.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

DASATINIB

P. ATTIVO	INDICAZIONE	DOSAGGIO	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE	<u>NOTE DA SCHEDA TECNICA</u>
Dasatinib	LMC in fase cronica	100-140 mg/die	118,25 €	Il dosaggio raccomandato è 100 mg/die ma negli studi clinici l'aumento della dose a 140 mg bid è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica.
	LMC in fase accelerata o blastica	70 mg bid- 100 mg bid	118,25 €-236,51€	Il dosaggio raccomandato è 70 mg bid ma negli studi clinici l'aumento della dose a 100 mg bid (è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica.
	LLA Ph+	70 mg bid- 100 mg bid	118,25 €-236,51€	Il dosaggio raccomandato è 70 mg bid ma negli studi clinici l'aumento della dose a 100 mg bid è stato permesso in caso di mancato ottenimento di una risposta ematologica o citogenetica.

P. ATTIVO	INDICAZIONE	DOSAGGIO	COSTO/DIE ALL'OSPEDALE	<u>NOTE DA SCHEDA TECNICA</u>
Imatinib	LMC in fase cronica	400mg/die- 800mg/die	66,92-133,84€	Il dosaggio raccomandato è 400 mg/die ma è possibile aumentare la dose a 600 o 800 mg/die. Nello studio START R è stato utilizzato dosaggio 800 mg/die.
	LMC in fase accelerata o blastica	600mg/die- 800mg/die	100,38-133,84€	Il dosaggio raccomandato è 600 mg/die ma è possibile aumentare la dose a 800 mg/die.
	LLA Ph+	600mg/die-	100,38 €	

Espressione circa l'inserimento in PTR :      

 = richiesta di inserimento accolta

Per le seguenti motivazioni:

La Commissione approva l'inserimento in PTR del **Dasatinib** in quanto farmaco orfano e come unica alternativa terapeutica dopo fallimento del trattamento delle leucemie con imatinib.

DASATINIB

BIBLIOGRAFIA

1. Harrison. Principi di medicina interna. XV edizione
2. Glivec®, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
3. Linee guida NICE 2003.
4. Sprycel®. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.
5. Determinazione AIFA n.151/2007
6. <http://antineoplastici.agenziafarmaco.it/>
7. Sprycel®. European Public Assessment Report (EPAR)-EMA,
www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-en6.pdf
8. Talpaz M.D., et al. N Engl J Med. 2006; 354, 2531-41.
9. Kantarjian H., et al. Blood. 2007 ; 109, 5143-5150.
10. Hochhaus A., et al. Blood. 2007 ; 109, 2303-2309.
11. Guilhot F., et al. Blood. 2007; 109, 4143-4150.
12. Cortes J., et al. Blood. 2007 ; 109, 3207-3213.
13. Scottish Medicine Consortium, No. (370/07)-(371/07). <http://www.scottishmedicines.org.uk>
14. Chronic Myelogenous Leukemia – NCCN 2007 v.2.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf