

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**  
**ΤΜΗΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ & ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΣΤΟΥΣ ΘΕΣΜΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΚΟΣΤΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ**  
**ΧΡΟΝΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ**  
*ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ*  
*«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»*

**ΑΡΓΥΡΩ ΣΟΛΑΚΙΔΗ, Α.Μ. 31203**

**ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΜΑΙΡΗ ΚΟΝΤΟΥΛΗ-ΓΕΙΤΟΝΑ**

**Κόρινθος, Ιανουάριος 2015**

## Ευχαριστίες

Η παρούσα μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός» κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2007 – Δεκέμβριος 2011, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Θεσμοί και Πολιτικές Υγείας» του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα της παρούσας μελέτης κ. Μαίρη Κοντούλη-Γείτονα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Οικονομικής Ανάλυσης Κοινωνικής Πολιτικής & Οικονομικών της Υγείας, για την παρότρυνση στην επιλογή του συγκεκριμένου θέματος, την συνεχή καθοδήγηση και ενθάρρυνση για την επίτευξη του βέλτιστου δυνατού αποτελέσματος, καθώς και για το χρόνο που μου αφιέρωσε.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αιματολόγο κ. Σταύρο Γιγάντες, Επιμελητή Α' Αιματολογικής Κλινικής Λεμφωμάτων & Μονάδας Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών στο Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός» και τον Αιματολόγο κ. Νικόλαο Χαρχαλάκη, Συντ. Διευθυντή Αιματολογικής Κλινικής & Μονάδας Μ.Μ.Ο. στο Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», για την υποστήριξη, τη βοήθεια και τις πολύτιμες επιστημονικές συμβουλές καθ'όλη τη διάρκεια της μελέτης σε θέματα που αφορούν στη Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλο το βοηθητικό και διοικητικό προσωπικό της Αιματολογικής Κλινικής για την πολύτιμη βοήθειά τους στην εκπόνηση της μελέτης και για τον τρόπο που μας υποδέχτηκαν.

Αργυρώ Σολακίδη

Ιανουάριος, 2015

## Περίληψη

Η Χρόνια Μυελογής Λευχαιμία (ΧΜΛ), χάρη στις πρόσφατες καινοτόμες θεραπείες, έχει μετατραπεί σε μία χρόνια νόσο, της οποίας η διαχείριση πραγματοποιείται ως επί το πλείστον με εξωνοσοκομειακή φροντίδα.

Η παρούσα μελέτη στοχεύει στην εκτίμηση του άμεσου κόστους της θεραπείας των ασθενών με ΧΜΛ κατά κατηγορία θεραπευτικής αντιμετώπισης και του κόστους διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών της νόσου. Επιπρόσθετα, διερευνάται ο αριθμός των ασθενών (NNT) που είναι υπό θεραπεία TKI (imatinib, nilotinib, dasatinib) ώστε να επιτευχθεί Μείζονα Μοριακή Ανταπόκριση (MMR) στη διάρκεια 12 μηνών.

Για την επίτευξη των στόχων της παρούσας εργασίας διεξήχθη αναδρομική μελέτη στο Αιματολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός». Το δείγμα της μελέτης αφορούσε στους ασθενείς που επισκέφθηκαν τη μονάδα εξωτερικών ιατρείων του Αιματολογικού Τμήματος του Νοσοκομείου για το διάστημα του Ιανουαρίου 2007- Δεκεμβρίου 2011.

Η ανάλυση του κόστους βασίσθηκε στο άμεσο κόστος των ασθενών με εστίαση στην εξωνοσοκομειακή και στη νοσοκομειακή περίθαλψη, στο κόστος των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και στο κόστος της μεταμόσχευσης, συμπεριλαμβανομένων των δαπανών για προσωπικό, προμήθειες, φαρμακευτική αγωγή, εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις, υποδομές και λοιπά κόστη υποδομών. Η ανάλυση του κόστους βασίσθηκε στις τρέχουσες τιμές του Εθνικού Συστήματος Υγείας, αναγόμενες στις τιμές του 2012 (NPV). Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε υπό την προοπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS perspective). Τα ποσοστά της MMR και των ανεπιθύμητων ενεργειών εξήχθησαν από τις μελέτες DASISION (imatinib 400 mg vs dasatinib 100 mg) και ENESTnd (imatinib 400 mg vs nilotinib 600 mg) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ.

Η μέση ετήσια εξωνοσοκομειακή δαπάνη ανά ασθενή στη Χρόνια Φάση της ΧΜΛ εκτιμάται στις €22.972. Οι πιο συχνά αντιμετωπίσιμες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αναιμία (n=7,9%) των ασθενών και η ουδετεροπενία (n=12,15% των ασθενών). Το μέσο ετήσιο κόστος νοσηλείας ανά ασθενή για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών της αναιμίας υπολογίσθηκε στις €2.193 και €1.312 της ουδετεροπενίας, το οποίο αντιστοιχεί στο 9,5% και στο 5,7% του συνολικού κόστους θεραπείας, αντιστοίχως. Το ετήσιο κόστος των νεοδιαγνωσθέντων

ασθενών το 2011 εκτιμήθηκε στις €8.339, το οποίο είναι κατά 57% χαμηλότερο από το αντίστοιχο κόστος θεραπείας των ασθενών το 2007 (€14.652).

Οι καινοτόμες θεραπείες για τη διαχείριση της ΧΜΛ έχουν ως αποτέλεσμα την εξωνοσοκομειακή φροντίδα των ασθενών, με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και κατά συνέπεια χαμηλότερο κόστος. Στο πλαίσιο του τρέχοντος οικονομικού περιβάλλοντος και των οικονομικών περιορισμών που αντιμετωπίζει η Ελλάδα, οι πληροφορίες που αφορούν στο κόστος της θεραπείας νοσημάτων αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο για την αξιολόγηση των κρατικών νοσοκομείων.

## Πίνακας περιεχομένων

Περίληψη .....	2
Λίστα Ακρωνυμίων .....	6
Κατάλογος Πινάκων .....	7
Κατάλογος Διαγραμμάτων .....	8
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1- ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	
1.1 Ορισμός της Λευχαιμίας.....	9
1.2 Επίπτωση & Επιδημιολογικά δεδομένα .....	9
1.3 ΧΜΛ Ph+ .....	10
1.4 Διάγνωση & Στάδια της ΧΜΛ.....	11
1.5 Θεραπεία & Ανταπόκριση.....	13
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2- ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ .....</b>	
2.1 Υλικό .....	17
2.2 Υπολογισμός κόστους .....	17
2.3 Υπολογισμός NNT.....	18

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3- ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ</b> .....	20
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4- ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	
4.1 Συζήτηση μελέτης.....	35
4.2 Συγκρίσεις διεθνούς βιβλιογραφίας .....	36
4.3 Περιορισμοί μελέτης.....	38
4.4 Συμπεράσματα.....	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5- ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b> .....	
5.1 Παράρτημα .....	40
5.2 Βιβλιογραφία .....	44

## Λίστα Ακρωνυμίων

ΟΛΛ	Οξεία Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
ΟΜΛ	Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία
ΧΛΛ	Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία
ΧΜΛ	Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία
RBC	Ερυθρά αιμοσφαίρια
Ph+	Θετικό Χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας
TKI	Αναστολέας Τυροσίνης Κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitor)
EYN	Ελάχιστη Υπολειπόμενη Νόσος
CP	Χρόνια Φάση (Chronic Phase)
AP	Επιταχυνόμενη Φάση (Accelerated Phase)
BP	Βλαστική κρίση (Blast Phase)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
CHR	Αιματολογική ανταπόκριση
CCyR	Κυτταρογενετική ανταπόκριση
MMR	Μείζονα μοριακή ανταπόκριση
alloHSCT	Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων
QALY	Ποιοτικώς σταθμισμένα έτη ζωής (Quality Adjusted Life Years)
NPV	Net Present Value
AE	Ανεπιθύμητες Ενέργειες (Adverse Events)
NNT	Αριθμός ασθενών που απαιτείται προς θεραπεία για να αποφευχθεί 1 κακό αποτέλεσμα (Number Needed to Treat)
ARR	Μείωση Απολύτου Κινδύνου (Absolute Risk Reduction)
RTQ-PCR	PCR πραγματικού χρόνου
EFS	Event-free survival
PFS	Progression-free survival

## Κατάλογος Πινάκων

3.1 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΜΛ κατά τη διάρκεια της μελέτης .....	21
3.2 Συνολικό Κόστος Νοσήματος.....	22
3.3 Συνολικό κόστος εξωνοσοκομειακής περίθαλψης/ασθενή.....	23
3.4 Συνολικό κόστος νοσηλείας.....	24
3.5 Κόστος Νεοδιαγνωσθέντων Ασθενών .....	27
3.6 Κόστος Μεταμόσχευσης.....	28
3.7 Συνολικό κόστος Ανεπιθύμητων Ενεργειών.....	29
3.8 Ετήσιο κόστος επίτευξης 1 MMR υπό διαφορετικές θεραπείες TKI .....	31
3.9 Υπολογισμός MMR .....	33
5.1 Κριτήρια ορισμού Φάσεων ΧΜΛ .....	40
5.2 Ανταπόκριση στη θεραπεία.....	41
5.3 Ορισμός Ανταπόκρισης στη θεραπεία .....	41
5.4 Αποτελεσματικότητα nilotinib vs imatinib .....	42
5.5 Dasatinib versus imatinib (24 μήνες).....	42
5.6 Αιματολογικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες DASISION study .....	43
5.7 Διαφορές στη Μεθοδολογία των μελετών DASISION και ENESTnd.....	43
5.8 Σύνοψη Αποτελεσματικότητας θεραπειών (έμμεση σύγκριση DASISION και ENESTnd) .....	44



## Κατάλογος Διαγραμμάτων

3.1 Μέσο Κόστος Νοσηλείας.....	25
3.2 Κόστος νοσηλείας ως ποσοστό του συνολικού κόστους θεραπείας.....	25
3.3 Μέσο Κόστος Νοσηλείας & Εξωνοσοκομειακής περίθαλψης .....	26
3.4 Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών .....	30
3.5 Κόστος θεραπείας ανεπιθύμητων ενεργειών .....	30
3.6 Κόστος Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών υπό διαφορετικές θεραπείες TKI .....	32
3.7 NNT (ENESTnd και DASISION).....	34

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Ορισμός της Λευχαιμίας

Η Λευχαιμία είναι ένας τύπος καρκίνου του αίματος ή του μυελού των οστών που χαρακτηρίζεται από τη μη φυσιολογική αύξηση ανώριμων και πρόδρομων μορφών των λευκών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται «βλάστες». Η λευχαιμία αναφέρεται στο σύνολο των ασθενειών που επηρεάζουν το αίμα, το μυελό των οστών και το λεμφικό σύστημα, οι οποίες είναι γνωστές ως νεοπλασίες του αίματος. Οι τέσσερις πιο συνηθισμένες μορφές λευχαιμίας είναι η Οξεία Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΟΛΛ), η Οξεία Μυελογής Λευχαιμία (ΟΜΛ), η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ) και η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ) (National Cancer Institute (U.S.) 1998). Στην παρούσα μελέτη θα επικεντρωθούμε μόνο στην περίπτωση της Χρόνιας Μυελογενούς Λευχαιμίας.

### 1.2 Επίπτωση & Επιδημιολογικά δεδομένα

Η ΧΜΛ είναι ένας σπάνιος τύπος καρκίνου, σε σύγκριση με άλλους τύπους ογκολογικών νοσημάτων (Ferlay 1998). Επί του παρόντος υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ασθενών με ΧΜΛ στις Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ), Ιαπωνία, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και στο Ηνωμένο Βασίλειο ανέρχεται στους 91.500 ασθενείς (Storey 2009). Ενώ στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι υπάρχουν περίπου 1200 ασθενείς με ΧΜΛ (Παναγιωτίδης 2013). Η ΧΜΛ αντιπροσωπεύει περίπου το 14-20% των ενηλίκων με λευχαιμία, καθώς μικρός αριθμός παιδιών προσβάλλεται από την ασθένεια και επηρεάζει ελαφρώς περισσότερο τους άνδρες έναντι των γυναικών. Κατά μέσο όρο η ηλικία εμφάνισης εντοπίζεται στα 45-55 έτη (Faderl 1999) (Quintas-Cardama 2006) (D' Antonio 2005) (Ries 2005).

Η επίπτωση της ΧΜΛ αυξάνεται με την ηλικία, με παγκόσμια ποσοστά επίπτωσης λιγότερο από 400 άτομα κάτω των 35 ετών έως και 1.500 άτομα άνω των 75 ετών. Σε γενικές γραμμές τα ποσοστά επίπτωσης της ΧΜΛ κυμαίνονται από 0.6 έως 2.0 περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους (Faderl 1999). Η καταγεγραμμένη επίπτωση της ΧΜΛ για το 2009 είναι 12,787 ασθενείς με σημαντικότερα ποσοστά στις ακόλουθες χώρες: ΗΠΑ (37%), Γαλλία (8%), Γερμανία (11%), Ιταλία (8%), Ισπανία (6%) και Ηνωμένο Βασίλειο (7%) (Storey 2009).

### 1.3 ΧΜΛ Ph+

Η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία (ΧΜΛ), είναι μία αργής εξέλιξης μυελοϋπερπλαστική νόσος του αίματος και του μυελού των οστών. Ο μυελός των οστών δημιουργεί μυελοειδή βλαστικά κύτταρα, τα οποία αναπτύσσονται σε ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιμοπετάλια και κοκκιοκύτταρα. Η ΧΜΛ χαρακτηρίζεται από την υπερβολική παραγωγή σχετικά ανώριμων και μη φυσιολογικών λευκών αιμοσφαιρίων (Faderl 1999) (Sawyers 1999).

Το 90% των ασθενών με ΧΜΛ διαθέτουν ένα ελλατωματικό χρωμόσωμα, το οποίο ονομάζεται Χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+). Το χρωμόσωμα αυτό είναι αποτέλεσμα μιας ανταλλαγής γενετικού υλικού ανάμεσα στα χρωμοσώματα 9 και 22. Συγκεκριμένα, ένα μέρος του 22 μετατίθεται στο 9 και αντίστροφα. Μέσω αυτού του φαινομένου (αντιμετάθεση) προκύπτει το βραχύ χρωμόσωμα Ph (Faderl 1999) (Sawyers 1999).

Εν συνεχεία, το χρωμόσωμα Ph δίνει την εντολή για τη σύνθεση ενός ελαττωματικού ενζύμου γνωστό ως τυροσινική κινάση Bcr-Abl (Παράρτημα, Εικόνα 1). Η πρωτεΐνη τυροσινική κινάση διαταράσσει τους μηχανισμούς σηματοδότησης που σχετίζονται με την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων της μυελογενούς σειράς, επιφέροντας ανεξέλεγκτη παραγωγή των τελευταίων σε κακοήθη στάδια (Deininger 2000).

Η ΧΜΛ, πριν την εισαγωγή του αναστολέα τυροσίνης κινάσης (θεραπειών TKI), θεωρείτο θανατηφόρος διαταραχή με κακή πρόγνωση, χωρίς θεραπευτική αγωγή και με μέσο προσδόκιμο επιβίωσης τα 3-5 χρόνια (Faderl 1999). Η νόσος είναι πλέον πιο ήπια και αδρανής, μετά την εισαγωγή του πρώτου αναστολέα τυροσίνης κινάσης στην αγορά (imatinib) το 2001, ο οποίος στοχεύει στην παθολογική πρωτεΐνη κινάση της τυροσίνης, με αποτέλεσμα να αυξάνεται το προσδόκιμο επιβίωσης, καθώς το 90% των ασθενών παραμένουν ζωντανοί παραπάνω από 5 έτη από τη διάγνωση της νόσου (B. G. Druker 2006).

Στις ΗΠΑ, η Αμερικανικανική Αντικαρκινική Εταιρεία εκτιμά ότι το 2006 διεγνώσθησαν 4.500 νέες περιπτώσεις ΧΜΛ, ενώ καταγράφηκαν 600 θάνατοι (American Cancer Society 2006). Ο αριθμός αυτός αντιπροσωπεύει μείωση θνησιμότητας κατά 75% από το 2001, όπου διεγνώσθησαν 4.600 νέα περιστατικά ΧΜΛ και καταγράφηκαν 2.400 θάνατοι (American Cancer Society 2001).

## 1.4 Διάγνωση & Στάδια της ΧΜΛ

Η αρχική διάγνωση της νόσου βασίζεται στη βιοψία του μυελού των οστών, στην πλήρη διαφορική μέτρηση λευκοκυτταρικού τύπου (differential count) καθώς και σε έναν ολοκληρωμένο έλεγχο της φυσικής κατάστασης και του ιστορικού του ασθενούς (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2009). Έπειτα, το δείγμα μυελού των οστών ή περιφερικού αίματος ελέγχεται για χρωμοσωμικές μετατοπίσεις με μεθόδους κυτταρογενετικής ή τεχνική FISH (fluorescent in situ hybridization) (Faderl 1999).

Τέλος, δεδομένης της εξέλιξης της διαχείρισης της ΧΜΛ, ο έλεγχος για την ανίχνευση της Ελάχιστης Υπολλειπόμενης Νόσου (EYN)<sup>1</sup> έχει ανάλογη ανάπτυξη. Η EYN στη ΧΜΛ μπορεί να ανιχνευθεί με μεθόδους αύξησης της ευαισθησίας, όπως η PCR. Η υποτροπή της νόσου αρχικά ανιχνεύεται με την PCR, ακολουθεί η κυτταρογενετική υποτροπή και τελικά η κλινική υποτροπή (Αθανασιάδου 1998). Κατά τη διάγνωση, εκτιμάται ότι ένας ασθενής φιλοξενεί  $10^{12}$  κύτταρα της ΧΜΛ. Καθώς η επιβάρυνση της νοσηρότητας μειώνεται όμως, πραγματοποιείται ο μεγαλύτερος ευαισθησίας έλεγχος RTQ-PCR<sup>2</sup>.

Τα συνήθη συμπτώματα της ΧΜΛ, κατά τη διάρκεια της Χρόνιας Φάσης, είναι κόπωση, απώλεια βάρους, κοιλιακή διάταση, αιμορραγία, θρομβοπενική πρpfύρα, σπληνομεγαλία, λευκοκυττάρωση, αναμία και θρομβοκυττάρωση (Faderl 1999).

Μετά τη διάγνωση της ΧΜΛ, ο περαιτέρω έλεγχος καθορίζει το στάδιο και την έκταση της νόσου, βοηθώντας έτσι στην ανάπτυξη του σχεδίου θεραπείας. Το σύστημα βαθμολόγησης Sokal, χρησιμοποιείται συνήθως για να εκτιμηθεί η επιβίωση και βασίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα, που λαμβάνονται κατά τη στιγμή της διάγνωσης (Sokal 1984).

Το σκορ Sokal κατηγοριοποιεί τους ασθενείς σε χαμηλού κινδύνου (<0,8), ενδιάμεσου κινδύνου (0,8 έως 1,2), ή υψηλού κινδύνου (>1,2) θανάτου, βασισμένο στις ακόλουθες μεταβλητές (τη στιγμή της

---

<sup>1</sup> Minimal Residual Disease (MRD): Το φορτίο της νόσου που παραμένει κατά την ύφεση. Η ανίχνευση EYN σε ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια, κατά την ύφεση της νόσου, είναι δυνατό να κατευθύνει τους περαιτέρω θεραπευτικούς χειρισμούς (Αθανασιάδου 1998).

<sup>2</sup> RTQ-PCR (PCR πραγματικού χρόνου): η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης είναι μία μέθοδος μοριακής βιολογίας για την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση ενός φθορίζοντος μορίου αναφοράς σε κάθε κύκλο της αντίδρασης PCR (Μπούτου n.d.)

διάγνωσης): την ηλικία του ασθενούς, το βαθμό της σπληνομεγαλίας, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και το ποσοστό περιφερικών βλαστών σε μια κλίμακα αυξανόμενης σοβαρότητας (Sokal 1984).

Τα κριτήρια ταξινόμησης των φάσεων της ΧΜΛ έχουν προταθεί από το Διεθνές Μητρώο Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (IBMTR), το MD Anderson Cancer Center και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) (Savage 1997) (H. D. Kantarjian 1993) (Jaffe 2001) (Παράρτημα, Πίνακας 5.1):

- *Χρόνια Φάση (CP)*

Κατά το αρχικό στάδιο της νόσου υπάρχουν λίγα άωρα κύτταρα (βλάστες) στο περιφερικό αίμα και στο μυελό των οστών, ενώ τα συμπτώματα μπορεί να είναι ή να μην είναι εμφανή. Το στάδιο αυτό μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες έως και μερικά χρόνια. Η πλειοψηφία των ασθενών απευθύνονται στον ιατρό τους όταν βρίσκονται σε αυτό το στάδιο, ενώ τα συμπτώματα που συνήθως συνοδεύουν τον ασθενή είναι η εμμένουσα κόπωση, η απώλεια ενέργειας, ο πυρετός, η απώλεια όρεξης, η εφίδρωση κατά τη διάρκεια της νύκτας ή η διόγκωση του σπλήνα. Χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου σε αυτό το στάδιο, η νόσος εκτρέπεται γρήγορα σε επόμενη φάση, την επιταχυνόμενη ή ακόμα και τη βλαστική.

- *Επιταχυνόμενη Φάση (AP)*

Περισσότεροι βλάστες βρίσκονται στο αίμα και το μυελό των οστών, ενώ τα φυσιολογικά κύτταρα είναι λιγότερα. Συχνά τα συμπτώματα είναι εμφανή, κυρίως αναιμία και σπληνομεγαλία.

- *Βλαστική Φάση (BP)*

Ο αριθμός των βλαστών είναι μεγαλύτερος από το 30% των φυσιολογικών κυττάρων και ανευρίσκεται στο αίμα ή στο μυελό των οστών, οι οποίοι μπορεί να σχηματίσουν όγκους εκτός του μυελού των οστών. Αναφέρεται και ως «βλαστική κρίση», μια κατάσταση κατά την οποία ο αυξημένος αριθμός βλαστών προκαλεί απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις, σοβαρή αναιμία, αιμορραγικές εκδηλώσεις και τελικά τον θάνατο του ασθενούς.

Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται στη Χρόνια Φάση της ασθένειας, οι ασθενείς μπορούν επίσης να υπάρξουν στην Επιταχυνόμενη Φάση είτε στην Βλαστική Φάση (βλαστική κρίση) (Sawyers 1999) (Spiers 1995). Η ασθένεια είναι δύσκολα αντιμετωπίσιμη στις δύο τελευταίες φάσεις, όπου η πρόγνωση είναι κακή για αυτούς τους ασθενείς (Faderl 1999).

## 1.5 Θεραπεία & Ανταπόκριση

Ο έλεγχος των σημείων και των συμπτωμάτων της ΧΜΛ, η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και η πρόληψη της εξέλιξης της ΧΜΛ προς τις τελικές φάσεις της νόσου, είναι πολύ σημαντικοί στόχοι της θεραπείας. Καθώς η ΧΜΛ προκαλείται από μία συγκεκριμένη γενετική ανωμαλία, η εξάλειψη του χρωμοσώματος Ph αποτελεί τον κύριο σκοπό της θεραπείας. Η επιτυχής θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΜΛ συνοδεύεται από μείωση ή και εξάλειψη του παθολογικού χρωμοσώματος Ph στον καρυότυπο (Faderl 1999).

Πριν την είσοδο του αναστολέα της τυροσίνης κινάσης (θεραπεία TKI; Imatinib, nilotinib & dasatinib), η θεραπεία ήταν παρηγορητική. Η ιντερφερόνη, μία μη ειδική θεραπεία, που οδήγησε σε εξάλειψη του χρωμοσώματος σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, συνοδευόταν από αρκετές παρενέργειες και από δυσκολία στον τρόπο χορήγησης. Ενώ η μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (alloHSCT) εξακολουθεί να είναι η μόνη θεραπευτική επιλογή, που μέχρι το 2001 θεωρείτο η μοναδική θεραπευτική επιλογή που οδηγεί σε πλήρη ίαση των ασθενών με ΧΜΛ, έχει υψηλά ποσοτά θνησιμότητας, και ως εκ τούτου θεωρείται δεύτερης γραμμής θεραπεία (B. G. Druker 2006).

Το *imatinib*, μία από του στόματος θεραπεία, αποτέλεσε επανάσταση στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, όταν εισήχθη στην κλινική πράξη το 2001. Στοχεύοντας επιλεκτικά τα παθολογικά, θετικά κύτταρα Ph, οδηγεί σε πολύ υψηλή αποτελεσματικότητα, διατηρώντας το 95% των ασθενών εν ζωή ύστερα από 5 χρόνια θεραπείας, εξασφαλίζοντας πολύ καλή ποιότητα ζωής με ελάχιστη εμφάνιση παρενεργειών (B. G. Druker 2006).

Κατά συνέπεια, για την αρχική θεραπεία των ασθενών με ΧΜΛ με θετικό χρωμόσωμα Ph σε Χρόνια Φάση συνίσταται το *imatinib*, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύονται από διεθνείς κοινότητες (European Leukemia Net 2009) (Goldman n.d.).

Παρόλο που η αποτελεσματικότητα του *imatinib* είναι αποδεδειγμένη για τους περισσότερους ασθενείς, εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμοί στη θεραπεία. Ορισμένοι ασθενείς χρειάζονται εναλλακτική θεραπεία λόγω της αναποτελεσματικότητας του φαρμάκου, είτε λόγω της έλλειψης ανταπόκρισης είτε λόγω της εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη λήψη του φαρμάκου. Στις περιπτώσεις εκείνες που δεν επιτυγχάνεται η επιθυμητή ανταπόκριση είναι διαθέσιμοι 2<sup>ης</sup> γενιάς αναστολείς τυροσινικής κινάσης Bcr-Abl, όπως το *dasatinib* και το *nilotinib* (B. G. Druker 2006).

Το *dasatinib* είναι ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης που εισήχθη στην αγορά το 2007, ενώ το *nilotinib* είναι ένας ακόμα πιο εκλεκτικός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης της Bcr-Abl. Η αποτελεσματικότητα του *nilotinib* επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα κλινικών μελετών σε ασθενείς με ΧΜΛ, που είχαν προηγουμένως αναπτύξει αντίσταση ή παρενέργειες στο *imatinib*. Το *nilotinib*, όπως έδειξαν οι κλινικές μελέτες, προσφέρει υψηλή, άμεση και με διάρκεια ανταπόκριση στους ασθενείς εκείνους που δεν ανταποκρίνονται ή που δεν μπορούν να λάβουν *imatinib* λόγω παρενεργειών (ENESTnd clinical trial registry 2010).

Ακόμη και οι ασθενείς που αρχικά ανταποκρίνονται στο *imatinib*, ενδέχεται να αναπτύξουν δευτερογενή αντίσταση είτε να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Όσον αφορά στους ασθενείς που εξ' αρχής εμφανίζονται στην επιταχυνόμενη φάση ή στη βλαστική κρίση αντιμετωπίζονται διαφορετικά, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες δεν αναφέρονται στις περιπτώσεις ασθενών με ΧΜΛ Ph. Ωστόσο, οι πρόσφατες μελέτες παρέχουν στοιχεία ώστε να θεωρηθεί το *nilotinib* ως το νέο πρότυπο φροντίδας για τους ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ΧΜΛ στη Χρόνια Φάση (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011).

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μειώνεται δραστικά, όταν οι ασθενείς με ΧΜΛ υποτροπιάζουν στην επιταχυνόμενη φάση ή στη βλαστική κρίση, όπου αποκτούν ανθεκτικότητα στη θεραπεία. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τη συνεχή ανάγκη για περαιτέρω βελτίωση της θεραπείας των ασθενών που βρίσκονται ακόμη σε πρώιμο στάδιο της Χρόνιας Φάσης, προκειμένου να αποτρέψουν την εξέλιξη της νόσου, η οποία παραμένει τελικά μοιραία σε πολλές περιπτώσεις (B. G. Druker 2006).

Παρόλο που οι ασθενείς που διαγνώστηκαν με ΧΜΛ στη Χρόνια Φάση και αντιμετωπίζονται με ΤΚΙ έχουν καλή πρόγνωση, μόνο η διάγνωση του καρκίνου αρκεί στην αρνητική επίδραση επί της ποιότητας ζωής και της παραγωγικότητας. Παρότι δεν περιορίζεται αποκλειστικά στους ασθενείς με ΧΜΛ, μια μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο και σε μη-καρκινοπαθείς ασθενείς στις ΗΠΑ διαπίστωσε ότι τα άτομα που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Επιπλέον οι ασθενείς που απασχολούνται με πλήρες ωράριο και τελούν υπό αγωγή για τον καρκίνο έχασαν 22,3 εργάσιμες ημέρες το χρόνο περισσότερες από τα άτομα με καρκίνο που δεν υποβλήθηκαν σε καρκινική θεραπεία (Finkelstein 2009).

Το NCCN, το οποίο παρέχει τις πιο ενημερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστά την αρχική θεραπεία με *imatinib* 400mg ημερησίως, *nilotinib* 300mg δύο φορές την ημέρα, ή *dasatinib* 100mg ημερησίως για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με CML-CP. Μετά την αρχική διάγνωση, οι ασθενείς τοποθετούνται σε μία από αυτές τις θεραπείες και θα πρέπει να παρακολουθούνται και να

επανεκτιμώνται σε 3, 6, 12 και 18 μήνες για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε κάθε επίσκεψη παρακολούθησης, η θεραπεία μπορεί να αλλάξει ανάλογα με την αιματολογική, κυτταρογενετική και μοριακή ανταπόκριση του ασθενούς (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011).

Κατά συνέπεια, η τακτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών στην TKI θεραπεία απαιτείται για τη βελτιστοποίηση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Υπάρχουν τρεις κατηγορίες ανταπόκρισης στη θεραπεία: αιματολογική (CHR), κυτταρογενετική (CCyR) και μοριακή (MMR) (Παράρτημα, Πίνακας 5.2). Ωστόσο, ο μοριακός έλεγχος, για την ανίχνευση των επιπέδων αντιμετάθεσης της Bcr-Abl, εμφανίζεται ως η πιο ευαίσθητη μέθοδος για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία και στην ανίχνευση του αριθμού των λευχαιμικών κυττάρων, σε σύγκριση με τον κυτταρογενετικό έλεγχο (M. S. Baccarani 2006) (Παναγιωτίδης 2013).

- *Αιματολογική Ανταπόκριση (CHR)*

Η πλήρης αιματολογική ανταπόκριση ορίζεται ως η ομαλοποίηση της γενικής αίματος, που διαρκεί τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες, και η οποία αναγνωρίζει τον αυξημένο αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων. Κατά τη διάρκεια της αιματολογικής ανταπόκρισης, τα θετικά κύτταρα για το χρωμόσωμα Ph (Ph+) μπορεί να είναι ακόμα ανιχνεύσιμα.

- *Κυτταρογενετική Ανταπόκριση (CCyR)*

Η κυτταρογενετική ανταπόκριση, η οποία θεωρείται από τους ερευνητές ως ένδειξη αποτελεσματικής θεραπείας, είναι η μείωση του αριθμού των κυττάρων Ph+, τα οποία ανιχνεύονται με τον έλεγχο του καρυοτύπου του μυελού των οστών. Η εξέταση αυτή αποτελεί ένδειξη του βαθμού κατά τον οποίο η παθογενετική βλάβη της νόσου έχει μειωθεί ή εξαλειφθεί.

Η πλήρης εξάλειψη του χρωμοσώματος Ph από τον μυελό των οστών θεωρείται ως πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση.

- *Μοριακή Ανταπόκριση (MMR)*

Ο μοριακός έλεγχος MMR αποτελεί τον πλέον αποδεκτό τρόπο για την εξέταση της ανταπόκρισης στη θεραπεία, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του European Leukemia Net, όπου η σταθεροποίηση ή η βελτίωση του MMR οποιαδήποτε χρονική στιγμή θεωρείται ένδειξη βέλτιστης απόκρισης, ενώ αντίθετα η απώλεια του MMR θεωρείται ένδειξη μη ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη θεραπεία. Ως ικανοποιητική μοριακή ανταπόκριση, θεωρείται η εξαφάνιση ή η μείωση του



γονιδίου Bcr-Abl. Μία πλήρης MMR σημαίνει ότι τα επίπεδα του Bcr-Abl δεν είναι πλέον ανιχνεύσιμα (M. D. Bacarani 2009).

Έπειτα από 12 μήνες θεραπείας, ακόμα και οι ασθενείς που επιτυγχάνουν CCyR, χωρίς να επιτευχθεί το MMR, αποτελεί ένα προειδοποιητικό σημάδι για μελλοντική αποτυχία TKI. Ως εκ τούτου ο πιο συχνός έλεγχος θεωρείται επιβεβλημένος, καθώς ο μοριακός έλεγχος συνίσταται προκειμένου να πραγματοποιηθεί αλλαγή θεραπείας (R. Press 2010).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

#### 2.1 Υλικό

Για το σκοπό της παρούσας ανάλυσης πραγματοποιήθηκε αναδρομική μελέτη στο Αιματολογικό Τμήμα του Γενικού Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» της Αθήνας, προκειμένου να εκτιμηθεί το κόστος της ασθένειας, το κόστος της θεραπείας και το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Το ερευνητικό δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελέστηκε από όλους τους ασθενείς ( $n=79$ ), που επισκέφθηκαν τα εξωτερικά ιατρεία του Αιματολογικού Τμήματος του νοσοκομείου από τον Ιανουάριο του 2007 μέχρι και τον Ιούνιο του 2011. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη ήταν η διάγνωση με Χρόνια Μυελογενή Λευχαιμία σε Χρόνια, Επιταχυνόμενη ή Βλαστική Φάση, σε ενήλικους ασθενείς (άνω των 18 ετών). Επίσης, η καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών της νόσου κρίθηκε απαραίτητη και συνοψίζονται στις κάτωθι: ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, πλευριτικές συλλογές, περιφερικό οίδημα και αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων.

#### 2.2 Υπολογισμός κόστους

Η ανάλυση κόστους βασίστηκε στην εκτίμηση του άμεσου κόστους των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του κόστους του προσωπικού, των προμηθειών, της φαρμακευτικής αγωγής, των εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων, των υποδομών και διαφορών άλλων δαπανών σχετιζόμενων με τις υποδομές. Το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή υπολογίστηκε ξεχωριστά για την παραμονή στα εξωτερικά ιατρεία και την ενδονοσοκομειακή περίθαλψη. Οι δαπάνες για κλειστή νοσηλεία αφορούσαν ως επί το πλείστον την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ανάλυση κόστους βασίστηκε στις τιμές του Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ) του τρέχοντος έτους της μελέτης, οι οποίες μετατράπηκαν στην αξία του 2012 (NPV)<sup>3</sup> υπό την προοπτική του Εθνικού Συστήματος Υγείας (NHS perspective), το οποίο συμπεριλαμβάνει το κόστος για το σύστημα υγείας όπως καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία.

---

<sup>3</sup> Net Present Value (NPV): Οι δαπάνες προσαρμόζονται στη διαχρονική αξία του χρήματος, έτσι ώστε όλες οι δαπάνες και τα κόστη κατά τη διάρκεια της μελέτης (δεδομένου ότι η τιμολογιακή πολιτική του ΕΣΥ διαφέρει ανά έτος) εκφράζεται σε μία κοινή βάση όσον αφορά στην «Καθαρή Παρούσα Αξία» (McLean 1998).

Τα κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα συλλέχθηκαν από τους φακέλους των ασθενών και τα οικονομικά δεδομένα από τις διοικητικές και οικονομικές υπηρεσίες του Νοσοκομείου. Η κεφαλαιουχική απόσβεση των περιουσιακών στοιχείων συμπεριλήφθηκε επίσης στη μελέτη, λαμβάνοντας δεδομένα από τον ισολογισμό του Νοσοκομείου και κατατιμήθηκε σύμφωνα με τον αριθμό των ασθενών που προσήχθησαν στον «Ευαγγελισμό». Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής βασίσθηκε στις Τιμές των Φαρμακευτικών Προϊόντων του Εθνικού Συνταγολογίου και το κόστος των διαγνωστικών εξετάσεων υπολογίσθηκε με βάση τις επίσημες τιμές του ΕΣΥ.

Τα δεδομένα που προήλθαν από το Οικονομικό Τμήμα του Νοσοκομείου, όπως το κόστος του προσωπικού, το οποίο περιλαμβάνει τους μισθούς πλήρους απασχόλησης του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού του Αιματολογικού Τμήματος και το κόστος του παραϊατρικού, διοικητικού και τεχνικού προσωπικού, υπολογίσθηκε κατά μέσο όρο με βάση τον αριθμό των ασθενών που τους παρασχέθηκε υγειονομική περίθαλψη σε ετήσια βάση στο Αιματολογικό Τμήμα. Ενώσω η κατανομή του κόστους των υποδομών και των επιτόπιων εξόδων που σχετίζονται με τις υποδομές, κατατιμήθηκε σύμφωνα με την έκταση που καταλαμβάνεται και χρησιμοποιείται από το Αιματολογικό Τμήμα (σε τετραγωνικά μέτρα) σε σχέση με τη συνολική έκταση του Νοσοκομείου και υπολογισμένο με βάση το Μέσο Όρο όλων των ασθενών που εισήχθησαν στο Τμήμα σε ετήσια βάση.

## 2.3 Υπολογισμός NNT

Ο έλεγχος Μείζονος Μοριακής Ανταπόκρισης (MMR) και η συχνότητα των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (AE) εξήχθησαν από τις μελέτες DASISION και ENESTnd. Η DASISION συνέκρινε το imatinib 400mg μία φορά ημερησίως με το dasatinib 100mg και η ENESTnd συνέκρινε το imatinib 400mg με το nilotinib 300mg δις ημερησίως σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς στη Χρόνια Φάση της ΧΜΛ, αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των θεραπειών (H. S. Kantarjian 2010) (Larson 2010).

Η ανάλυση ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety of Newly Diagnosed CML patients) είναι η πρώτη head-to-head μελέτη του imatinib έναντι του nilotinib, για τη θεραπεία των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΧΜΛ. Τα κύρια σημεία της μελέτης ENESTnd συνοψίζονται στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας nilotinib έναντι του imatinib, όσον αφορά στα ποσοστά επίτευξης MMR και CCyR σε 12 μήνες, στα ποσοστά μετρήσεων Sokal, στις ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας, στην πρόγνωση και εξέλιξη της νόσου (ENESTnd clinical trial registry 2010) (Παράρτημα, Πίνακας 5.4).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του dasatinib, ως θεραπεία πρώτης γραμμής, σε σύγκριση με το imatinib αποτυπώθηκε σε μία ανοικτού τύπου μελέτη, φάσης ΙΙΙ, για τους προσφάτως διαγνωσθέντες ασθενείς σε χρόνια φάση της ΧΜΛ. Τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης DASISION συνοψίζονται στα ποσοστά επίτευξης MMR και CCyR σε 24 μήνες, στις αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και στην ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία (H. S. Kantarjian 2010) (Παράρτημα, Πίνακες 5.5 & 5.6).

Οι μελέτες ENESTnd και DASISION είναι έμμεσα συγκρίσιμες. Οι δύο μελέτες, παρόλο που έχουν διαφορετική μεθοδολογία και δημογραφικά στοιχεία ασθενών, μπορούν έμμεσα να συγκριθούν, καθώς και οι δύο μελέτες περιλαμβάνουν τη θεραπεία με imatinib στις αναλύσεις τους. Η διάμεση ηλικία, ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση, το ποσοστό των ασθενών με άτυπες μεταγραφές και τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών με καρδιακές ανωμαλίες, ήταν παρόμοια μεταξύ των μελετών (Παράρτημα, Πίνακες 5.7 & 5.8).

Η μεθοδολογία NNT είναι χρήσιμη στη σύγκριση θεραπειών όταν δεν υπάρχουν απευθείας συγκριτικά δεδομένα, όπως για τις παρούσες θεραπείες imatinib, nilotinib και dasatinib, οι οποίες είναι οι εγκεκριμένες θεραπείες για την αντιμετώπιση νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΧΜΛ.

Ο αριθμός του πλήθους των ασθενών υπό θεραπεία (NNT) αφορά στον αριθμό των ασθενών που πρέπει να θεραπεύσουμε έτσι ώστε να αποτρέψουμε ένα κακό αποτέλεσμα/έκβαση ενσωματώνοντας τη διάρκεια της αγωγής και υπολογίζεται ως ο αντίστροφος της μείωσης του Απόλυτου Κινδύνου (Absolute Risk Reduction) για 12 μήνες ( $NNT=1/ARR$ ). Στην παρούσα ανάλυση το NNT έχει εκτιμηθεί με την αντιστροφή της Μείζονος Μοριακής Ανταπόκρισης σε 12 μήνες ( $NNT=1/MMR$ ). Όσο υψηλότερη είναι η NNT, τόσο μειώνεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ως εκ τούτου η ιδανική τιμή της NNT είναι 1 (Guo 2010) (Cook 1995).

Ως εκ τούτου, η μεθοδολογία NNT χρησιμοποιήθηκε για να εκτιμηθεί το κόστος της επίτευξης ενός MMR υπό τις θεραπείες TKI (imatinib, nilotinib και dasatinib). Το κόστος διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών (θρομβοπενία, ουδετεροπενία και αναιμία) εκτιμήθηκε από τη μελέτη των διαγραμματικών εξετάσεων των ασθενών με ΧΜΛ που νοσηλεύθηκαν στο Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός» και στη συνέχεια πολλαπλασιάστηκε με την επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αναφερόταν στις μελέτες DASISION και ENESTnd.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον ακόλουθο Πίνακα (Πίνακας 3.1) παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του συνολικού δείγματος των ασθενών (n=79) που προσήχθησαν στα εξωτερικά ιατρεία του Αιματολογικού Τμήματος του Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός», ανά έτος για τη συνολική διάρκεια της μελέτης.

**Πίνακας 3.1**

**Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΜΛ κατά τη διάρκεια της μελέτης**

Χαρακτηριστικά των ασθενών	2007	2008	2009	2010	2011
Νέες εισαγωγές (v)	50	9	5	6	9
«Λογοκριμένες» παρατηρήσεις (Censored) (v)	0	1	0	4	3
Νεοδιαγνωσθέντες [v, %]	10 (20)	9 (100)	3 (60)	6 (100)	9 (100)
Συνολική παρακολούθηση (σε μήνες) κατά τη διάρκεια εισαγωγής	535.5	42.5	40.5	35	47.5
Έτη από τη διάγνωση [v: (μέσος όρος /διάμεσος)]	40: (4/3)	-	2: (12.5/12.5)	-	-
Αριθμός ασθενών κατά τη διάρκεια του ημερολογιακού έτους (v)	50	58	63	65	71

Οι 79 ασθενείς, που συμμετείχαν στη μελέτη, παρακολούθηθηκαν για συνολική διάρκεια 3.437 μηνών, που αντιστοιχούν σε 286,4 ανθρωπο-έτη ( $IR=3.437/12$ )<sup>4</sup>, από τον Ιανουάριο του 2007 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2011. 35 εκ των 79 ασθενών παρακολούθηθηκαν κατά τη συνολική διάρκεια των 5 ετών της μελέτης, ήτοι 60 μήνες. Οι λοιποί ασθενείς (n=44) παρακολούθηθηκαν για 3-57 μήνες, με Μ.Ο. 34 μηνών. Το 46,8% των ασθενών (n=37) ήταν νεοδιαγνωσμένοι και ως εκ τούτου κατά το πρώτο ημερολογιακό έτος παρακολούθησης συνέβαλαν λιγότερο από 12 μήνες στη μελέτη (1-11 μήνες).

---

<sup>4</sup> Προσωπο-έτος είναι μία εκτίμηση του πραγματικού χρόνου σε κίνδυνο σε χρόνια για όλα τους ασθενείς που συνέβαλαν σε μία μελέτη, δεδομένου του διαφορετικού χρόνου παρακολούθησης του συνολικού αριθμού των ασθενών (Ibrahim 2000).

Ο πίνακας 3.2 παρουσιάζει το συνολικό εξωνοσοκομειακό και ενδονοσοκομειακό κόστος ανά έτος και κατά κατηγορία εξόδων, καθώς και το μέσο κόστος ανά ασθενή κατά έτος.

**Πίνακας 3.2**  
**Συνολικό Κόστος Νοσήματος**

<b>Συνολικό κόστος ανά ασθενή (εξωνοσοκομειακό και ενδονοσοκομειακό)</b>							
<b>Έτος</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Διαγνωστικές Εξετάσεις</b>	<b>Φαρμακευτική Αγωγή</b>	<b>Κόστος μισθοδοσίας</b>	<b>Πάγια έξοδα</b>	<b>Συνολικό κόστος/έτος</b>	<b>Μέσο κόστος/ασθενή</b>
<b>2007</b>	51	30.054,69 €	1.058.414,47 €	19.584,00 €	2.236,41 €	1.110.289,57 €	21.770,38 €
<b>2008</b>	59	33.693,65 €	1.481.281,52 €	24.485,00 €	2.889,36 €	1.540.151,53 €	26.104,26 €
<b>2009</b>	62	37.327,64 €	1.492.359,83 €	26.226,00 €	3.326,31 €	1.549.513,87 €	24.992,16 €
<b>2010</b>	65	34.263,75 €	1.430.095,82 €	26.975,00 €	3.254,19 €	1.505.352,60 €	23.159,27 €
<b>2011</b>	71	36.962,98 €	1.681.009,92 €	22.507,00 €	3.190,41 €	1.743.670,31 €	24.558,74 €
<b>Σύνολο</b>	79	172.342,49 €	7.169.295,27 €	119.777,00 €	14.896,69 €	7.448.977,77 €	24.116,91 €

Όσον αφορά στο κόστος της ΧΜΛ στην Ελλάδα, η στατιστική ανάλυση δείχνει ότι το κόστος των φαρμάκων αντιπροσωπεύει περίπου το 95% του συνολικού κόστους της θεραπείας των ασθενών στη Χρόνια Φάση. Όπως φαίνεται στον πίνακα το Συνολικό κόστος /έτος ανέρχεται στα 7.448.977€ εκ των οποίων τα 7.169.295€ αντιστοιχούν στο συνολικό κόστος για φαρμακευτική αγωγή στο σύνολο των ασθενών (n=79).

Η μέση ετήσια δαπάνη ανά ασθενή στη Χρόνια Φάση της ΧΜΛ για το Εθνικό Σύστημα Υγείας το 2011 εκτιμάται στις 24. 558 €, ενώ το η μέση ετήσια δαπάνη για το σύνολο των ασθενών αποτιμάται στις 24.116,91€.

Στον Πίνακα 3.3 αποτιμάται το κόστος της εξωνοσοκομειακής περίθαλψης ανά ασθενή και κατά έτος, όπως αποζημιώνεται από τα Ταμεία Κοινωνικής Ασφάλισης.

**Πίνακας 3.3**  
**Συνολικό κόστος εξωνοσοκομειακής περίθαλψης/ασθενή**

<b>Συνολικό εξωνοσοκομειακό κόστος (Δαπάνες Εθνικού Ασφαλιστικού Φορέα)</b>	
<b>2007</b>	21.087,40 €
<b>2008</b>	24.635,63 €
<b>2009</b>	23.632,42 €
<b>2010</b>	21.986,21 €
<b>2011</b>	23.518,69 €
<b>Μέσο κόστος</b>	<b>22.972,07 €</b>

Η μέση ετήσια δαπάνη ανά ασθενή έχει υπολογισθεί ξεχωριστά για τα εξωτερικά ιατρεία και τις δαπάνες νοσηλείας. Ως εκ τούτου, η μέση ετήσια δαπάνη περίθαλψης στα εξωτερικά ιατρεία για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΜΛ-CP εκτιμάται στις 22.972€. Η εν λόγω δαπάνη αντιπροσωπεύει περίπου το 95% του συνολικού κόστους ανά ασθενή με ΧΜΛ-CP, τόσο για την εξωνοσοκομειακή περίθαλψη, όσο και για το κόστος νοσηλείας όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 3.2, όπου η μέση ετήσια συνολική δαπάνη ανέρχεται στις 24.116€.

Κατά συνέπεια, η διαχείριση της ΧΜΛ, κατά κύριο λόγο, πραγματοποιείται σε εξωνοσοκομειακό επίπεδο, χωρίς να απαιτείται νοσηλεία.



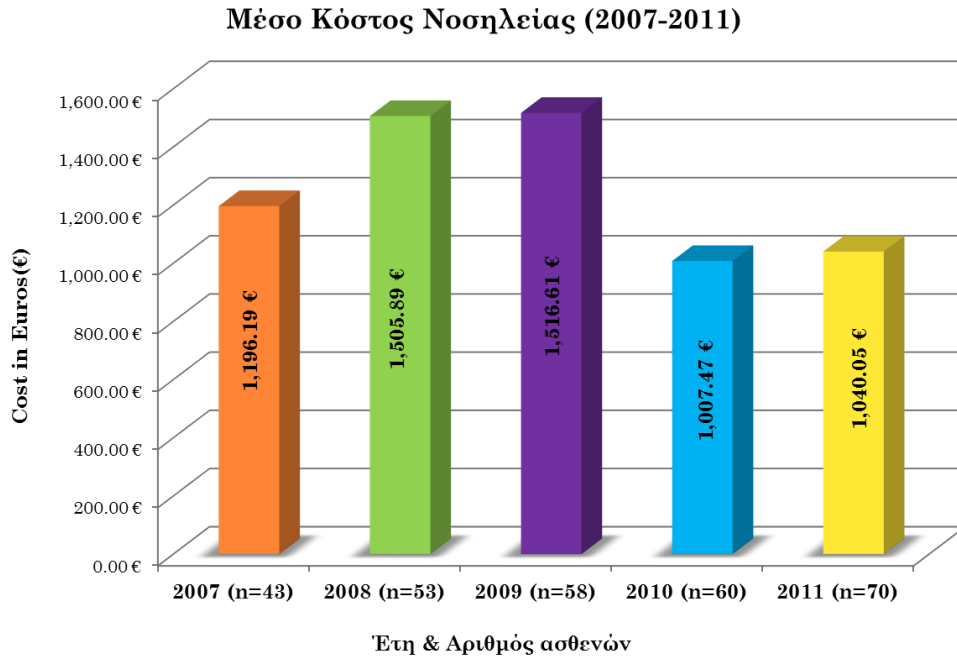
Εν συνεχεία, αποτιμήθηκε ξεχωριστά η μέση ετήσια δαπάνη νοσηλείας ανά έτος και κατά κατηγορία δαπανών, καθώς και το συνολικό κόστος νοσηλείας ανά έτος και παρουσιάζεται στον ακόλουθο Πίνακα 3.4.

**Πίνακας 3.4**  
**Συνολικό κόστος νοσηλείας/ασθενή**

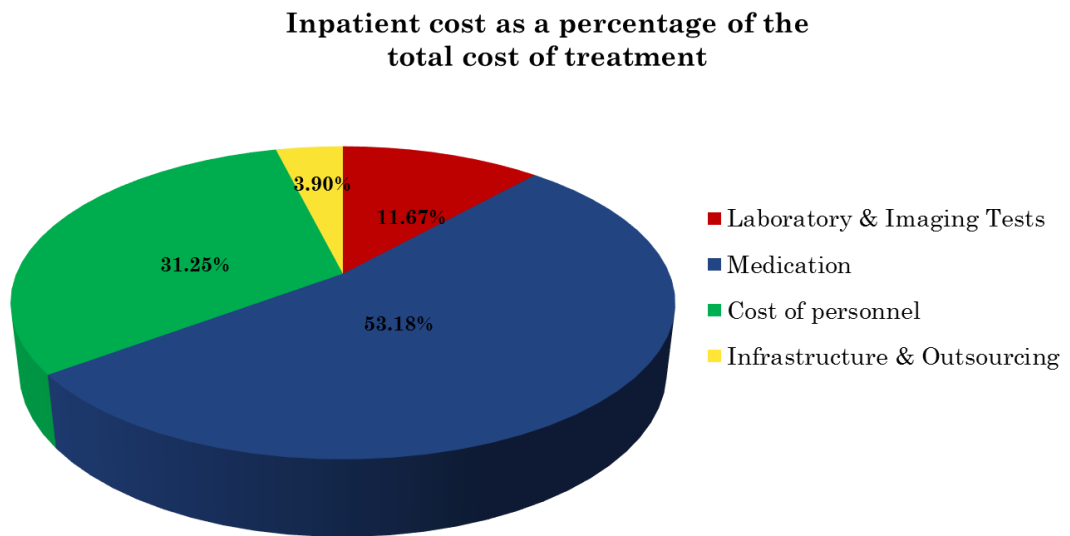
<b>Συνολικό κόστος νοσηλείας ανά ασθενή</b>							
<b>Έτος</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	<b>Κόστος μισθοδοσίας</b>	<b>Πάγια έξοδα</b>	<b>Συνολικό κόστος/έτος</b>	<b>Μέσο κόστος/ασθενή</b>
2007	43	7.595,99 €	25.442,51 €	16.512,00 €	1.885,60 €	51.436,10 €	1.196,19 €
2008	53	11.520,37 €	43.701,37 €	21.995,00 €	2.595,53 €	79.812,26 €	1.505,89 €
2009	58	9.436,94 €	50.880,61 €	24.534,00 €	3.111,71 €	87.963,25 €	1.516,61 €
2010	60	4.871,10 €	27.673,02 €	24.900,00 €	3.003,87 €	60.447,99 €	1.007,47 €
2011	70	7.721,99 €	39.745,89 €	22.190,00 €	3.145,48 €	72.803,36 €	1.040,05 €
<b>Σύνολο</b>	<b>79</b>	<b>41.146,39 €</b>	<b>187.443,39 €</b>	<b>110.131,00 €</b>	<b>13.742,19 €</b>	<b>352.462,97 €</b>	<b>1.253,24 €</b>

Η μέση ετήσια δαπάνη νοσηλείας ανά ασθενή με ΧΜΛ-CP εκτιμάται στα 1.253€. Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής είναι ο κύριος συντελεστής του εν λόγω κόστους, αντιπροσωπεύοντας το 53,18% του συνολικού κόστους της νοσηλείας. Το κόστος μισθοδοσίας είναι συγκριτικά υψηλό, δεδομένου ότι αντιπροσωπεύει το 32,25% του συνολικού κόστους νοσηλείας. Το 11,67% των δαπανών αφορά στις εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις και το 3,9% στις υποδομές και λοιπές δαπάνες, όπως αναπαρίστανται στα ακόλουθα Διαγράμματα 3.1 και 3.2.

**Διάγραμμα 3.1**  
**Μέσο κόστος νοσηλείας**

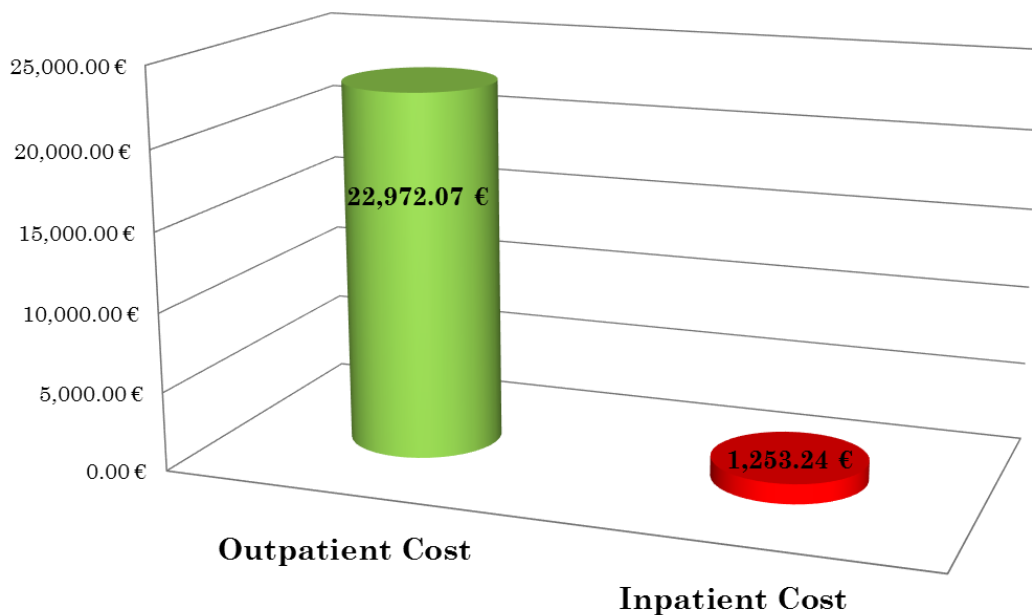


**Διάγραμμα 3.2**  
**Κόστος νοσηλείας ως ποσοστό του συνολικού κόστους θεραπείας**



Οι Πίνακες 3.3 και 3.4 παρουσιάσαν το κόστος εξωνοσοκομειακής περίθαλψης και το κόστος νοσηλείας, αντίστοιχα. Το παρακάτω Διάγραμμα 3.3 αποτυπώνει γραφικά τη συσχέτιση μεταξύ του Μέσου Κόστου Νοσηλείας και του Μέσου Κόστους Εξωνοσοκομειακής Περίθαλψης.

**Διάγραμμα 3.3**  
**Μέσο Κόστος Νοσηλείας & Εξωνοσοκομειακής Περίθαλψης**



Στο διάγραμμα αποτυπώνεται το γεγονός ότι η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη (1.253€) του νοσήματος αφορά μόνο στο 5% του συνολικού κόστους της ΧΜΛ, ενώ το 95% του συνολικού κόστους του νοσήματος αντιστοιχεί στην εξωνοσοκομειακή περίθαλψη (22.972€).

Στον ακόλουθο Πίνακα 3.5 παρουσιάζεται η εκτιμώμενη μέση ετήσια δαπάνη για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς κατά έτος και ασθενή.

**Πίνακας 3.5**  
**Κόστος Νεοδιαγνωσθέντων Ασθενών**

<b>Κόστος Νεοδιαγνωσθέντων</b>							
<b>Έτος</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	<b>Κόστος μισθοδοσίας</b>	<b>Πάγια έξοδα</b>	<b>Σύνολο/έτος</b>	<b>Μέσο κόστος/ασθενή</b>
<b>2007</b>	9	2,170.20 €	68,913.66 €	3,456.00 €	394.66 €	<b>74,934.52 €</b>	<b>8,326.06 €</b>
<b>2008</b>	9	4,309.16 €	102,854.48 €	3,735.00 €	440.75 €	<b>111,339.39 €</b>	<b>12,371.04 €</b>
<b>2009</b>	3	1,237.30 €	31,304.12 €	1,269.00 €	160.95 €	<b>33,971.37 €</b>	<b>11,323.79 €</b>
<b>2010</b>	6	1,889.66 €	31,879.51 €	2,490.00 €	300.39 €	<b>36,559.56 €</b>	<b>6,093.26 €</b>
<b>2011</b>	9	2,465.72 €	124,721.84 €	2,853.00 €	404.42 €	<b>130,444.98 €</b>	<b>14,493.89 €</b>

Το 2011 η μέση ετήσια δαπάνη για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς εκτιμήθηκε στις 14.493€ και το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή (σύνολο ασθενών) για το ίδιο έτος εκτιμήθηκε στις 24.558€ (Πίνακας 3.2). Αντιστοίχως, το 2008 οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς είχαν μέσο ετήσιο κόστος 12.371€, ενώ το αντίστοιχο συνολικό, όπως αποτιμήθηκε στον Πίνακα 3.2, είναι 26.104€. Ως εκ τούτου, το κόστος των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών φαίνεται να παραμένει σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το συνολικό κόστος διαχείρισης του συνόλου των ασθενών, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Στον πίνακα 3.6 βλέπουμε το Μέσο κόστος της μεταμόσχευσης ανά ασθενή, κατά έτος και κατηγορία εξόδων, καθώς και το συνολικό κόστος της μεταμόσχευσης ανά έτος για το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

**Πίνακας 3.6**  
**Κόστος μεταμόσχευσης**

<b>Μεταμοσχευμένοι Ασθενείς</b>							
<b>Έτος</b>	<b>Αριθμός ασθενών</b>	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	<b>Κόστος μισθοδοσίας</b>	<b>Πάγια έξοδα</b>	<b>Σύνολο/έτος</b>	<b>Μέσο κόστος/ασθενή</b>
<b>2007</b>	4	1,509.68 €	75,081.47 €	384.00 €	175.40 €	<b>77,150.55 €</b>	<b>19,287.64 €</b>
<b>2008</b>	3	4,414.92 €	49,284.36 €	1,245.00 €	146.92 €	<b>55,091.20 €</b>	<b>18,363.73 €</b>
<b>2009</b>	2	1,289.92 €	34,345.28 €	423.00 €	107.30 €	<b>36,165.50 €</b>	<b>18,082.75 €</b>
<b>2010</b>	2	1,346.10 €	51,282.98 €	830.00 €	100.13 €	<b>53,559.21 €</b>	<b>26,779.60 €</b>
<b>2011</b>	1	1,305.27 €	21,288.61 €	317.00 €	44.94 €	<b>22,955.82 €</b>	<b>22,955.82 €</b>

Το ετήσιο κόστος των μεταμοσχευμένων ασθενών το 2011 εκτιμήθηκε στις 22.955€, ενώ το αντίστοιχο κόστος θεραπείας του συνόλου των ασθενών για το αντίστοιχο έτος ανέρχεται στις 24.558€ (Πίνακας 3.2). Αντίστοιχες εμφανίζονται οι δαπάνες της μεταμόσχευσης σε σχέση με το συνολικό κόστος του νοσήματος, όπως παρουσιάστηκε στον Πίνακα 3.2, για τα υπόλοιπα έτη της μελέτης. Πιο συγκεκριμένα, το 2008 το κόστος της μεταμόσχευσης ανέρχεται στις 18.363€, ενώ κατά το ίδιο έτος, το αντίστοιχο συνολικό κόστος του νοσήματος εκτιμήθηκε στις 26.104€.

Στον ακόλουθο Πίνακα 3.7 φαίνεται το Κόστος διαχείρισης και η συχνότητα εμφάνισης των κυριότερων Ανεπιθύμητων Ενεργειών, στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν στο Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός».

**Πίνακας 3.7**  
**Συνολικό κόστος Ανεπιθύμητων Ενεργειών**

	Percent of patients with AE	Mean cost per patient	% of mean overall cost of treatment
<b>Anemia</b>	9%	2.193,85 €	9.5%
<b>Neutropenia</b>	15%	1.311,82 €	5,7%

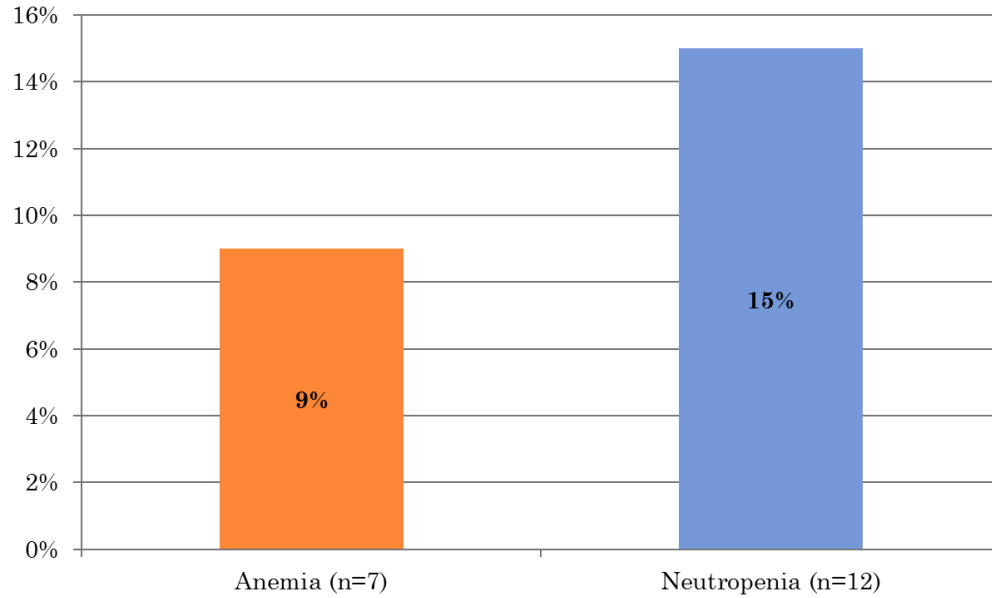
Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως φαίνεται και στον Πίνακα, συνοψίστηκε στην αναιμία (ν=7,9% των ασθενών) και την ουδετεροπενία (ν=12,15% των ασθενών). Το μέσο κόστος νοσηλείας ανά ασθενή, που οφείλεται στη θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών, ανέρχεται στις 2.193€ για την αναιμία και στις 1.312€ για την ουδετεροπενία, ενώ το κόστος θεραπείας της αναιμίας αντιστοιχεί στο 9,5% του συνολικού κόστους της θεραπείας και το κόστος της ουδετεροπενίας περίπου στο 5,7%.

Βάσει της οικονομικής ανάλυσης, που πραγματοποιήθηκε (Πίνακας 3.7), παρουσιάζονται Διαγραμματικά η συχνότητα εμφάνισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (Διάγραμμα 3.4) και το κόστος Διαχείρισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών ως ποσοστό του Μέσου Κόστους Νοσηλείας (Διάγραμμα 3.5), όπως αποτυπώθηκε στον Πίνακα 3.4.

### Διάγραμμα 3.4

#### Συχνότητα Ανεπιθύμητων Ενεργειών

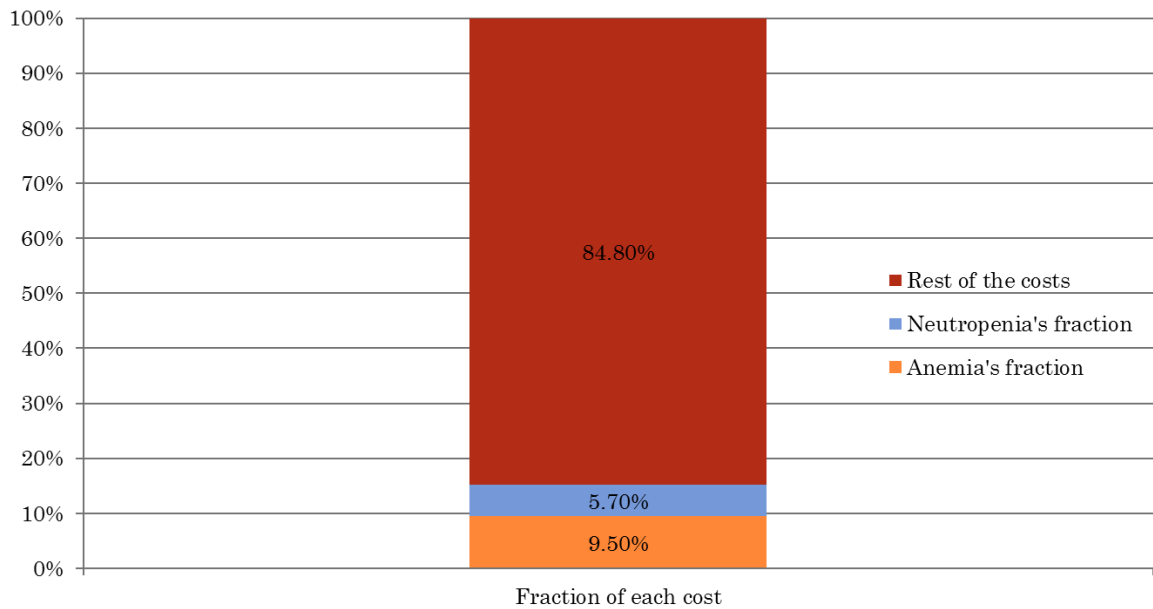
##### % Ανεπιθύμητων Ενεργειών της Μελέτης



### Διάγραμμα 3.5

#### Κόστος θεραπείας Ανεπιθύμητων Ενεργειών

##### Κόστος διαχείρισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών ως ποσοτό της Συνολικής Δαπάνης Νοσηλείας



Ο Πίνακας 3.8 παρουσιάζει την οικονομική αποτίμηση του Ετήσιου κόστους ανά θεραπευτική κατηγορία, καθώς και το κόστος διαχείρισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών, τόσο μεμονωμένα, όσο και ως σύνολο, προκειμένου να υπολογισθεί το κόστος επίτευξης 1 MMR.

**Πίνακας 3.8**  
**Ετήσιο Κόστος επίτευξης 1 MMR υπό διαφορετικές θεραπείες TKI**

Θεραπείες XMA Ph+ 1ης Γραμμής	NNT	Κόστος ΑΕ (Βαθμού 3/4)	Ετήσιο Κόστος Θεραπείας ανά TKI	Συνολικό Ετήσιο Κόστος ανά TKI & ΑΕ	Ετήσιο Κόστος για 1 MMR
nilotinib (ENESTnd)	1,82	255 €	27.084 €	27.339 €	49.707 €
imatinib (ENESTnd)	3,70	401 €	21.382 €	21.782 €	80.675 €
dasatinib (DASISION)	2,17	555 €	35.011 €	35.566 €	77.317 €
imatinib (DASISION)	3,57	448 €	21.382 €	21.829 €	77.962 €

Κατά συνέπεια, το ετήσιο κόστος θεραπείας του nilotinib, συμπεριλαμβανομένων των δαπανών των ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτιμάται στις 27.339 € ( $27.084 + 255 = 27.339€$ ), του dasatinib στις 35.566€ ( $35.011 + 555 = 35.566€$ ) και του imatinib στις 21.782€ ( $21.382 + 401 = 21.782€$ ).

Το κόστος της επίτευξης 1 MMR είναι χαμηλότερο για το nilotinib, το οποίο ανέρχεται στις 49.707€ ( $27.339€ * 1.82 = 49.707€$ ) σε σχέση με το dasatinib, ήτοι 77.317€ ( $35.566€ * 2,17 = 77.317€$ ) και το imatinib, το οποίο ανέρχεται στις 80.675€ ( $21.782€ * 3,70 = 80.675€$ ) για το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

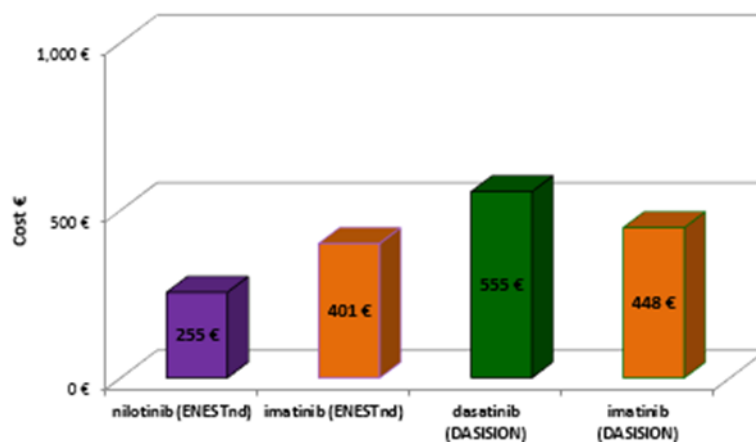
Το κόστος της θεραπείας και το κόστος διαχείρισης των Ανεπιθύμητων Ενεργειών δείχνει ότι το nilotinib συνεπάγεται τη μείωση του κόστους της διαχείρισης των αιματολογικών Ανεπιθύμητων Ενεργειών (49.707€), δεδομένου του χαμηλότερου NNT (1,82), που δείχνει ότι έχει χαμηλότερα ποσοστά ανεπιθύμητων συμβάντων.



Το κόστος των ΑΕ υπό διαφορετικό TKI, όπως προήλθε από τον Πίνακα 3.8 και βάσει των κλινικών μελετών DASISION και ENESTnd, που αναλύθηκαν στη Μεθοδολογία (Κεφάλαιο 2.3, Υπολογισμός NNT) παρουσιάζεται γραφικά στο Διάγραμμα 3.6.

**Διάγραμμα 3.6**

**Κόστος Διαχείρισης Ανεπιθύμητων Ενεργειών υπό διαφορετικές θεραπείες TKI**



Το nilotinib έχει χαμηλότερο κόστος (255€) διαχείρισης ΑΕ (3/4 βαθμού) σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες TKI, imatinib (401€) και dasatinib (555€).

Ο υπολογισμός του MMR κατά θεραπευτική κατηγορία πραγματοποιώντας έμμεσες συγκρίσεις των κλινικών μελετών, όπως περιγράφηκε μεθοδολογικά (Κεφάλαιο 2.3, Υπολογισμός NNT), παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.9

**Πίνακας 3.9**  
**Υπολογισμός MMR**

	ENESTnd Study		DASISION Study	
	Nilotinib 600mg	Imatinib 400mg	Dasatinib 100mg	Imatinib 400mg
<b>MMR (12 μήνες)</b>	55%	27%	46%	28%
<b>NNT (NNT=1/MMR)</b>	1,82	3,70	2,17	3,57
<b>Διαφορά MMR μεταξύ TKI</b>	-51%		-39%	

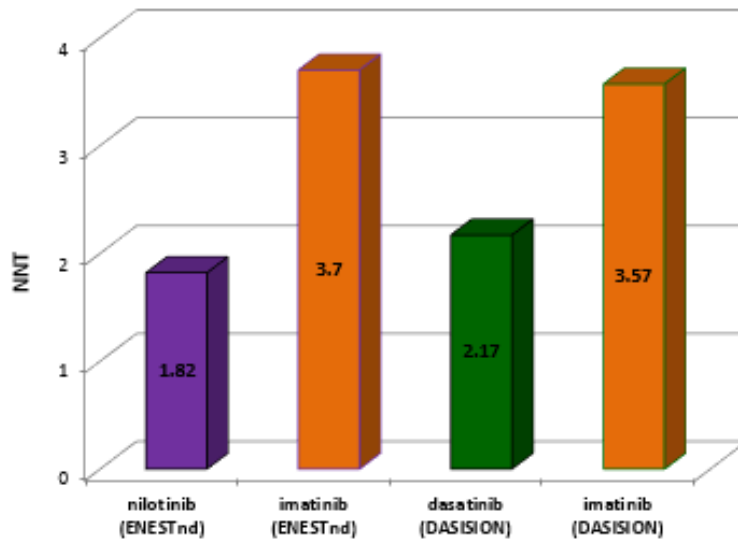
Η ανάλυση NNT υπογραμμίζει ότι η θεραπεία της ΧΜΛ με nilotinib ( $1/0,55=1,82$ ) είτε με dasatinib ( $1/0,46=2,17$ ), είναι αποτελεσματικότερη σε σχέση με το imatinib ( $1/0,27=3,70$ ) σε αυτή την ανάλυση, δεδομένου ότι οι χαμηλότερες τιμές NNT καταδεικνύουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Λόγω της υψηλότερης αποτελεσματικότητας του nilotinib, χρειάζεται να λάβουν θεραπεία 1,82 ασθενείς για να επιτευχθεί 1 MMR, έναντι του imatinib, όπου χρειάζεται να λάβουν θεραπεία 3,70 ασθενείς και 2,17 ασθενείς με dasatinib.

Το NNT για το nilotinib ήταν κατά 51% χαμηλότερο από το NNT για το dasatinib, στη μελέτη ENESTnd. Όσον αφορά στην μελέτη DASISION, το NNT για το dasatinib ήταν κατά 39% χαμηλότερο από το NNT για το imatinib. Αναδεικνύεται επίσης ότι το nilotinib παρέχει υψηλότερα ποσοστά MMR (55%). Επομένως και μεγαλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία.

Το Διάγραμμα 3.7 απεικονίζει γραφικά το NNT υπό διαφορετικό TKI, όπως προήλθε από την ανάλυση του Πίνακα 3.9.

**Διάγραμμα 3.7**  
**NNT (ENESTnd και DASISION)**



Το nilotinib έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (NNT=1,82) σε σύγκριση με τις υπόλοιπες θεραπείες TKI, καθώς απαιτούνται 1,82 ασθενείς προς θεραπεία για επιτευχθεί MMR στη διάρκεια ενός έτους.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

#### **4.1 Συζήτηση μελέτης**

Το κόστος διαχείρισης της ΧΜΛ ποικίλλει ανάλογα με τη θεραπεία που επιλέγεται. Η μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», αφορά σε όλες τις θεραπείες (imatinib, nilotinib, dasatinib) για τα έτη 2007-2011.

Για το ελληνικό σύστημα υγείας, το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή σε Χρόνια Φάση ΧΜΛ το 2011 εκτιμήθηκε σε € 24.225. Η ΧΜΛ διαχειρίζεται κυρίως σε εξωνοσοκομειακό επίπεδο, αποτελώντας έτσι το 95% του συνολικού κόστους της θεραπείας. Η μέση ετήσια δαπάνη για τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς το 2011 ανέρχεται στις 14.493€, ενώ η μέση ετήσια δαπάνη για τους λοιπούς ασθενείς (μη νεοδιαγνωσθέντες) κατά το ίδιο έτος ήταν 24.558€.

Το κόστος της μεταμόσχευσης στην Ελλάδα έχει παραμείνει σταθερό κατά την πάροδο των ετών, και ως εκ τούτου το ετήσιο κόστος των μεταμοσχευθέντων ασθενών το 2011 εκτιμήθηκε σε € 22.955. Κατ'αυτό τον τρόπο μπορούμε να συμπεράνουμε ότι το κόστος της μεταμόσχευσης δεν διαφέρει σημαντικά από το κόστος της θεραπείας με ΤΚΙ των χρόνιων ασθενών.

Οι παράγοντες που έχουν αντίκτυπο στο κόστος σχετίζονται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες ενδέχεται να έχουν ως συνέπεια την αλλαγή θεραπείας είτε την απουσία συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία και σχετίζονται με χαμηλή θεραπευτική αποτελεσματικότητα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο αδυναμίας συμμόρφωσης με τη θεραπεία.

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες διαχείριση που αντιμετωπίστηκαν στο Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός» ήταν η αναιμία (9%) και η ουδετεροπενία (15%). Το κόστος της θεραπείας των αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών παραμένει και σε αυτή τη μελέτη υψηλό, καθώς το μέσο κόστος νοσηλείας ανά ασθενή για αναιμία είναι € 2.193 που αντιστοιχεί στο 9,5% του συνολικού κόστους της θεραπείας και της ουδετεροπενίας € 1.312, το οποίο αποτελεί περίπου το 5,7% του συνολικού κόστους της θεραπείας. Ενώ δεν ανιχνεύθηκαν σημαντικές δαπάνες θρομβοπενίας, όπως είχαν οριστεί υπό ανάλυση, στη μεθοδολογία. Παράλληλα, δεν βρέθηκαν ασθενείς με πλευριτικές συλλογές στο δείγμα, κατ'αναλογία με τα Αμερικανικά Αντικαρκινικά Κέντρα, όπου εμφάνιζαν τις πλευριτικές συλλογές ως τις σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Στην παρούσα μελέτη, το ετήσιο κόστος του nilotinib, περιλαμβανομένων των δαπανών που προήλθαν από τις ανεπιθύμητες ενέργειες εκτιμήθηκε στις 27.339€, του dasatinib 35.566€ και 21.782€ imatinib. Το κόστος διαχείρισης των αιματολογικών Ανεπιθύμητων συμβάντων είναι παρόμοια μεταξύ των θεραπειών nilotinib και dasatinib. Ωστόσο, το nilotinib παρουσιάζει χαμηλότερα ποσοστά ΑΕ.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα των μελετών ENESTnd και DASISION για τις αιματολογικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες τρίτου ή τέταρτου βαθμού σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς, δείχνουν ότι το imatinib παρήγαγε περισσότερα αιματολογικά συμβάντα και υψηλότερο κόστος διαχείρισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με το nilotinib και το dasatinib.

Η εκτίμηση της MMR, όπως αποτυπώθηκε στη μελέτη, συνδέεται με ένα εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό εξέλιξης της νόσου. Το nilotinib μελέτη παρέχει υψηλότερο MMR στους 12 μήνες από το imatinib και dasatinib. Οι ασθενείς υπό αγωγή nilotinib 300 mg δις ημερησίως όσο και οι ασθενείς υπό nilotinib 400 mg δις ημερησίως πέτυχαν σημαντικά καλύτερα ποσοστά MMR συγκριτικά με τους ασθενείς υπό imatinib επί δωδεκαμήνου.

## 4.2 Συγκρίσεις διεθνούς βιβλιογραφίας

Πριν την εισαγωγή του imatinib στις Ηνωμένες Πολιτείες, διενεργήθηκε μία αναδρομική μελέτη, η οποία παρακολούθησε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς στις ΗΠΑ με το πρόγραμμα Medicare για διάστημα 5 ετών ή μέχρι το θάνατο. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι οι συνολικές πληρωμές Medicare ήταν \$ 35.785 (ΗΠΑ) για κάθε ασθενή με ΧΜΛ έναντι μόνο \$ 21.161 (ΗΠΑ) για τους δικαιούχους χωρίς ΧΜΛ, κατ'αντιστοιχία ηλικίας και φύλου (Menzin 2004).

Σε σχέση με παλαιότερες θεραπείες, η θεραπεία πρώτης γραμμής με imatinib, με αναμενόμενο εξαετές προσδόκιμο επιβίωσης, υπολογίσθηκε ότι επιφέρει άμεσο ιατρικό κόστος, για την υπολογισμένη διάρκεια επιβίωσης, \$694,360 (US) ανά ασθενή, το οποίο θεωρείται οικονομικά αποδοτικό (cost-effective) στις \$45,000 για κάθε ποιοτικά σταθμισμένο έτος ζωής (QALY) (Reed 2008).

Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (alloHSCT) αποτελεί μια άλλη μορφή θεραπείας, αλλά τα ποσοστά μεταμοσχεύσεων έχουν μειωθεί μετά την εισαγωγή του imatinib λόγω του υψηλότερου κινδύνου σε σχέση με τα οφέλη της θεραπείας σε σύγκριση με το imatinib (Gratwohl 2007). Για τους ασθενείς, όμως, που δεν επιτυγχάνουν θεραπευτικά αποτελέσματα με TKI ή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο αποτυχίας, η αλλογενής μεταμόσχευση είναι μια ενδεδειγμένη επιλογή, της οποίας το κόστος ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη χώρα. Στις ΗΠΑ, το μέσο κόστος μιας μεταμόσχευσης από μη συγγενή δότη ήταν περίπου \$114,000 (Skrepnek 2005).

Οι δαπάνες, τόσο για διαγνωστικές και απεικονιστικές εξετάσεις, όσο και για την φαρμακευτική αγωγή, αυξάνονται σε σχέση με την εξέλιξη και το στάδιο της ΧΜΛ. Το κόστος κατά την επιταχυνόμενη φάση (AP) είναι 2,5 φορές υψηλότερο σε σύγκριση με τη χρόνια φάση και 5 φορές υψηλότερο κατά την βλαστική κρίση. Επιπλέον, οι ασθενείς που έχουν εξελιχθεί σε AP / BC επιφέρουν αυξημένα άμεσα ιατρικά κόστη (\$ 314,294) καθώς και έμμεσα κόστη (\$ 176,179) και κακή πρόγνωση (5-ετή συνολική επιβίωση = 24%, με μέσο προσδόκιμο επιβίωσης 3,74 χρόνια, εκ των οποίων τα 2,66 χρόνια σε AP και 1,09 χρόνια σε BC , με μέσο όρο ποιοτικώς σταθμισμένων ετών ζωής (quality adjusted life years)= 2.11) (Taylor 2007).

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε 13 Ανατολικές και Δυτικές Ευρωπαϊκές χώρες, το κόστος για ένα έτος θεραπείας με imatinib κυμαινόταν μεταξύ 28.000€ και 44.000€, με μέση τιμή τις 32.417€ (Gratwohl 2007) . Το 2003, το NICE, εκτίμησε κατά προσέγγιση το ετήσιο κόστος του imatinib μεταξύ £ 19.000 και £ 28.500 ανά ασθενή στη χρόνια φάση, και μεταξύ £ 28.500 και £ 38.000 ανά ασθενή στην επιταχυνόμενη φάση ή στη βλαστική κρίση, ανάλογα με τη δόση (NICE 2003).

Το εκτιμώμενο ετήσιο κόστος των φαρμάκων έχουν ως εξής: £ 31.627 για το dasatinib 100 mg-140 mg, £ 31.627 έως £ 63.254 για το dasatinib 70mg-100mg δύο φορές ημερησίως δοσολογικό εύρος, £ 31.627 ανά έτος για το nilotinib 400 mg δύο φορές ημερησίως (SMC 2011).

Το 2006 ποσοτικοποιήθηκε, μέσω δεδομένων ασφάλισης υγείας, το ιατρικό κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζεται με ενήλικες ασθενείς με ΧΜΛ, που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (36,4%), με imatinib (40,1%), ή / και μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (7,9%). Η ανάλυση των 357 ασθενών έδειξε ότι η οικονομική επιβάρυνση της διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ιδιαίτερα υψηλή για τη μυελοκαταστολή και την αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), συνεπάγοντας σε κόστος άνω των \$ 2.000 (ΗΠΑ) ανά επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία και πάνω από \$ 10.000 (ΗΠΑ) ανά νοσηλεία περίπου 5 ημερών (Moynour 2006).

Οι αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από τις θεραπείες του καρκίνου οδηγούν σε σημαντική οικονομική επιβάρυνση για τους ασφαλιστικούς φορείς, τους ασθενείς και την κοινωνία. Η εν λόγω οικονομική επιβάρυνση επηρεάζει τη δυνατότητα παροχής προγραμματισμένης θεραπείας και δυνητικά οδηγεί σε μη ικανοποιητικά κλινικά αποτελέσματα και μειωμένη ποιότητα ζωής (J. L. Stephens 2006) (Carpinc 2006). Το κόστος διαχείρισης της μυελοκαταστολής σε ασθενείς με καρκίνο έχει τεκμηριωθεί σε μια πρόσφατη ανασκόπηση της ογκολογικής βιβλιογραφίας. Το κόστος της ουδετεροπενίας κυμάνθηκε από \$1,893 (2010 US,\$2,849) ανά επεισόδιο που αντιμετωπίστηκε στα εξωτερικά ιατρεία έως και \$ 38.583 (\$ 59.329) ανά εμπύρετο επεισόδιο ουδετεροπενίας, για το οποίο

απαιτήθηκε νοσηλεία. Το κόστος της θρομβοπενίας κυμάνθηκε από \$ 1,037 (\$ 1,510) έως \$ 7.550 (\$ 10.106) ανά κύκλο ή επεισόδιο, και το κόστος της αναιμίας κυμάνθηκε από \$ 18.418 (\$ 24.654) έως \$ 69.478 (\$ 101.164) ετησίως. Επιπλέον, το κόστος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες εκτιμήθηκε μέχρι και 2-3 φορές υψηλότερο από το κόστος των ανεπιθύμητων συμβάντων σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους (J. L. Stephens 2006) (Liou 2007).

Οι ασθενείς υπό TKI θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται για δυνητικά σοβαρές παρενέργειες όπως η κατακράτηση υγρών και οι πλευριτικές συλλογές. Ασθενείς με συμπτώματα, κυρίως δύσπνοιας, πρέπει να αξιολογηθούν με ραδιογραφικές μελέτες, οι οποίες επιφέρουν επιπρόσθετο κόστος στη θεραπεία. Η έγκαιρη ανίχνευση των πλευριτικών συλλογών αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική θεραπεία, όπως τα διουρητικά, τα στεροειδή και οι διακοπές της δόσης των TKI. Ο κίνδυνος εμφάνισης πλευριτικών συλλογών φαίνεται να είναι μεγαλύτερος με το dasatinib, όπου είναι δοσο-εξαρτώμενο (J. C. Stephens 2010).

Το κόστος διαχείρισης των πλευριτικών συλλογών είναι σημαντικό. Μία ανάλυση κόστους της θεραπείας που αξιολόγησε δεδομένα χρήσης των πόρων ενός μεγάλου ογκολογικού κέντρου στις ΗΠΑ, για 48 ασθενείς με πλευριτικές συλλογές σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το μέσο κόστος της θεραπείας μιας πλευριτικής συλλογής μπορεί να υπερβαίνει τα \$2,700 (\$3,037 πληθωρισμός 2010) για όλα τα επίπεδα σοβαρότητας, και άνω των \$9,000 για επεμβατικές διαδικασίες. Δαπανηρές επεμβατικές διαδικασίες ενδονοσοκομειακής διαχείρισης ήταν ο θωρακικός σωλήνας ή το περικαρδιακό συρίγγιο. Η εν λόγω οικονομική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με παρατήρηση των προτύπων θεραπείας σε ασθενείς με dasatinib και δείχνει ότι η διαχείριση ανεπιθύμητων συμβάντων πλευριτικών συλλογών σε ασθενείς ΧΜΛ είναι δαπανηρή και απαιτεί εντατική χρήση των πόρων, και ενδέχεται να αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα στην επιλογή θεραπείας (J. C. Stephens 2010).

### **4.3 Περιορισμοί μελέτης**

Παρά το γεγονός ότι η Αιματολογική Κλινική του Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός» αποτελεί ειδική μονάδα αντιμετώπισης της ΧΜΛ, όπου προσέρχονται ασθενείς από όλη τη χώρα, η εκπόνηση της έρευνας σε ένα μόνο Νοσοκομείο της χώρας αποτελεί περιορισμό της μελέτης.

Επιπλέον, το έμμεσο κόστος και το κόστος που προκύπτει κατά την επιταχυνόμενη φάση και τη βλαστική κρίση εξαιρέθηκαν από τη μελέτη μας, λόγω της έλλειψης των περιστατικών, που προσήλθαν

στο Γ.Ν. «Ο Ευαγγελισμός». Ως εκ τούτου, η μελέτη επικεντρώθηκε στο κόστος που προκύπτει κατά την Χρόνια Φάση.

Τέλος, κατά τη βιβλιογραφική ανασκόπηση έγινε αναφορά ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες επηρεάζουν αντιστρόφως ανάλογα την ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνουν το κόστος διαχείρισης της ΧΜΛ. Κατά συνέπεια, η περαιτέρω μελέτη της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΜΛ κρίνεται σκόπιμη.

#### **4.4 Συμπεράσματα**

Οι καινοτόμες θεραπείες της ΧΜΛ είχαν ως αποτέλεσμα την εξωνοσοκομειακή φροντίδα των ασθενών με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και κατά συνέπεια χαμηλότερο κόστος. Η διαφορά στην αποτελεσματικότητα των TKI, καθώς και η ανάγκη νοσηλείας, λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών, αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες επιλογής ή απόρριψης μια θεραπείας.

Η ανάλυση NNT επισημαίνει ότι η θεραπεία της ΧΜΛ με nilotinib ή dasatinib παρέχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από το imatinib και δείχνει ότι το nilotinib παρέχει υψηλότερα ποσοστά MMR, το οποίο αποτελεί το πιο ευαίσθητο εργαλείο αξιολόγησης της επιβάρυνσης της νόσου. Κατά συνέπεια, το nilotinib επιτυγχάνει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα με μικρότερο αριθμό ασθενών και ως εκ τούτου λιγότερη δαπάνη για το ΕΣΥ.



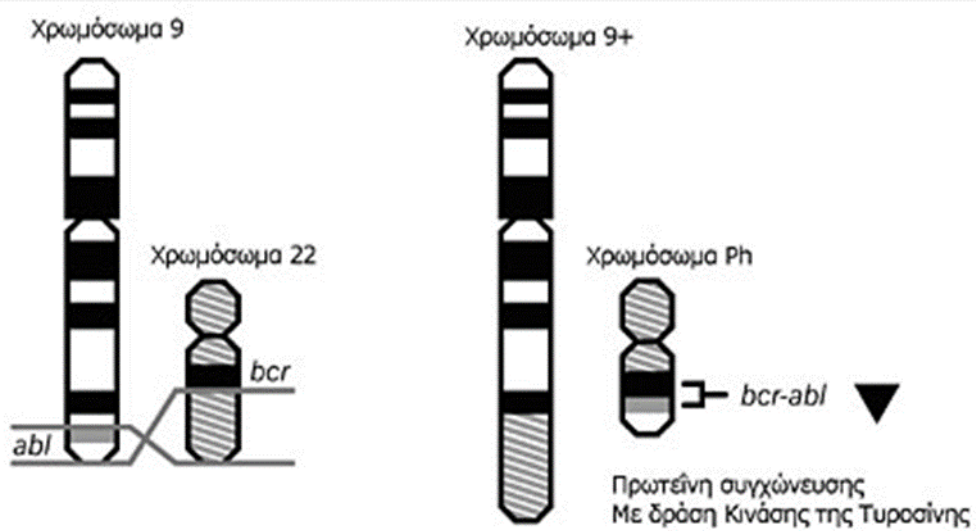
# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 5.1 Παράρτημα

Εικόνα 1

Σχηματισμός του χρωμοσώματος Ph



Πίνακας 5.1

Κριτήρια ορισμού Φάσεων ΧΜΛ (M. S. Baccarani 2006)

Chronic phase	Accelerated phase (any of the features below)	Blast phase (BP)
None of the criteria for AP or BP have been met	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blast cells 15-29% in PB or BM</li> <li>- Blast cells plus promyelocytes in PB or BM &gt;30%, with blast cells &lt;30%</li> <li>- Basophils in blood &gt;20%</li> <li>- Persistent thrombocytopenia (&lt;100 X 10<sup>9</sup>/L) unrelated to therapy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blast cells ≥30% in PB or BM</li> <li>- Extramedullary blast involvement</li> </ul>

**Πίνακας 5.2**  
**Ανταπόκριση στη θεραπεία**  
**(European Leukemia Net 2009)**

Παρακολούθηση ασθενών με ΧΜΛ σύμφωνα με το European Leukemia Net (ELN Guidelines, 2009)			
<b>Αιματολογικός Έλεγχος</b>	Κάθε 15 ημέρες μέχρι CHR		Κάθε 3 μήνες στη συνέχεια
<b>Κυτταρογενετικός Έλεγχος</b>	Στους 3 μήνες	Στους 6 μήνες	Κάθε 6 μήνες μέχρι CCyR Κάθε 12 μήνες στη συνέχεια
<b>Μοριακός Έλεγχος</b>	Κάθε 3 μήνες μέχρι επιβεβαιώσεως MMR		Τουλάχιστον κάθε 6 μήνες στη συνέχεια
<b>Έλεγχος μεταλλάξεων</b>	Σε περιπτώσεις υποβέλτιστης ανταπόκρισης ή αστοχίας		
<i>CHR: Πλήρης Αιματολογική Ανταπόκριση; CCyR: Πλήρης Κυτταρογενετική Ανταπόκριση; MMR: Μείζων Μοριακή Ανταπόκριση.</i>			

**Πίνακας 5.3**  
**Ορισμός Ανταπόκρισης στη θεραπεία**  
**(Goldman, Recommendations for the Management of BCR-ABL-positive Chronic Myeloid Leukaemia n.d.)**

Haematologic response (HR)	Cytogenetic Response (CyR)	Molecular response (MoIR)												
<i>Complete (CHR)</i> Platelets <450 x 10 <sup>9</sup> /L WBC <10 x 10 <sup>9</sup> /L Differential: No immature granulocytes and <5% basophils	<div style="text-align: right; margin-right: 20px;"><i>Ph-pos metaphases</i></div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding-right: 10px;"><i>Complete (CCyR)</i></td> <td style="text-align: right;">0%</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;"><i>Partial (PCyR)</i></td> <td style="text-align: right;">1-35%</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;"><i>Minor</i></td> <td style="text-align: right;">36-65%</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 10px;"><i>Minimal</i></td> <td style="text-align: right;">66-95%</td> </tr> </table>	<i>Complete (CCyR)</i>	0%	<i>Partial (PCyR)</i>	1-35%	<i>Minor</i>	36-65%	<i>Minimal</i>	66-95%	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding-right: 20px;"><i>Complete</i></td> <td style="text-align: right;">Transcripts not detectable</td> </tr> <tr> <td style="padding-right: 20px;"><i>Major</i></td> <td style="text-align: right;">0.1%</td> </tr> </table>	<i>Complete</i>	Transcripts not detectable	<i>Major</i>	0.1%
<i>Complete (CCyR)</i>	0%													
<i>Partial (PCyR)</i>	1-35%													
<i>Minor</i>	36-65%													
<i>Minimal</i>	66-95%													
<i>Complete</i>	Transcripts not detectable													
<i>Major</i>	0.1%													

**Πίνακας 5.4**

**Αποτελεσματικότητα nilotinib vs imatinib  
(Saglio 2010)**

	300mg BID <u>Tasigna</u> <sup>®</sup>	Imatinib	Difference ( <u>Tas</u> -imat)
MMR, at 12mo	44%	22%	22%
MMR, by 12mo	55%	27%	28%
MMR, at 24 mo	62%	37%	25%
MMR, by 24 mo	71%	44%	27%
MMR, by 36 mo	73%	53%	20%
CMR, by 12 mo	11%	1%	10%
CMR*, any time (24 mo)	26%	10%	16%
CMR**, by 36 mo	32%	15%	17%
<u>CCyR</u> , by 12 mo	80%	65%	15%
<u>CCyR</u> , by 24 mo	87%	77%	10%
Progression to AP/BC, 36 months Without/With <u>clonal evolution</u>	0.7%/0.7%	4.4%/6.4%	-3.7%/-5.7%
PFS, Estimated at 36 months	96.9%	94.7%	+2.2%
OS, Estimated at 36 months	95.1%	94.0%	+1.1%

\*CMR anytime, at 24-month ASH presentation 4.5 log reduction, BCR-ABL (IS)  $\leq$  0.0032%  
\*\*BCR-ABL (IS)  $\leq$  0.0032%

**Πίνακας 5.5  
Dasatinib versus Imatinib (24 μήνες)  
(H. S. Kantarjian 2010)**

Response Type	Dasatinib 100mg QD N=259	Imatinib 400mg QD N=260	P value
Confirmed <u>CCyR</u> by 24 months, n (%)	82%	74%	NR
<u>CCyR</u> by 24 months, n (%)	86%	82%	0.0002
MMR by 24 months, n (%)	64%	46%	<0.0001

### Πίνακας 5.6

#### Αιματολογικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες, DASISION study ( H. S. Kantarjian 2010)

Event	Dasatinib N=258		Imatinib N=258	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
% of patients				
Neutropenia	65	21	58	20
Thrombocytopenia	70	19	62	10
Anemia	90	10	84	7

### Πίνακας 5.7

#### Διαφορές στη Μεθολογία των μελετών DASISION και ENESTnd

	ENESTnd	DASISION
Dose	Nilotinib 300mg BID vs Nilotinib 400mg BID vs Imatinib 400mg QD	Dasatinib 100mg QD vs Imatinib 400mg QD
Patient Population	N=846	N=519
Dose Escalation	Not Allowed	140mg/day
Primary Endpoint	MMR AT 12 months ( $\leq 0.1\%$ BCR-ABL)	Confirmed CCyR BY 12 months (0% Ph+)
Major Secondary Endpoint	CCyR BY 12 months (0% Ph+)	MMR BY 12 months ( $\leq 0.1\%$ BCR-ABL)
Testing	RT-PCR	RT-PCR
Stratifying patients by risk	Sokal	Hasford

## Πίνακας 5.8

### Σύνοψη Αποτελεσματικότητας Θεραπειών (έμμεση σύγκριση μελετών DASISION και ENESTnd)

Study	ENESTnd Nilotinib 300 BID (N=282)*	ENESTnd Nilotinib 400 BID (N=281)*	ENESTnd Imatinib 400 QD (N=283)*	DASISION Dasatinib 100 QD (N=259)	DASISION Imatinib 400 QD (N=260)
MMR by 12 months, %	55	51	27	46	28
MMR by 24 months, %	71	67	44	64	46
CCvR* by 12 months, %	80	78	65	83	72
CCvR* by 24 months, %	87	85	77	86	82
12-mo Progression, n (%)	<1	<1	4	2	4
24-mo Progression, n (%)	<1	1	4	2	5
*Unconfirmed					

## 5.2 Βιβλιογραφία

American Cancer Society. 2006. *Cancer Facts & Figures*. American Cancer Society.

American Cancer Society. 2001. *Cancer Facts & Figures*. American Cancer Society.

Baccarani, M. Dreyling, M. ESMO Guidelines Working Group. 2009. "Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 105-107.

Baccarani, M. Saglio, G. Goldman, J. et al. 2006. "Evolving concepts in the managements of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert pane on behalf of the European LeukemiaNet." *Blood* 1809-20.

Carpiuc, KT. Stephens, J. Liou, S. et al. 2006. "Impact of chemotherapy-induced anemia on economic and quality of life outcomes in adults with cancer." *ASH Annual Meeting Abstracts* 3355.

Centers for Medicare & Medicaid Services. n.d. *Medicare.gov*. Accessed Ιανουάριος 17, 2015. <http://www.medicare.gov/>.

Cook, RJ. Sackett, DL. 1995. "The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect." *BMJ* 452-4.

- D' Antonio, J. 2005. "Chronic myelogenous leukemia." *Clin J Oncol Nurs* 535-8.
- Deininger, MW. Goldman, JM. Melo, JV. 2000. "The molecular biology of chronic myeloid leukemia." *Blood* 3343-56.
- Druker, BJ. Guilhot, F. O'Brien, SG. et al. 2006. "Five-year-follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia." *N Eng J med* 2408-17.
- Druker, BJ. Sawyers, CL. Kantarjian, H. et al. 2001. "Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome." *N Engl J Med* 1038-42.
- ENESTnd clinical trial registry. 2010. *A study of Imatinib versus Nilotinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP)* .  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00471497?term=ENESTnd&rank=1>, ClinicalTrials.gov.
- European Leukemia Net. 2009. *CML Recommendations*. Therapeutic Guidelines, <http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml-/recommendations/>: JCO.
- Faderl, S. Talpaz, M. Estrov, Z. et al. 1999. "The biology of chronic myeloid leukemia." *N Engl J Med* 164-12.
- Ferlay, J. et al. 1998. *EUCAN: Cancer incidence, Mortality and prevalence in the European Union*. Cancer Mondial , Lyon: WHO.
- Finkelstein, EA. Tangka, FK. Trogon, JG. et al. 2009. "The personal financial burden of cancer for the working-aged population." *Am J Manag Care* 801-806.
- Goldman, J. 2005. "Monitoring minimal residual disease of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia in the imatinib era." *Curr Opin Hematol* 33-39.
- Goldman, J. n.d. *Recommendations for the Management of BCR-ABL-positive Chronic Myeloid Leukaemia* . Guidelines of British Committee for Standards in Haematology, London: BCSH.
- Gratwohl, A. Baldomero, H. Schwendener, A. et al. 2007. "Hematopoietic stem cell transplants for chronic myeloid leukemia in Europe: Impact of cost considerations." *Leukemia* 383-386.
- Guo, J. Swapnil, P. Doyle, J. Bian, B. Lis, Y. Raisch, D. 2010. "A Review of Quantitative Risk-Benefit Methodologies for Assessing Drug Safety and Efficacy: Report of the ISPOR Risk-Benefit Management Working Group." *Value in Health Vol.13* (Value in Health Vol. 13) 657-666.
- Hatzikou, M. Geitona, M. Gigantes, S. Harhalakis, N. 2012. "Number Needed to Treat (NNT) and Cost Estimation to achieve a Major Molecular Response (MMR) in newly diagnosed Chronic Myeloid Leukemia patients in Greece." *Value in Health* 15 A 509.

- Hollis, S. Campbell, F. 1999. "What is meant by intention to treat analysis? Survey of published randomised controlled trials." *BMJ* 670-4.
- Hughes, TP. Hochhaus, A. Branford, S. et al. 2010. "Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the international randomized study of interferon versus STI571 (IRIS)." *Blood*.
- Hughes, TP. Kaeda, J. Branford, S. et al. 2003. "Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia." *N Engl J Med* 1421-32.
- Ibrahim, M. Alexander, L. Shy, C. Farr, S. Horner, R. 2000. *Calculating Person-time*. ERIC Notebook, Durham, NC: ERIC.
- Investopedia. n.d. *Penetration Pricing*. Accessed January 10, 2015. <http://www.investopedia.com/terms/p/penetration-pricing.asp>.
- Jaffe, ES. Harris, NL. Stein, H. Vardiman, JW. eds. 2001. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press.
- Kantarjan, H. 2007. "Oral presentation." *ASH*. *Blood*. abstract # 735.
- Kantarjian, H. Shah, NP. Hochhaus, A. et al. 2010. "Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia." *N Engl J Med* 2260-70.
- Kantarjian, HM. Deiseroth, A. Kurzrock, R. et al. 1993. "Chronic myelogenous leukemia: A concise update." *Blood* 691-03.
- Larson, R. le Coutre, P. Reiffers, J. et al. 2010. "Comparison of nilotinib and imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd beyond one year." *2010 ASCO Annual Meeting*. Chicago, IL: J Clin Oncol . 6501.
- Liou, SY. Stephens, JM. Carpiuc, KT. 2007. "Economic burden of haematological adverse effects in cancer patients: A systematic review." *Clin Drug Invest* 381-96.
- McLean, RA. 1998. "Cost-volume-profit and net present value analysis of health information systems." *Top Health Inf Manage* 39-47.
- Menzin, J. Lang, K. Craig, C. et al. 2004. "Treatment patterns, outcomes and costs among elderly patients with chronic myeloid leukaemia: A population-based analysis." *Drugs Aging* 737-746.
- Moyneur, E. Barghout, V. Denise, W. et al. 2006. "Medical Costs of Adverse Events Associated with Patients Diagnosed with Chronic Myeloid Leukemia." *ASH Annual Meeting Abstracts* 3323.

- National Cancer Institute (U.S.). 1998. "Types of leukemia." In *Leukemia*, by L. Barry, 6. DIANE Publishing.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2009. *Chronic myelogenous leukemia*. Clinical Practice Guidelines in Oncology, V.1.2011: NCCN. Accessed December 15, 2014.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2011. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia*. Guidelines , NCCN.
- NCBI. 2015. *NCBI*. January 4. Accessed January 10, 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/818270>.
- NICE. 2003. *Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia*. NICE technology appraisal guidance 70, NICE.
- Nuffield Department of Primary Care Health Sciences. 2012. "Number Needed to Treat (NNT)." *CEBM*. August 14. Accessed January 11, 2015. <http://www.cebm.net/number-needed-to-treat-nnt/>.
- Press, RD. Love, Z. Tronness, AA. et al. 2006. "BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML." *Blood* 4250-56.
- Press, RD. 2010. "Major Molecular Response in CML Patients Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors: The Paradigm for Monitoring Targeted Cancer Therapy." *The Oncologist* 744-749.
- Quintas-Cardama, A. Cortes, JE. 2006. "Chronic myeloid leukemia: diagnosis and treatment." *Mayo Clin Proc* 973-88.
- Reed, SD. Anstrom, KJ. Li, Y. et al. 2008. "Updated estimates of survival and cost effectiveness for imatinib versus interferon-alpha plus low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia." *Pharmacoeconomics* 435-446.
- Ries, L.A.G. Harkins, D. Krapcho, M. et al. 2005. *SEER Cancer Statistics Review: 1975-2003*. Bethesda: MD: National Cancer Institute.
- Saglio, G. Kim, DW. Issaragrisil, S. et al. 2010. "ENESTnd Investigators. Nilotinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia." *N Engl J Med* 2251-9.
- Savage, DG. Szydlo, RM. Chase, A. et al. 1997. "Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: The effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse." *Br J Haematol* 30-35.
- Sawyers, CL. 1999. "Chronic myeloid leukemia." *N Eng L Med* 1330-40.
- Skrepnek, G. Ballard, EE. 2005. "Cost-efficacy of imatinib versus allogeneic bone marrow transplantation with a matched unrelated donor in the treatment of chronic myelogenous leukemia: a decision-analytic approach." *Pharmacotherapy* 325-334.



- SMC. 2011. *Briefing note:Tasigna (nilotinib)*. SCM Advice, Scottish Medicines Consortium.
- Sokal, JE. 1984. "Calculation of relative risk of CML patients." *Blood* 789-799.
- Spiers, AS. 1995. "Clinical manifestations of chronic granulocytic leukaemia." *Semin Oncol* 380-395.
- Stephens, JM. Carpiuc, KT. Botteman, MF. 2010. "The Burden of Managing Pleural Effusions in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Post-Imatinib Failure: A Literature-Based Economic Analysis." *International Journal of General Medicine* 31-36.
- Stephens, JM. Liou, SY. Carpiuc, KT. Botteman, MF. Hay, JW. 2006. "Systematic review of the costs of hematologic adverse events in cancer patients treated with chemotherapy." *Blood* 3350.
- Storey, S. 2009. "Chronic myelogenous leukaemia market." *Nat Rev Drug Discov* 447.
- Taylor, M. 2007. "The relationship between short term response and long-term costs and benefits in the treatment of chronic myelogenous leukemia." *ISPOR International Conference*. Arlington, VA, USA.
- Αθανασιάδου, Α. Σαλούμ, Ρ. 1998. "Ανίχνευση ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου σε ασθενείς με κακοήγη αιματολογικά νοσήματα." *Ιατρική* 114-118.
- Λιονής, Χ. 2014. *Μέθοδοι-αρχές για την ανάπτυξη Κατευθυντήριων Οδηγιών στη Γενική Ιατρική. Ανάπτυξη 13 Κατευθυντήριων Οδηγιών Γενικής Ιατρικής για τη διαχείριση των πιο συχνών νοσημάτων και καταστάσεων υγείας στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Ηράκλειο, Κρήτης: Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας.*
- Μπούτου, Ε. n.d. "Εισαγωγή στην PCR πραγματικού χρόνου." *Biomed CBC*. Accessed Ιανουάριος 10, 2015. [http://d1mqv16b9gxt7.cloudfront.net/images/22\\_INTRO-PCR-GR\\_re.pdf](http://d1mqv16b9gxt7.cloudfront.net/images/22_INTRO-PCR-GR_re.pdf).
- Παναγιωτίδης, Π. 2013. "Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία." *Σύλλογος Καρκινοπαθών Εθελοντών Φίλων & Ιατρών Αθηνών (ΚΕΦΙ)*. Οκτώβριος 16. Accessed Δεκέμβριος 7, 2014. <http://www.anticancerath.gr/el/articles/med/?nid=938>.