



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ**  
**ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΘΕΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**"Διαχείριση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας στην  
Ελλάδα"**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Κουίνη Μαρία**

**Χημικός**

Τριμελής εξεταστική Επιτροπή:

Μ. Γείτονα, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Κ. Σουλιώτης, Αναπληρωτής Καθηγητής

Μ. Σπυριδάκης, Αναπληρωτής Καθηγητής

*Κόρινθος, Ιανουάριος 2018*

Copyright © Κουίνη Μαρία, 2018.

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και μόνο.

*Στην οικογένεια μου,  
για την αμέριστη στήριξη και υπομονή.*

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	3
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	6
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ, ΕΙΚΟΝΕΣ ΚΑΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	7
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	9
ABSTRACT	12
<b><i>A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i></b>	14
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</b>	15
1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα	15
1.2 Αιμοποίηση	17
1.3 Η ανοσοαπόκριση-γενικές αρχές	19
1.4 Ο ρόλος των Β-κυττάρων στην ανοσία του οργανισμού	20
1.4.1 Δομή και λειτουργία των αντισωμάτων	21
1.5 Κακοήθειες Β-κυττάρων	23
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2</b>	25
2.1 Εισαγωγή στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ)	25
2.2 Φυσική ιστορία της ΧΛΛ	28
2.3 Επίπτωση και επιπολασμός της ΧΛΛ	29
2.4 Σταδιοποίηση και πρόγνωση	33
2.5 Κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες για τη ΧΛΛ	36

<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3</b>	38
3.1 Θεραπεία της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (ΧΛΛ): Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες	38
3.2 Διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές στη ΧΛΛ	39
3.3 Θεραπεία πρώτης γραμμής	43
3.4 Θεραπεία της υποτροπιάζουσας ΧΛΛ	46
3.5 Θεραπευτικές συστάσεις: ανεκπλήρωτη ανάγκη	48
<b><i>B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</i></b>	49
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4</b>	50
4.1 Σκοπός της έρευνας	50
4.2 Στόχοι της έρευνας	50
4.3 Ερευνητικά Ερωτήματα της έρευνας	51
4.4 Υλικό και μεθοδολογία της έρευνας	51
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5</b>	55
5.1 Αποτελέσματα της έρευνας	55
5.1.1 Οι κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις της νόσου	55
5.1.1.1 Ποιότητα Ζωής	56
5.1.1.2 Οικονομική Επιβάρυνση	59
5.1.1.3 Φορτίο της νόσου	63
5.1.1.4 Οικονομικές συνέπειες των καινοτόμων θεραπειών	64
5.1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα	65
5.1.2.1 Επιπολασμός και επίπτωση στο ελληνικό πληθυσμό	66
5.1.3 Η επίδραση της ενσωμάτωσης των νέων θεραπευτικών παραγόντων στην	69

κλινική πρακτική της ΧΛΛ	
5.1.3.1 Εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές στην Ελλάδα	69
5.1.3.2 Συνταγογραφικές τάσεις των Ελλήνων Αιματολόγων (ανά ένδειξη) – Θεραπευτικός Αλγόριθμος	72
5.1.3.3 Εκτίμηση των Ελλήνων αιματολόγων για την επίδραση των στοχευμένων θεραπειών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΛΛ	80
5.1.4 Αποτύπωση της χρήσης πόρων που συνδέονται με τη διαχείριση των ασθενών με ΧΛΛ - αδρή εκτίμηση των επιπτώσεων στο ελληνικό δημόσιο σύστημα υγείας	82
5.1.4.1 Εκτίμηση κόστους των νεότερων παραγόντων στην αντιμετώπιση της ΧΛΛ	82
5.1.4.2 Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών και χρήση πόρων	89
5.1.4.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες και κόστος χρήσης των πόρων υγείας	91
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6</b>	98
6.1 Συζήτηση	98
6.2 Περιορισμοί της έρευνας	100
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7</b>	101
7.1 Συμπεράσματα - Προτάσεις	101
<b>Πηγές</b>	103
<b>Βιβλιογραφία</b>	104
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι (Ερωτηματολόγιο Έρευνας)</b>	110
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ</b>	125

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>AEs</b>	Adverse Events, Ανεπιθύμητες ενέργειες
<b>CBC</b>	Complete Blood Count, Πλήρης Γενική Εξέταση Αίματος
<b>CHOP</b>	Κυκλοφωσφαμίδη, Δοξορουβικίνη, Βινκριστίνη, Πρεδνιζόνη
<b>CIT</b>	Chemo-immunotherapy, Ανοσο-χημειοθεραπεία
<b>CRP</b>	C-Reactive Protein, C-Αντιδρώσα Πρωτεΐνη
<b>ECG</b>	Electrocardiography, Ηλεκτροκαρδιογράφημα
<b>FCR</b>	Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab Φλουνταραμπίνη, Κυκλοφωσφαμίδη, Ριτουξιμάμπη
<b>FISH</b>	Fluorescence in situ hybridization, Φθορίζων in situ υβριδισμός
<b>HRQoL</b>	Health Related Quality of Life, Σχετιζόμενη με την Υγεία Ποιότητα Ζωής
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction, Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης
<b>QoL</b>	Quality of Life, Ποιότητα ζωής
<b>WHO</b>	World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Φαρμάκων)
<b>EAE</b>	Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία
<b>ΕΟΠΥΥ</b>	Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας
<b>ΠΟΥ</b>	Παγκόσμιος Οργανισμός Φαρμάκων

## ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ, ΕΙΚΟΝΕΣ και ΠΙΝΑΚΕΣ

Διάγραμμα 1 .....	31
Διάγραμμα 2 .....	35
Εικόνα 1 .....	16
Εικόνα 2 .....	18
Εικόνα 3 .....	21
Εικόνα 4 .....	22
Εικόνα 5 .....	24
Εικόνα 6.....	30
Εικόνα 7.....	44
Εικόνα 8.....	47
Εικόνα 9.....	66
Εικόνα 10.....	77
Εικόνα 10.....	79
Πίνακας 1.....	40
Πίνακας 2.....	68
Πίνακας 3.....	76
Πίνακας 4.....	83
Πίνακας 5.....	84
Πίνακας 6.....	86
Πίνακας 7.....	87
Πίνακας 8.....	89
Πίνακας 9.....	92
Πίνακας 10.....	93
Πίνακας 11.....	94
Πίνακας 12.....	95
Πίνακας 13.....	96
Πίνακας 14.....	97



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επαγγελματική μου ενασχόληση στον κλάδο της φαρμακοβιομηχανίας και η αλληλεπίδρασή μου με την ιατρική κοινότητα της Αιματολογίας, μου πρόσφερε την ευκαιρία να διαπιστώσω το μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον που έχει η διαχείριση της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (ΧΛΛ).

Έναυσμα για την επιλογή της συγκεκριμένης θεματικής για τη διπλωματική μου εργασία αποτέλεσαν οι ραγδαίες εξελίξεις στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΛΛ, καθώς τα τελευταία χρόνια η αντιμετώπισή της έχει αλλάξει δραματικά, προσφέροντας στους ασθενείς ελπίδα ακόμα και για ίαση της νόσου τους.

Άραγε, ισχύει η ίδια συνθήκη και για τους Έλληνες ασθενείς με ΧΛΛ; Στην Ελλάδα της κρίσης, πόσο εφικτή είναι η πρόσβαση τους στις νεότερες ελπιδοφόρες θεραπείες;

Η ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς τη βοήθεια και την προτροπή της κας Γείτονα, η οποία αναγνώρισε την μεγάλη πρόκληση του νοσήματος και στάθηκε αρωγός σε όλα τα βήματα. Κυρίως όμως επιθυμώ να την ευχαριστήσω για τη συμβολή της στην απόκτηση γνώσεων και εμπειρίας μέσα από τη συνεργασία μας, καθώς και για την υπομονή της. Η εύστοχη καθοδήγηση και η συνεχής ενθάρρυνση που μου έδινε αποτέλεσε μια σημαντική πηγή βοήθειας και κατανόησης σε όλα τα στάδια της εξέλιξης αυτής της έρευνας. Επιπρόσθετα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Αιματολόγους που συμμετείχαν στην έρευνα, τόσο για την πρόθυμη βοήθεια τους, όσο και τις εύστοχες παρατηρήσεις τους που οδήγησαν την έρευνα σε πιο ουσιαστικά μονοπάτια.

Τέλος, θέλω να εκφράσω την αγάπη και ευγνωμοσύνη μου στους ανθρώπους του στενού μου περιβάλλοντος. Στην οικογένειά μου και τους φίλους μου που με στηρίζουν χωρίς κούραση όλα τα χρόνια και δε σταματούν να με ενθαρρύνουν να συνεχίσω να προσπαθώ, ακόμα και όταν οι συνθήκες δεν είναι ευνοϊκές για να πραγματοποιήσεις το επόμενο βήμα.

## Περίληψη

### Διαχείριση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας στην Ελλάδα

**Εισαγωγή:** Η Χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι το πιο συχνό είδος λευχαιμίας στο δυτικό κόσμο. Η νόσος επηρεάζει την ποιότητα ζωής (QOL) και προσθέτει μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση. Η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας της νόσου τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει σε σημαντική πρόοδο στη θεραπεία των ασθενών με ΧΛΛ. Νέοι από του στόματος στοχευμένοι παράγοντες έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της πρώτης γραμμής και για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ. Αυτές οι καινοτόμες θεραπείες αντιπροσωπεύουν μια σημαντική εξέλιξη για τη θεραπεία των ασθενών με ΧΛΛ, ωστόσο το υψηλό κόστος έχει εγείρει ανησυχίες σχετικά με την προσβασιμότητα και την οικονομική επίπτωση στους ασθενείς, στους πληρωτές και στην κοινωνία.

**Σκοπός:** Στόχος της μελέτης αυτής είναι να αναδείξει σε γενικές γραμμές τις κοινωνικοοικονομικές συνέπειες της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΧΛΛ). Να καταγράψει τα επιδημιολογικά δεδομένα της ΧΛΛ στον ελληνικό πληθυσμό και να αποτυπώσει την επίδραση των νέων θεραπευτικών παραγόντων στην κλινική διαχείριση των Ελλήνων ασθενών με ΧΛΛ. Επιπλέον, η μελέτη σχεδιάστηκε ώστε να προσδιορίσει τη χρήση των υπηρεσιών υγείας και να εκτιμηθεί αδρά, από την άποψη της υγειονομικής περίθαλψης, το κόστος της διαχείρισης της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας στην Ελλάδα.

**Μέθοδος:** Μια εκτεταμένη έρευνα διεξήχθη στην βιβλιογραφία και σε σχετικές βάσεις δεδομένων ώστε να αναζητηθούν οι οικονομικές και κοινωνικές προεκτάσεις της ΧΛΛ. Τα κενά αναφορικά με τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου στην Ελλάδα, την επίδραση των ραγδαίων ιατρικών εξελίξεων στην αντιμετώπιση των Ελλήνων ασθενών με ΧΛΛ, τον επικρατούντα θεραπευτικό αλγόριθμο, τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών, τη σχετιζόμενη χρήση πόρων και την οικονομική διάσταση της νόσου καλύφθηκαν μέσω μια ομάδας εμπειρογνομόνων, οκτώ κορυφαίων Αιματολόγων. Για το σκοπό αυτό, αναπτύχθηκε ένα ερωτηματολόγιο. Η μέθοδος συλλογής των πληροφοριών στηρίχθηκε

στην τεχνική των Δελφών. Όσον αφορά στην εκτίμηση των δαπανών διαχείρισης της ΧΛΛ στην Ελλάδα, τόσο τα κόστη της θεραπειών όσο και τα κόστη των χρησιμοποιούμενων υγειονομικών υπηρεσιών ανακτήθηκαν από επίσημα δημοσιευμένες πηγές.

**Αποτελέσματα:** Παρόλο που η ποσότητα και η ποιότητα των οικονομικών στοιχείων και των δεδομένων ποιότητας ζωής έχουν αυξηθεί σημαντικά, διαπιστώθηκε ότι εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για μελέτες που θα αξιολογούν την προοπτική του ασθενή ή την κοινωνικοοικονομική επίπτωση. Περίπου 400 νέες κλινικές περιπτώσεις με ΧΛΛ διαγιγνώσκονται ετησίως στην Ελλάδα και σχεδόν 900 ασθενείς έχουν επί του παρόντος υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Οι νέοι από του στόματος στοχευμένοι παράγοντες, έχοντας επιδείξει πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα, έχουν ήδη ενσωματωθεί στην κλινική πρακτική των Ελλήνων Αιματολόγων. Ωστόσο, έχουν αυξήσει δραματικά το βάρος του κόστους της ΧΛΛ στη χώρα μας. Διαπιστώθηκε ότι το μερίδιο των εξόδων θεραπείας των στοχευμένων θεραπειών κυμαίνεται μεταξύ 26% και 91% (για την 1η γραμμή θεραπείας των ασθενών χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις και για  $\geq 2$ η γραμμή θεραπείας για ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ, αντίστοιχα). Αυτός ο οικονομικός αντίκτυπος θα μπορούσε μακροπρόθεσμα να οδηγήσει σε περιορισμένη πρόσβαση και χαμηλότερη συμμόρφωση στις από του στόματος θεραπείες, και ενδεχομένως να υπονομεύσει την κλινική τους αποτελεσματικότητα. Δεδομένου του αυξανόμενου αριθμού των ασθενών με στοχευμένους παράγοντες που η χορήγησή τους έχει παρατεταμένη διάρκεια, μια πιο βιώσιμη διαχείριση αυτών των θεραπειών είναι απαραίτητη.

**Συμπεράσματα:** Οι παράγοντες που επηρεάζουν το κόστος και την ποιότητα ζωής των ασθενών φαίνεται να είναι καλά προσδιορισμένοι, ωστόσο εξακολουθούν να σπανίζουν μακροπρόθεσμα δεδομένα σε επίπεδα γενικού πληθυσμού. Το αυξημένο όφελος και το κόστος των στοχευμένων θεραπειών αναμένεται να βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με ΧΛΛ, αλλά ταυτόχρονα επιβάλλει μια σημαντική οικονομική επιβάρυνση στο ελληνικό δημόσιο σύστημα υγείας. Πιο επιστημονικά τεκμηριωμένες στρατηγικές απαιτούνται για την ορθολογική χρήση των στοχευμένων θεραπειών και την αποφυγή της

οικονομικής τοξικότητας τόσο για τους ασθενείς και όσο και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

**Λέξεις κλειδιά:** ΧΛΛ, επιπολασμός, QoL, οικονομικές επιπτώσεις, στοχευμένες θεραπείες

## Abstract

### Management of chronic lymphocytic leukemia in Greece

**Background:** Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most prevalent type of leukemia in the Western hemisphere. The disease affects quality of life (QOL) and poses a significant economic burden. Better understanding of the disease biology has led to significant advances in the treatment of CLL. Oral targeted agents are currently approved for first-line treatment and for patients with relapsed CLL. These innovative therapies represent a significant advance for the treatment of patients with CLL; however, their high cost has raised concerns about affordability and the economic impact on patients, payers, and society.

**Purpose:** The objective of this study is to raise the socioeconomic effects of Chronic lymphocytic leukemia (CLL), in general. To record the epidemiological data of CLL in the Greek population and capture the effect of new therapeutic agents' introduction in clinical management of Greek patients with CLL. Additionally, the study was designed to identify the usage of health services and estimate roughly, from a health care perspective, the cost of chronic lymphocytic leukemia management in Greece.

**Methods:** An extensive research was conducted in bibliography and relevant databases to raise the financial and societal perspectives of CLL. Data gaps on Greek epidemiological data regarding the CLL prevalence, the current treatment algorithms, the Greek clinicians' treatment preferences and the adverse events management were covered via an expert panel of eight leading hematologists. For the purposes of the panel, a questionnaire was developed. The elicitation method used during the expert panel was the Delphi technique. As for the estimation of CLL management expenses in Greece, the treatment costs and the relevant health services costs were retrieved from officially published sources.

**Results:** Although the quantity and the quality of economic data and quality-of-life evidence have substantially increased worldwide, it was revealed that there is still a need for studies that take a patient or socioeconomic perspective. Approximately 400 new clinical cases with CLL are diagnosed yearly in Greece and almost 900 patients have

currently relapsed or refractory CLL. The new oral targeted agents, representing a significant advance for CLL treatment, have already been adopted in Greek hematologist clinical practice. However, they have dramatically increased the cost burden of CLL in our country. It was found that the share of treatment costs attributable to targeted therapies varied between 26% and 91% (for the 1st line treatment for patients without del17p or/and TP53 mutations and  $\geq 2$ nd line of treatment for relapsed/refractory CLL patients, respectively). Such an economic impact could result in limited access and lower adherence to the oral therapies, which may undermine their clinical effectiveness. Given the increasing number of patients on oral therapy that is continuously administered over an extended duration, a more justifiable management for such therapies is needed.

**Conclusions:** Factors that influence costs and the quality of life of patients seem to be well established, while longitudinal lifetime cost studies at the population level are still scarce. The increased benefit and cost of oral targeted therapies is projected to enhance CLL survivorship but can impose a substantial financial burden on Greek Public Health System. More sustainable treatment strategies for targeted therapies are required to avoid financial toxicity to both, patients and health care system.

**Key words:** CLL; prevalence; QoL; economic impact; targeted therapies

## **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## 1.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα σύνθετο και δυναμικό δίκτυο κυττάρων, ιστών και οργάνων, τα οποία συνεργάζονται για να προστατεύσουν τον οργανισμό έναντι ξένων εισβολέων που μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες. Επειδή είναι εξαιρετικά ευπροσάρμοστο και ετερογενές, προστατεύει έναντι τεράστιου αριθμού παθογόνων, από μικροσκοπικούς ιούς ως παρασιτικούς σκώληκες. (Kindt 2007).

### Βασική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

Κύρια λειτουργία του είναι η επίτευξη και η διατήρηση της ανοσίας, η οποία περιλαμβάνει την αναγνώριση του παθογόνου και την αντίδραση εναντίον του με σκοπό την εξάλειψή του, ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι πιθανές βλάβες.

Γενικά, **οι μηχανισμοί άμυνας** του οργανισμού χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στους μη ειδικούς και στους ειδικούς. Στους μη ειδικούς μηχανισμούς περιλαμβάνεται η βασική αντίδραση του οργανισμού σε κάθε είδους λοιμώξεις. Οι ειδικοί μηχανισμοί χαρακτηρίζονται από μνήμη και ικανότητα διάκρισης των αβλαβών κυττάρων από τα επιβλαβή ή τα μεταλλαγμένα κύτταρα. (Kindt 2007).

### Στοιχεία, όργανα και ιστοί του ανοσοποιητικού συστήματος

Το ανοσοποιητικό σύστημα ενός οργανισμού είναι σύστημα οργάνων και βιολογικών μηχανισμών υπεύθυνο για την άμυνά του. Είναι ένα διαδραστικό δίκτυο που αποτελείται από πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων, ιστών και οργάνων, που το καθένα έχει τη δική του ξεχωριστή δομή και λειτουργία.

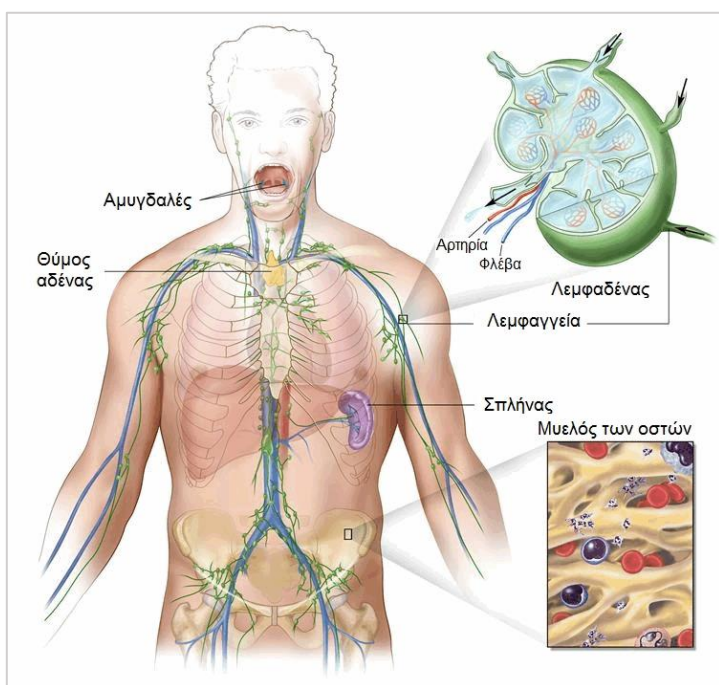
Τα σημαντικότερα από τα όργανα είναι ο μυελός των οστών και ο θύμος αδένας. Σε αυτά δημιουργούνται και αναπτύσσονται τα ειδικά κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Οι



ανοσοαποκρίσεις και η κλωνική επέκταση των αποκρινόμενων λεμφοκυττάρων λαμβάνουν χώρα σε αυτές τις τοποθεσίες. (Kindt 2007).

Όλα τα διαφορετικά είδη ανοσοκυττάρων παράγονται στον μυελό των οστών και είναι απόγονοι αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων.

Τα δευτερεύοντα όργανα του ανοσοποιητικού συστήματος. Σε αυτά ανήκουν ο σπλήνας, οι αμυγδαλές, η σκωληκοειδής απόφυση και οι λεμφαδένες. Τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσοκύτταρα) υπάρχουν σε όλους σχεδόν τους ιστούς και τα όργανα του σώματος και μπορούν να κυκλοφορούν όχι μόνο στο αίμα αλλά και μέσω ενός δεύτερου κυκλοφορικού συστήματος, που είναι συνδεδεμένο με την κυκλοφορία του αίματος και είναι γνωστό ως λεμφικό σύστημα.



**Εικόνα 1:** Το ανοσοποιητικό σύστημα (Προέλευση <http://www.karagiannisathanasios.gr/> Πρόσβαση 20/6/2017)

## 1.2 Αιμοποίηση

Όλοι οι διαφορετικοί τύποι αιμοσφαιρίων και ανοσοκυττάρων παράγονται στον μυελό των οστών και προέρχονται από έναν τύπο κυττάρου, το αιμοποιητικό βλαστοκύτταρο (Kindt 2007). Οι μηχανισμοί που συμμετέχουν στη ρύθμιση αυτής της διαδικασίας είναι εξαιρετικά πολύπλοκοι και θα περιγραφούν σε πολύ αδρές γραμμές.

### Βασικά στάδια της αιμοποίησης

Τα κυριότερα χαρακτηριστικά που πρέπει να γίνουν κατανοητά είναι τα εξής:

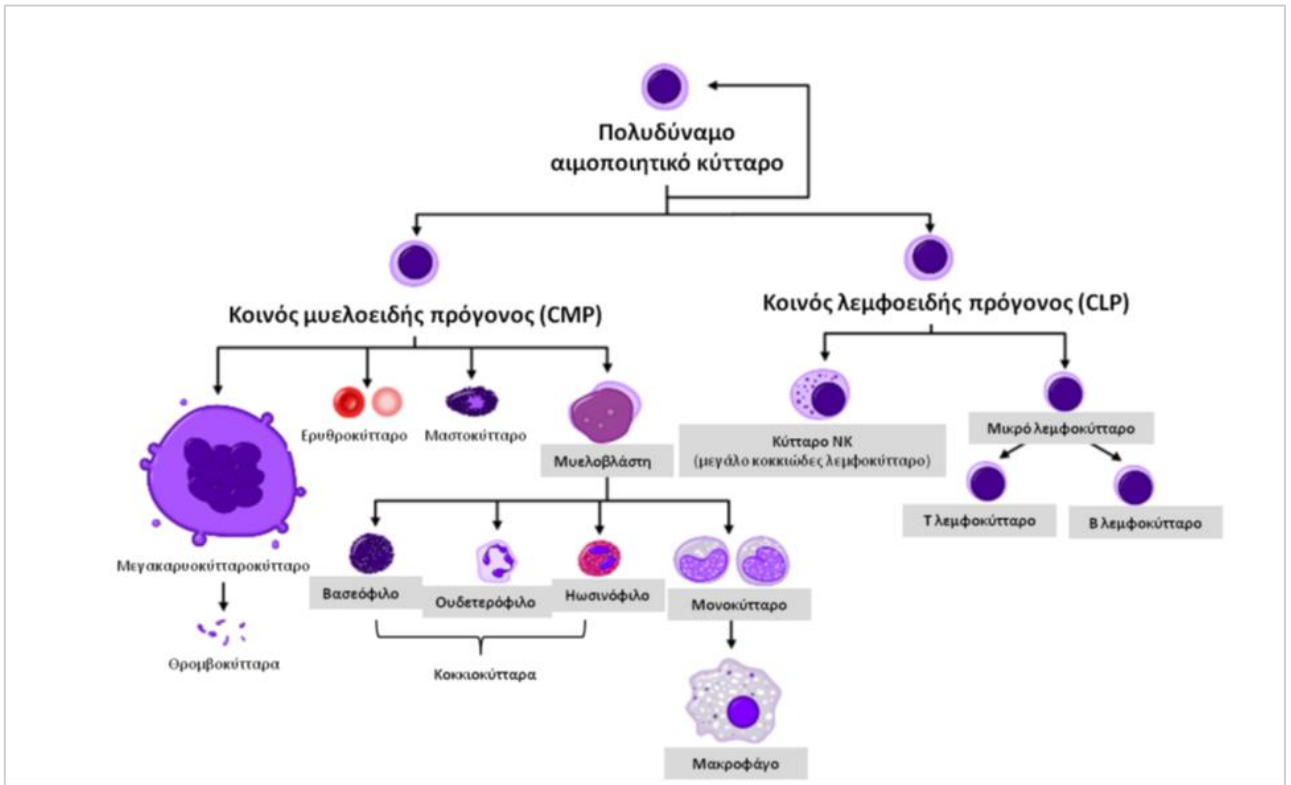
- Τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα είναι αυτοανανεούμενα (Kindt 2007). Με άλλα λόγια, όταν ένα βλαστοκύτταρο διαιρείται σχηματίζονται δύο κύτταρα, από τα οποία το ένα παραμένει βλαστοκύτταρο ενώ το άλλο διαφοροποιείται και μετατρέπεται σε ώριμο κύτταρο (Kindt 2007). Αυτό σημαίνει ότι ο αριθμός των βλαστοκυττάρων παραμένει αμετάβλητος, ενώ παράγονται συνεχώς νέα ώριμα κύτταρα.
- Τα βλαστοκύτταρα είναι σε θέση να παράγουν όλους τους τύπους αιμοσφαιρίων ή ανοσοκυττάρων. (Pallister 2011). Καθώς το βλαστοκύτταρο αρχίζει να διαφοροποιείται, σταδιακά αφοσιώνεται στον σχηματισμό ενός τύπου ώριμου κυττάρου.

### Είδη κυττάρων

Το ανοσοποιητικό σύστημα λοιπόν αποτελείται από δύο βασικές ομάδες κυττάρων, τα κύτταρα της λεμφικής σειράς (**λεμφοκύτταρα**) και τα κύτταρα της μυελικής σειράς.

Τα **λεμφοκύτταρα** παράγονται στον μυελό των οστών και είναι δύο ειδών, T - λεμφοκύτταρα και B-λεμφοκύτταρα. Τα B-λεμφοκύτταρα διαθέτουν στην μεμβράνη τους ένα μόριο αντισώματος. Τα T-λεμφοκύτταρα διαθέτουν στην μεμβράνη τους έναν υποδοχέα δέσμευσης αντιγόνου. Όταν ένα B-κύτταρο συναντήσει ένα αντιγόνο διαιρείται γρήγορα και διαφοροποιείται σε B-κύτταρο μνήμης και πλασματοκύτταρο. Τα

πλασμοκύτταρα παράγουν μεγάλη ποσότητα αντισωμάτων που δρουν πάνω στο αντιγόνο και το καταστρέφουν.



**Εικόνα 2:** Εξέλιξη των κυττάρων της λεμφικής και της μυελικής σειράς

(Προέλευση: <http://en.wikipedia.org/wiki/Lymphocyte>, Πρόσβαση 15/6/2017 | τροποποιημένη)

### 1.3 Η ανοσοαπόκριση-γενικές αρχές

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ένα ενοποιημένο δίκτυο υψηλής διαδραστικότητας. Τα διαφορετικά του στοιχεία συναρμολογούνται όπως τα κομμάτια ενός παζλ και σχηματίζουν ένα διασυνδεδεμένο σύστημα το οποίο προστατεύει το σώμα έναντι των μολύνσεων και των ασθενειών.

#### **Βασικοί τύποι ανοσίας**

Οι δύο βασικοί τύποι ανοσίας – η **φυσική** και η **επίκτητη** – συνεργάζονται για την προστασία του σώματος έναντι της εισβολής ξένων παθογόνων. Παρόλο που συχνά αυτά τα δύο στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος εξετάζονται ξεχωριστά, λειτουργούν ως ένα σύστημα που βασίζεται στην αλληλεπιδραστικότητα και τη συνεργασία, παράγοντας από κοινού μια συνδυασμένη ανοσολογική απόκριση πολύ αποτελεσματικότερη από εκείνη που θα μπορούσε να επιτευχθεί από το κάθε στοιχείο μόνο του (Kindt 2007).

Το σύστημα της φυσικής ανοσίας αποτελεί την πρώτη γραμμή άμυνας έναντι των μολύνσεων. Εξαλείφει με αποτελεσματικό τρόπο τις περισσότερες μολύνσεις, είτε εξαρχής είτε μέσα σε λίγες ώρες (Kindt 2007).

Το σύστημα της επίκτητης ανοσίας είναι εξαιρετικά εξειδικευμένο και εξελιγμένο, ικανό να αναγνωρίζει και να εξαλείφει ένα παθογόνο-εισβολέα και στη συνέχεια να διατηρεί την ανάμνησή του. Παρέχει μια σπουδαιότατη δεύτερη γραμμή άμυνας έναντι των μολύνσεων, καταστρέφοντας όσα παθογόνα διέφυγαν της φυσικής ανοσοαπόκρισης ή παραμένουν στο σώμα παρά τη δράση της. Το σύστημα της επίκτητης ανοσίας τίθεται σε ενέργεια από το σύστημα της φυσικής ανοσίας και γι' αυτό συνήθως η απόκρισή του ξεκινά μερικές ημέρες ή και εβδομάδες μετά από την αρχική μόλυνση (Kindt 2007).

Τα κύτταρα που πρωταγωνιστούν στην *κυτταρική επίκτητη ανοσία* είναι τα Τ-κύτταρα.

Τα κύτταρα που πρωταγωνιστούν στη *χυμική ή αντισωματική επίκτητη ανοσία* είναι τα Β-κύτταρα.

Το σύστημα της επίκτητης ανοσίας είναι σε θέση να αναπτύξει ανοσολογική μνήμη και επομένως μπορεί να μάθει να ανταποκρίνεται ταχύτερα και αποτελεσματικότερα σε αντιγόνα τα οποία έχει συναντήσει ξανά (Kindt 2007).

#### **1.4 Ο ρόλος των B-κυττάρων στην ανοσία του οργανισμού**

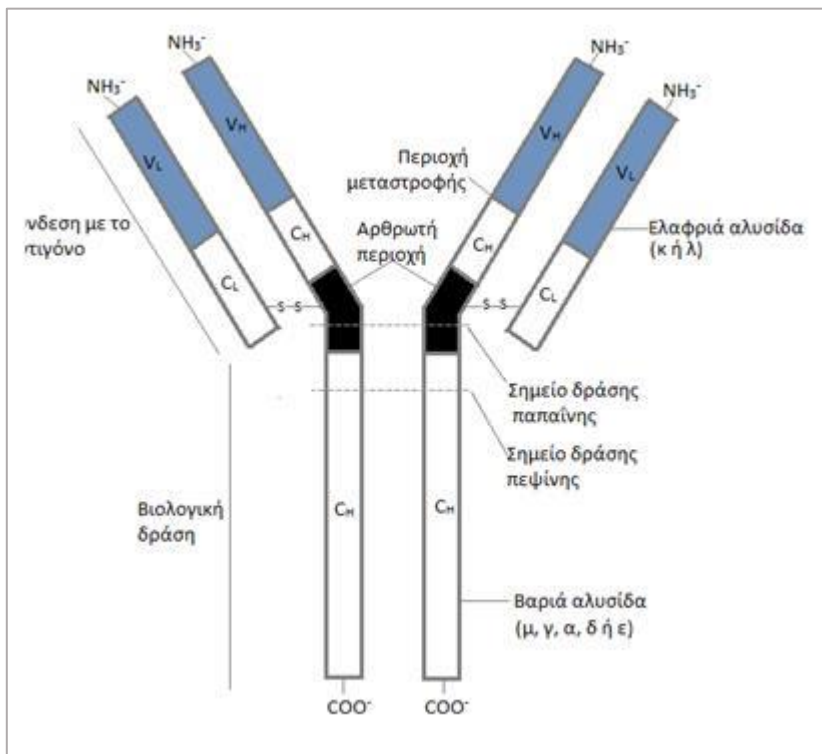
Τα B-κύτταρα όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι οι κυριότεροι μεσολαβητές της αντισωματικής ανοσίας (Kindt 2007). Χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός ειδικού μεμβρανικού υποδοχέα ο οποίος είναι γνωστός ως B-κυτταρικός υποδοχέας (BCR) και λειτουργεί ως μονάδα αναγνώρισης του αντιγόνου, δίνοντας το έναυσμα για την ενεργοποίηση του B-κυττάρου (Kindt 2007).

##### **Η λειτουργία των B-κυττάρων**

Κύρια λειτουργία των B-κυττάρων είναι η ανταπόκριση στην παρουσία ξένων αντιγόνων με τη σύνθεση και έκκριση **ειδικών αντισωμάτων** σχεδιασμένων ώστε να μεσολαβούν στην καταστροφή και απομάκρυνση των αντιγόνων (Kindt 2007). Τα B-κύτταρα έχουν την ικανότητα να αναγνωρίζουν το ακέραιο αντιγόνο και να αλληλεπιδρούν μαζί του. Τα ενεργοποιημένα B-κύτταρα διαφοροποιούνται εκτός από προς πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα και σε B-κύτταρα μνήμης, τα οποία εξασφαλίζουν μακροχρόνια ανοσία μετά από μια μόλυνση (Kindt 2007). Ο κακοήθης μετασχηματισμός των πρόδρομων B-κυττάρων ευθύνεται για τις πολλές διαφορετικές μορφές κακοηθειών B-κυττάρων (Pallister 2011). Είναι καθοριστικής σημασίας η καλή κατανόηση του ρόλου των B-κυττάρων στο ανοσοποιητικό σύστημα και στη βιολογία των κακοηθειών B-κυττάρων, όπως η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία.

### 1.4.1 Δομή και λειτουργία των αντισωμάτων

Τα αντισώματα ανήκουν σε μια οικογένεια πρωτεϊνών οι οποίες ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες. Τα απλούστερα αντισώματα είναι μόρια σχήματος Y, τα οποία φέρουν δύο πανομοιότυπες θέσεις σύνδεσης αντιγόνου – από μία στο κάθε άκρο των δύο βραχιόνων του Y (Kindt 2007).

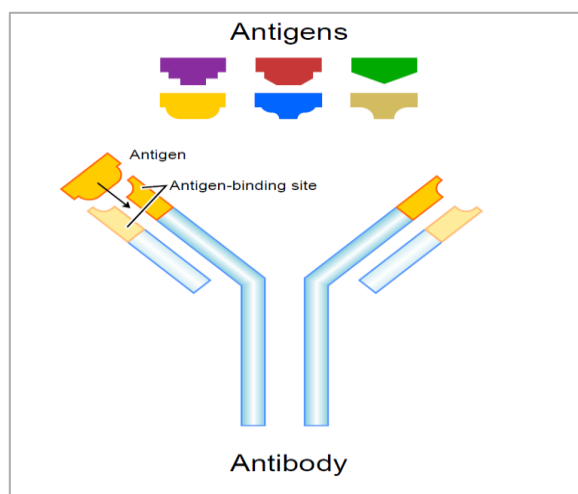


**Εικόνα 3:** Η δομή της ανοσοσφαιρίνης. Οι ελαφριές και βαριές αλυσίδες της. (Προέλευση <https://el.wikipedia.org/wiki/Ανοσοσφαιρίνη> Πρόσβαση 20/7/2017)

Το **αντίσωμα** γνωστό και ως **ανοσοσφαιρίνη** είναι ένα μεγάλο σχήματος Y πρωτεϊνικό μόριο που παράγεται από τα Β-κύτταρα και χρησιμοποιείται από το ανοσοποιητικό σύστημα για να αναγνωρίσει και να ακινητοποιήσει ξένα αντικείμενα όπως είναι τα βακτήρια και οι ιοί. Το αντίσωμα αναγνωρίζει ένα μοναδικό κομμάτι του εισβολέα, δηλαδή του αντιγόνου. Κάθε άκρη του «Y» μιας ανοσοσφαιρίνης περιέχει μια δομή που ομοιάζει με κλειδαριά που αναγνωρίζει ειδικά ένα συγκεκριμένο

αντιγονικό επίτοπο, που παρομοιάζεται με κλειδί, και συνδέονται με ακρίβεια. Με την σύνδεση ένα αντίσωμα μπορεί να καταδείξει ένα μικρόβιο ή ένα μολυσμένο κύτταρο για επίθεση από άλλα κομμάτια του ανοσοποιητικού συστήματος, ή να εξουδετερώσει το στόχο του απευθείας. Η παραγωγή αντισωμάτων είναι η κύρια λειτουργία της χυμικής ανοσίας. Τα αντισώματα αποτελούνται από βασικές δομικές μονάδες το καθένα με δύο μεγάλες βαριές αλυσίδες (H) και δύο μικρές ελαφρές αλυσίδες (L). Υπάρχουν αρκετοί διαφορετικοί τύποι βαριών αλυσίδων αντισώματος και αρκετά διαφορετικά είδη αντισωμάτων. Αν και η γενικότερη δομή όλων των αντισωμάτων είναι παρόμοια, μια μικρή περιοχή στην κορυφή της πρωτεΐνης (μεταβλητή περιοχή) είναι εξαιρετικά ποικιλόμορφη επιτρέποντας την ύπαρξη εκατομμυρίων αντισωμάτων με ελάχιστα διαφορετική κορυφαία δομή ή περιοχές δέσμευσης αντιγόνου.

Τα πλασματοκύτταρα, μετά την απελευθέρωσή τους από το Β-κύτταρο, τα αντισώματα κυκλοφορούν στο αίμα και σε άλλα σωματικά υγρά και αναζητούν το ειδικό ξένο αντιγόνο που απετέλεσε το έναυσμα για την παραγωγή τους (Kindt 2007). Αφού βρουν τον στόχο τους, τα αντισώματα διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη χυμική (ή αντισωματική) ανοσοαπόκριση, συνδεόμενα με το αντιγόνο και εξασφαλίζοντας την απομάκρυνσή του από το σώμα (Kindt 2007).



**Εικόνα 4:** Σχηματική αναπαράσταση της δομής του αντισώματος με τα σημεία σύνδεσης αντιγόνων (Προέλευση <https://en.wikipedia.org/wiki/Antigen> , Πρόσβαση 20/7/2017)

## **1.5 Κακοήθειες Β-κυττάρων**

Η διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός των Β-κυττάρων όπως παρουσιάστηκε είναι μια σύνθετη διαδικασία πολλαπλών σταδίων που περιλαμβάνει αναδιάταξη του DNA στο κύτταρο, σε διάφορα σημεία. Γι' αυτόν τον λόγο, τα Β-κύτταρα παρουσιάζουν μοναδική ευπάθεια στον κακοήθη μετασχηματισμό. Υπάρχει μεγάλος αριθμός διαφορετικών κακοηθειών Β-κυττάρων, όπου συχνά τα Β-κύτταρα μοιάζουν σαν να είναι «καθλωμένα» σε κάποιο συγκεκριμένο στάδιο της ωρίμανσης. Πολλές από τις βιολογικές διεργασίες που είναι ενεργές στα φυσιολογικά Β-κύτταρα υπάρχουν επίσης, ενίοτε σε υπερβολική ή παθολογική μορφή, στα κακοήθη Β-κύτταρα. Αυτές οι ομοιότητες και διαφορές ανάμεσα στα κακοήθη και τα φυσιολογικά Β-κύτταρα ανοίγουν τον δρόμο σε χρήσιμες στρατηγικές για τη στόχευση και τη θεραπεία αυτών των νοσημάτων, που είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν θεραπευτικά (Shaffer 2002).

### **Τα Β-κύτταρα εμφανίζουν μοναδική ευπάθεια στην κακοήθεια**

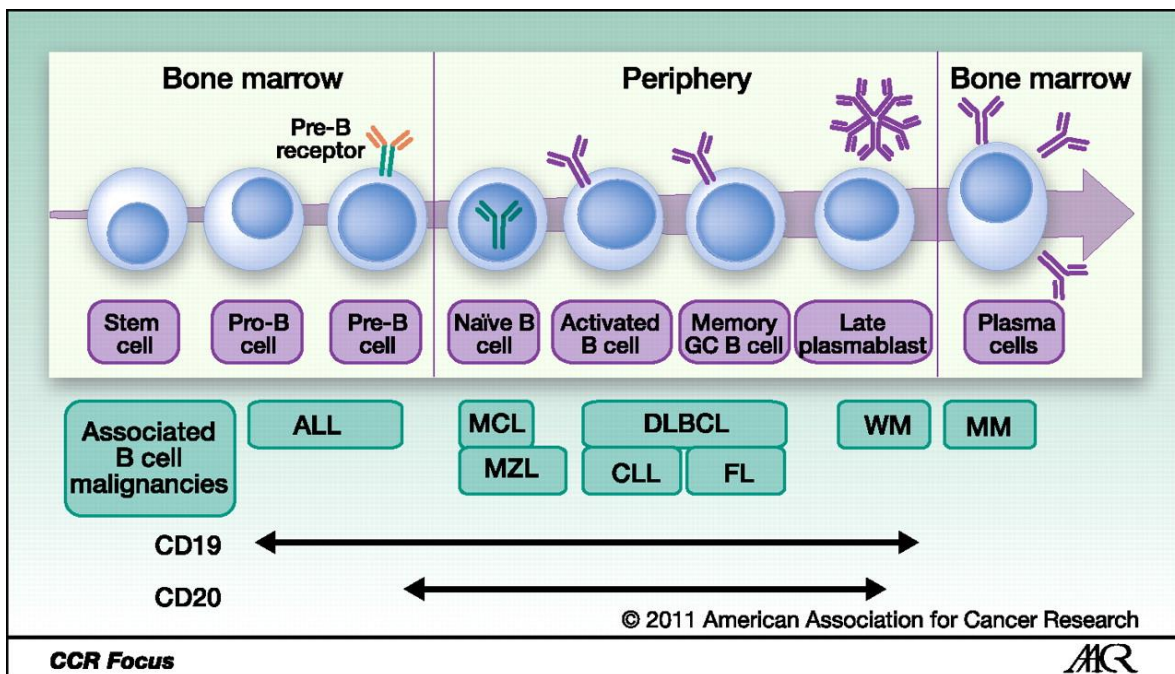
Τα ανοσοσφαιρινικά γονίδια εντοπίζονται σε συστάδες, σε τρία διαφορετικά χρωμοσώματα (Pallister 2011). Το DNA σε αυτές τις ανοσοσφαιρινικές τοποθεσίες υφίσταται σκόπιμη αναδιάταξη κατά την ανάπτυξη του Β-κυττάρου και ταχεία μετάλλαξη κατά την ανοσοαπόκριση. Έτσι, αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα να συμβεί ένα γενετικό «ατύχημα» με συμμετοχή αυτών των γονιδίων. Τα ανοσοσφαιρινικά γονίδια είναι από τα γονίδια που εκφράζονται περισσότερο στο σώμα και επομένως η «βλάβη» ενός γονιδίου σε αυτή την περιοχή μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση, η οποία μπορεί να συμβάλει σε κακοήθη ανάπτυξη.

### **Κακοήθειες από ώριμα Β-κύτταρα**

Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι κακοηθειών Β-κυττάρων, που ο καθένας διαθέτει το δικό του διακριτό σύνολο μορφολογικών, ανοσοφαινοτυπικών, κυτταρογενετικών, γενετικών και κλινικών χαρακτηριστικών. (Pallister 2011)



Ένα από τα βασικά γνωρίσματα του συστήματος ταξινόμησης του ΠΟΥ (Παγκόσμιος Οργανισμός Φαρμάκων - WHO Classification System) είναι ότι στηρίζεται στα βιολογικά χαρακτηριστικά του κακοήθους κυττάρου. Επομένως, το σύστημα αυτό συχνά λέει πολλά για το πιθανό κύτταρο προέλευσης της κάθε κακοήθειας B-κυττάρων. (Pallister 2011). Στην παρούσα εργασία, θα επικεντρωθούμε σε ένα συγκεκριμένο τύπο, την Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ).



**Εικόνα 5:** Συσχέση κύτταρο προέλευσης της κάθε κακοήθειας B-κυττάρων-Η ΧΛΛ προέρχεται από B-κύτταρα μνήμης ή παρθένα B-κύτταρα

(Προέλευση <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/20/6448.full> , AACR 2011, Πρόσβαση 17/7/2017)

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

### 2.1 Εισαγωγή στη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ)

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) είναι μία από τις συχνότερες κακοήθειες Β-κυττάρων στον δυτικό κόσμο και έχει επίπτωση 4,3 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού κατ' έτος (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013, Eichhorst 2011).

Η επίπτωση της ΧΛΛ ποικίλλει αρκετά, ανάλογα με τη φυλή, την ηλικία και τη γεωγραφική περιοχή.

Παραδοσιακά, η ΧΛΛ θεωρείται ένα βραδέως εξελισσόμενο νόσημα, ωστόσο ορισμένοι ασθενείς προσέρχονται με μια επιθετική μορφή της νόσου που εξελίσσεται ταχέως και έχουν διάμεση επιβίωση 3-4 έτη (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013). Άλλοι ασθενείς, στους οποίους η κλινική πορεία είναι πιο βραδείας εξέλιξης, μπορεί να ζήσουν με τη νόσο για 10 χρόνια ή περισσότερο, εκτός εάν καταλήξουν από άλλο αίτιο (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013).

#### **Τι είναι η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (ΧΛΛ);**

Οι κακοήθειες Β-κυττάρων συμπεριλαμβάνουν μια σειρά νοσημάτων που προέρχονται από ώριμα Β-κύτταρα (Catovsky 2011). Οι παθήσεις αυτές επηρεάζουν κυρίως το αίμα, τον μυελό των οστών και άλλα λεμφικά όργανα, π.χ. τους λεμφαδένες και τον σπλήνα. (Catovsky 2011)

Στη ΧΛΛ, τα κακοήθη αιμοσφαίρια απαντώνται να κυκλοφορούν στο περιφερικό αίμα, στον μυελό των οστών και στους λεμφαδένες. Όλες σχεδόν οι κακοήθειες Β-κυττάρων σχετίζονται βιολογικά με ένα φυσιολογικό στάδιο της ανάπτυξης των Β-κυττάρων, αλλά η διαφοροποίηση των κακοήθων κυττάρων έχει σταματήσει.

Η ΧΛΛ έχει δύο κύριες μορφές:

- Μεταλλαγμένου τύπου ΧΛΛ (μΧΛΛ), όπου το γονιδιακό σύμπλεγμα για τη μεταβλητή περιοχή της ανοσοσφαιρινικής βαριάς αλυσίδας έχει υποστεί σωματική υπερμετάλλαξη. Το κύτταρο προέλευσης αυτής της μορφής ΧΛΛ εμφανίζει βιολογική συγγένεια με το Β-κύτταρο μνήμης (Kuppers 2005, Young 2013).
- Μη μεταλλαγμένου τύπου ΧΛΛ (μμΧΛΛ), όπου η το γονιδιακό σύμπλεγμα για τη μεταβλητή περιοχή της ανοσοσφαιρινικής βαριάς αλυσίδας δεν έχει υποστεί σωματική υπερμετάλλαξη. Το κύτταρο προέλευσης αυτής της μορφής ΧΛΛ είναι ένα φυσιολογικό παρθένο Β-κύτταρο (Kuppers 2005, Young 2013).

Η ΧΛΛ είναι η συχνότερη από τις κακοήθειες Β-κυττάρων (Catovsky 2011). Η νόσος χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση μικρών λεμφοκυττάρων με ελάχιστο κυτταρόπλασμα και συσσωμάτωση της πυρηνικής χρωματίνης (Catovsky 2011). Αν και δεν είναι δυνατή η αξιόπιστη διαφορική διάγνωση μεταξύ της ΧΛΛ και των άλλων κακοηθειών Β-κυττάρων μόνο με τη μικροσκοπική εξέταση, η παρουσία αυξημένου αριθμού λεμφοκυττάρων σε έναν ηλικιωμένο ασθενή, σε συνδυασμό με την παρουσία αυξημένου αριθμού μικρών λεμφοκυττάρων αυτής της χαρακτηριστικής εμφάνισης, θα πρέπει να κινήσει τη διαγνωστική υποψία της ΧΛΛ.

Στη ΧΛΛ, τα μη φυσιολογικά Β-κύτταρα έχουν μορφολογική εμφάνιση ώριμων κυττάρων αλλά δεν διαθέτουν ανοσολογική επάρκεια, δηλ. έχουν την ίδια εικόνα με τα φυσιολογικά, αλλά είναι λιγότερο ικανά στην καταπολέμηση των λοιμώξεων (Catovsky 2011). Επιπλέον, η υπεραύξηση των κακοήθων Β-κυττάρων στη ΧΛΛ μπορεί να παραγκωνίσει τους άλλους τύπους αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών, δυσχεραίνοντας την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, άλλων σημαντικών λευκοκυττάρων καθώς και αιμοπεταλίων (Catovsky 2011, Lobetti-Bondi 2013). Ως αποτέλεσμα αυτών, οι ασθενείς με ΧΛΛ μπορεί να έχουν αναιμία, να είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις και μολωπισμούς ή να αιμορραγούν εύκολα (Lobetti-Bondi 2013).

### **Κλινική εικόνα**

Πολλοί ασθενείς δεν έχουν κανένα σύμπτωμα. Τις περισσότερες φορές η αφορμή για να διαγνωστεί η πάθηση δίνεται από μια γενική εξέταση αίματος που κάνει κάποιος τυχαία ως check-up, στην οποία προκύπτει αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων (>4000/  $\mu$ L), οπότε και παραπέμπεται σε ειδικό αιματολόγο για διερεύνηση. Λιγότερο συχνά, αφορμή για τη διάγνωση είναι η ανώδυνη διόγκωση λεμφαδένων σε λαιμό, μασχάλες, κοιλιά και βουβωνική χώρα (στο 65% των περιπτώσεων) κι ακόμη πιο σπάνια γενικά συμπτώματα όπως κόπωση, ανεξήγητη απώλεια βάρους, νυχτερινή εφίδρωση, συμπτώματα λόγω αναιμίας ή αιμορραγικές εκδηλώσεις λόγω της θρομβοπενίας, διόγκωση του σπλήνα και του ήπατος, αλλά και υποτροπιάζουσες λοιμώξεις λόγω της υπογαμμασφαιριναιμίας.

Επιγραμματικά, πολλοί ασθενείς δεν εμφανίζουν ποτέ κανένα σύμπτωμα, άλλοι παρουσιάζουν πρόοδο της νόσου, μετά από πολλά χρόνια νόσου σε ύφεση, αλλά και κάποιοι άλλοι εμφανίζουν συμπτώματα ήδη από τη φάση της διάγνωσης.

### **Διάγνωση της ΧΛΛ**

Όπως ήδη αναφέρθηκε, από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται με ΧΛΛ, σχεδόν οι μισοί ανακαλύπτονται από τα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων ρουτίνας.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Διεθνούς Εργαστηρίου για τη Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia, IWCLL), η ΧΛΛ διαγιγνώσκεται εάν υπάρχουν  $\geq 5,0 \times 10^9/L$  ( $\geq 5.000/ml$ ) Β-κύτταρα στο περιφερικό αίμα (Lobetti-Bodoni 2013).

Για να τεθεί η διάγνωση της ΧΛΛ, απαιτείται να γίνουν οι ακόλουθες εξετάσεις (Lobetti-Bondi 2013, Hallek 2008, Eichorst 2011):

- Πλήρες αιμοδιάγραμμα (FBC) και διαφορική μέτρηση λευκοκυττάρων (ΑΛΑ), ώστε να διαπιστωθεί η παρουσία λεμφοκυττάρωσης, η οποία να επιμένει για περισσότερο από τρεις μήνες (Eichorst 2015).

- Εξέταση επιχρίσματος αίματος, ώστε να αξιολογηθεί η εμφάνιση (μορφολογία) των κακοήθων κυττάρων.
- Ανοσοφαινοτυπική ανάλυση ώστε να αποδειχθεί η κλωνικότητα και να προσδιοριστούν οι επιφανειακοί δείκτες τους οποίους φέρουν τα κακοήθη B-κύτταρα. Η ΧΛΛ έχει χαρακτηριστικό ανοσοφαινότυπο που βοηθά στη διάκρισή της από άλλες κακοήθειες B-κυττάρων (Lobetti-Bondi 2013).

Είναι σημαντικό ότι για τη διάγνωση της ΧΛΛ δεν απαιτείται βιοψία μυελού των οστών, επειδή όλες οι απαραίτητες εξετάσεις που αφορούν τον ανοσοφαινότυπο και τη μοριακή βιολογία μπορούν να γίνουν σε δείγματα περιφερικού αίματος (Lobetti-Bondi 2013).

Η διόγκωση των λεμφαδένων (λεμφαδενοπάθεια) αποτελεί συνηθισμένο εύρημα κατά την προσέλευση και μπορεί να είναι γενικευμένη ή εντοπισμένη, ωστόσο η βιοψία λεμφαδένα δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της ΧΛΛ (Catovsky 2011).

## 2.2 Φυσική ιστορία της ΧΛΛ

Παραδοσιακά, η ΧΛΛ θεωρείται ένα βραδέως εξελισσόμενο νόσημα με μακρά κλινική πορεία. Ωστόσο, στην πραγματικότητα η φυσική ιστορία της νόσου εμφανίζει μεγάλες διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς. Ορισμένοι ασθενείς προσέρχονται με μια επιθετική μορφή της νόσου που εξελίσσεται ταχέως και έχουν διάμεση επιβίωση κάτω από τα 3-4 έτη. Συχνά, οι ασθενείς αυτοί καταλήγουν λόγω επιπλοκών της νόσου. Άλλοι ασθενείς, στους οποίους η νόσος ακολουθεί κλινική πορεία πιο βραδείας εξέλιξης, μπορεί να ζήσουν με τη ΧΛΛ για περισσότερα από 10 έτη, εκτός αν καταλήξουν από άλλο αίτιο (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013).

*Υπάρχουν τέσσερις βασικές μεταβλητές που εξηγούν αυτή την ετερογένεια:*

- Το κατά πόσο η διάγνωση τίθεται νωρίς ή αργά στη φυσική πορεία της νόσου (Catovsky 2011).
- Η βιολογία της ίδιας της νόσου, π.χ. πόσο επιθετικά αναπτύσσονται τα κύτταρα και πόσο ανθεκτικά είναι στον θάνατο.

- Η ανταπόκριση στις τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Catovsky 2011).
- Η ηλικία και η κατάσταση υγείας του ασθενή (Catovsky 2011, Smolej 2012).

Αυτές οι μεταβλητές δεν είναι εντελώς ανεξάρτητες μεταξύ τους. Λόγου χάρη, οι ασθενείς με επιθετική – από βιολογικής άποψης – νόσο προσέρχονται γενικά με πιο προχωρημένη νόσο, που είναι σχετικά ανθεκτική στη θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς με μη επιθετική νόσο συχνά διαγιγνώσκονται νωρίς στην πορεία της νόσου και είναι μεγαλύτερης ηλικίας.

Η ΧΛΛ δεν είναι ιάσιμη με τις τρέχουσες θεραπείες που βασίζονται στην ανοσο-χημειοθεραπεία. Με την αρχική θεραπεία μπορεί να επιτευχθεί μακροχρόνια ανταπόκριση – που μερικές φορές διαρκεί τρία έτη ή και περισσότερο – αλλά τελικά όλοι οι ασθενείς υποτροπιάζουν και θα χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013, Eichorst 2011).

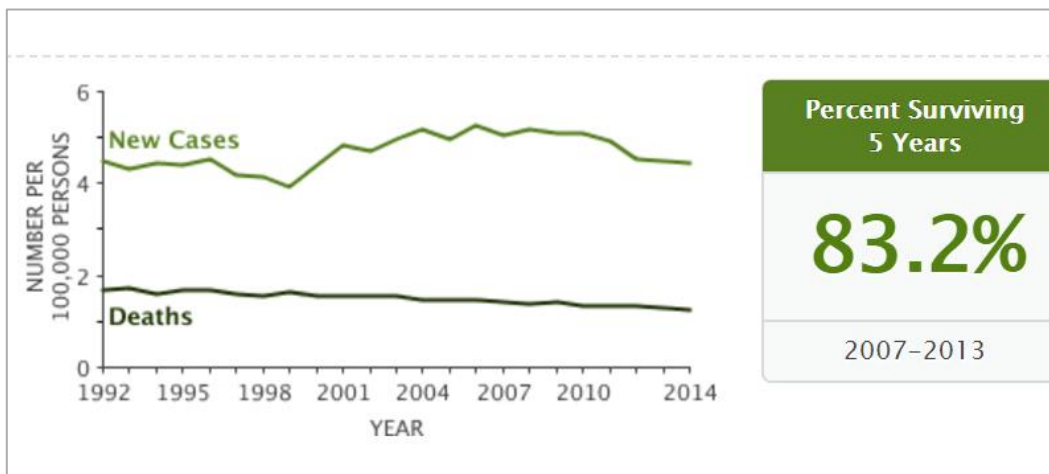
Σε ασθενείς που βρίσκονται σε αρχικά στάδια της νόσου, η πρόωμη θεραπεία δεν μεταφράζεται σε πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση. Η συνήθης θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς είναι η στρατηγική της παρατήρησης και αναμονής (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013, Eichorst 2011). Ωστόσο, η ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών είναι πιθανό να ανατρέψει αυτή την πρακτική.

### **2.3 Επίπτωση και επιπολασμός της ΧΛΛ**

Οι κακοήθειες Β-κυττάρων, όπως έχει ήδη αναφερθεί, αποτελούν μια σύνθετη ομάδα διαταραχών, η ταξινόμηση των οποίων έχει αναθεωρηθεί πολλές φορές και για τη διάγνωση των οποίων απαιτούνται, ακόμα και σήμερα, εξειδικευμένες μέθοδοι. Γι' αυτούς τους λόγους, επικρατεί μεγάλη αβεβαιότητα σχετικά με τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά αυτών των παθήσεων.

Η ΧΛΛ είναι μία από τις συχνότερες κακοήθειες Β-κυττάρων και έχει επίπτωση 4,7 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού κατ' έτος (Catovsky 2011, CLL SEER 2013). Ο αριθμός των θανάτων εκτιμάται σε 1,3 ανά 100.000 άνδρες και γυναίκες ανά έτος. Τα

ποσοστά αυτά είναι προσαρμοσμένα βάσει της ηλικίας και βασισμένα σε δεδομένα περιπτώσεων και θανάτων για το χρονικό διάστημα 2010-2014.



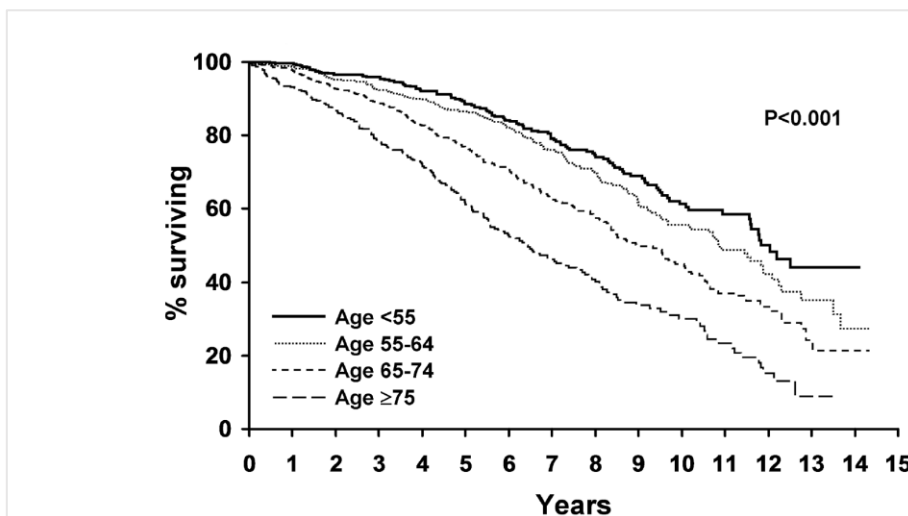
**Εικόνα 6:** Ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης (Προέλευση

<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>, Πρόσβαση 24/06/2017)

Με βάση δεδομένα από τον SEER 18 (2007-2013), το 83,2% των ασθενών με ΧΛΛ επιβιώνουν 5 χρόνια ή περισσότερο. Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) στη ΧΛΛ είναι 7 έτη, ενώ πολλοί ασθενείς επιβιώνουν για περισσότερα από 10 έτη (Catovsky 2011). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν πολύ περισσότεροι ασθενείς που ζουν με ΧΛΛ απ' όσους διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο.

Η επίπτωση της ΧΛΛ ποικίλλει αρκετά, ανάλογα με τη φυλή, την ηλικία και τη γεωγραφική περιοχή. Τα δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι η συχνότητα της ΧΛΛ είναι υψηλότερη στους Καυκάσιους απ' ό,τι στα άτομα της μαύρης φυλής, ενώ είναι πολύ χαμηλότερη σε άτομα ασιατικής καταγωγής (CLL SEER 2013). Επίσης, η νόσος προσβάλλει περίπου διπλάσιους άνδρες απ' ό,τι γυναίκες (CLL SEER 2013). Όσον αφορά την ηλικία των ασθενών, η ΧΛΛ είναι ένα νόσημα που προσβάλλει κυρίως τους ηλικιωμένους και η μέγιστη επίπτωση εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 60 και 80 ετών. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 70-72 έτη. Ωστόσο, το 10% περίπου των ασθενών με ΧΛΛ είναι ηλικίας κάτω των 55 ετών (Eichorst 2011, Cramer 2011). Πάντως,

η ΧΛΛ σπάνια εκδηλώνεται σε ηλικία κάτω των 40 ετών, ενώ είναι ακόμα σπανιότερη κάτω από την ηλικία των 30 ετών. Παρατηρείται μια τάση, οι πιο ηλικιωμένοι ασθενείς με ΧΛΛ να προσέρχονται με λιγότερο προχωρημένη και λιγότερο επιθετική νόσο (Catovsky 2011). Ωστόσο, η μεγαλύτερη ηλικία γενικά σχετίζεται με φτωχή συνολική επιβίωση για ΧΛΛ (**Διάγραμμα 1**) (Shanafelt, Rabe et al. 2010). Επιπλέον, η παρουσία συνοδών νοσημάτων  $\geq 2$  είναι προάγγελος για μικρότερη επιβίωση.



**Διάγραμμα 1:** Συνολική επιβίωση σε ασθενείς με ΧΛΛ, με βάση την ηλικία. ΧΛΛ= χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία; OS= συνολική επιβίωση. (Προέλευση Shanafelt, Rabe et al. 2010)

Από όλες τις κακοήθειες Β-κυττάρων, η ΧΛΛ έχει την υψηλότερη οικογενή επίπτωση. Περίπου το 10% του συνόλου των ασθενών έχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου (Catovsky 2011).

### Επίπτωση της ΧΛΛ ανά περιοχή

*Ηνωμένες Πολιτείες* - Σύμφωνα με το πρόγραμμα Επιτήρησης, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (Surveillance, Epidemiology and End Results - SEER), 15.680 άνδρες και γυναίκες (9.720 άνδρες και 5.960 γυναίκες) πρόκειται να διαγνωστούν με ΧΛΛ



και 4.580 άνδρες και γυναίκες θα καταλήξουν εξαιτίας της νόσου στις ΗΠΑ το 2013 (CLL SEER 2013, Siegel 2013).

*Ασία* - Η επίπτωση της ΧΛΛ είναι αισθητά χαμηλότερη στην Κίνα και την Ιαπωνία. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η επίπτωση αυξάνεται απότομα, γεγονός που υποδηλώνει ότι εκτός από τη γενετική βάση για τις διαφορές μεταξύ των εθνικών ομάδων, υπάρχει επίδραση του δυτικοποιημένου τρόπου ζωής και του περιβάλλοντος (Shang-Ju 2010).

*Ευρώπη* - Στην Ευρώπη, η συχνότητα επίπτωσης της ΧΛΛ στους άνδρες είναι 5,87 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού κατ' έτος. Στις Ευρωπαϊκές γυναίκες, η επίπτωση είναι ελαφρά χαμηλότερη: 4,01 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού κατ' έτος. (Sant 2010)

*Αφρική* - Τα επιδημιολογικά δεδομένα για τη ΧΛΛ στην Αφρική είναι αποσπασματικά και δυσερμήνευτα. Η επίπτωση της ΧΛΛ στην Αφρική εμφανίζεται να είναι χαμηλότερη απ' ό,τι στις ΗΠΑ και τη Δυτική Ευρώπη, αλλά υψηλότερη απ' ό,τι στην Ασία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην Αφρική η ΧΛΛ παρατηρείται συχνότερα σε άτομα μικρότερης ηλικίας (Fleming 1985).

*Λατινική Αμερική* - Για τη ΧΛΛ στη Λατινική Αμερική δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά δεδομένα. Τα δεδομένα από τη βάση δεδομένων SEER δείχνουν ότι στις ΗΠΑ η επίπτωση της ΧΛΛ στα άτομα λατινοαμερικάνικης καταγωγής είναι χαμηλότερη απ' ό,τι στους Καυκάσιους (CLL SEER 2013).

### **Η επίδραση της φυλής στον κίνδυνο για ΧΛΛ**

Δεν υπάρχουν αξιόπιστα παγκόσμια στατιστικά στοιχεία για την επίπτωση της ΧΛΛ. Τα καλύτερα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από την Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η αναφερόμενη χαμηλή επίπτωση της ΧΛΛ σε ορισμένες εθνικότητες, π.χ. στους Ιάπωνες, απαντάται και σε πληθυσμούς μεταναστών. Λόγου χάρη, οι Ιάπωνες που έχουν εγκατασταθεί στη Χαβάη δεν έχουν υψηλότερη επίπτωση της ΧΛΛ από τους αυτόχθονες Ιάπωνες. Αυτό υποδηλώνει ότι η παρατηρούμενη διαφορά μπορεί να είναι πραγματική και να έχει γενετική προέλευση. Επιπλέον, τα κυτταρογενετικά και μοριακά γενετικά χαρακτηριστικά της ΧΛΛ εμφανίζονται να είναι παρόμοια σε ολόκληρο τον

κόσμο, αν και μία μελέτη υποδηλώνει ότι η κλινική πορεία ενδέχεται να είναι πιο επιθετική στην Ιαπωνία (Yanagihara 1989).

Η διάμεση συνολική επιβίωση στη ΧΛΛ είναι επτά έτη. Η ΧΛΛ προσβάλλει περίπου διπλάσιους άνδρες απ' ό,τι γυναίκες και η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 70-72 έτη. Περίπου το 10% του συνόλου των ασθενών με ΧΛΛ έχει οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

## **2.4 Σταδιοποίηση και πρόγνωση**

Στην κλινική πράξη, είναι σημαντικό να διαπιστωθεί το στάδιο της ΧΛΛ ενός ασθενή ώστε να γίνει πρόγνωση και να ληφθούν αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία (Catovsky 2011).

Τα δύο συστήματα σταδιοποίησης της ΧΛΛ που χρησιμοποιούνται περισσότερο είναι τα συστήματα Rai και Binet (Catovsky 2011). Βασίζονται κατά κύριο λόγο σε σωματική εξέταση του ασθενή και σε αιμοδιάγραμμα (Lobetti-Bondi 2013). Τα συστήματα Rai και Binet ορίζουν το κλινικό στάδιο της ΧΛΛ ενός ασθενή βασιζόμενα στην παρουσία αναιμίας και/ή θρομβοκυτταροπενίας, στον αριθμό περιοχών με διογκωμένους λεμφαδένες, καθώς και στο αν ο ασθενής έχει ψηλαφητή διόγκωση του ήπατος ή διόγκωση του σπλήνα (Cramer 2011).

Ουσιαστικά, αυτά τα συστήματα σταδιοποίησης διακρίνουν τους ασθενείς με ΧΛΛ σε τρεις ομάδες διαφορετικής πρόγνωσης. Και τα δύο συστήματα είναι εύχρηστα επειδή βασίζονται μόνο στην κλινική εξέταση και σε συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες.

### **Σύστημα σταδιοποίησης Rai**

Το σύστημα Rai είναι αυτό που χρησιμοποιείται περισσότερο για τη σταδιοποίηση της ΧΛΛ στις ΗΠΑ. Βασίζεται στην ιδέα ότι τα ΧΛΛ κύτταρα συσσωρεύονται πρώτα στο αίμα και τον μυελό των οστών, στη συνέχεια στους λεμφαδένες και τον σπλήνα – και μόνο στο τέλος η νόσος οδηγεί σε ανεπάρκεια μυελού των οστών (Catovsky 2011).

Το απλοποιημένο σύστημα Rai που εφαρμόζεται τώρα περιλαμβάνει τρία στάδια (Catovsky 2010, Eichorst 2011, Hallek 2008):

- *Νόσος χαμηλού κινδύνου*: Η νόσος χαμηλού κινδύνου περιγράφει ασθενείς που έχουν λεμφοκυττάρωση με παρουσία λευχαιμικών κυττάρων στο αίμα και/ή στον μυελό των οστών.
- *Νόσος ενδιάμεσου κινδύνου*: Η νόσος ενδιάμεσου κινδύνου περιλαμβάνει ασθενείς με λεμφοκυττάρωση, διογκωμένους λεμφαδένες σε οποιαδήποτε περιοχή και σπληνομεγαλία και/ή ηπατομεγαλία.
- *Νόσος υψηλού κινδύνου*: Η νόσος υψηλού κινδύνου περιγράφει ασθενείς που έχουν σχετιζόμενη με τη νόσο αναιμία ή θρομβοκυτταροπενία.

Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου θα ζήσουν περισσότερα από 10 έτη κατά μέσο όρο, εκείνοι με νόσο ενδιάμεσου κινδύνου θα επιβιώσουν επί 5 έτη και οι ασθενείς με νόσο υψηλού κινδύνου θα καταλήξουν συνήθως μέσα σε 2-3,5 έτη από τη διάγνωση (Catovsky 2011, Montserrat 2006).

### **Σύστημα σταδιοποίησης Binet**

Το σύστημα Binet είναι αυτό που χρησιμοποιείται συνηθέστερα για τη σταδιοποίηση της ΧΛΛ στην Ευρώπη (Eichorst 2011).

Το σύστημα Binet περιλαμβάνει τρία στάδια της ΧΛΛ (Catovsky 2011):

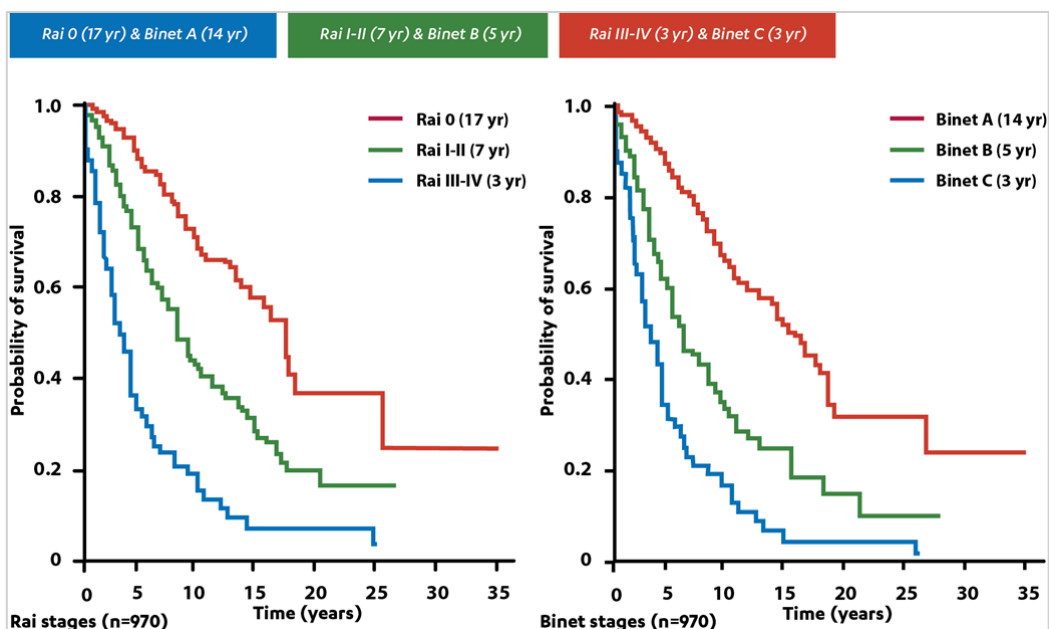
- *Στάδιο A*: Αιμοσφαιρίνη  $\geq 10,0$  g/dL, αιμοπετάλια  $\geq 100 \times 10^9/L$  και συμμετοχή έως δύο περιοχών.
- *Στάδιο B*: Αιμοσφαιρίνη  $\geq 10,0$  g/dL, αιμοπετάλια  $\geq 100 \times 10^9/L$  και τρεις ή περισσότερες περιοχές με διόγκωση λεμφαδένων ή οργάνων.
- *Στάδιο C*: Όλοι οι ασθενείς με αιμοσφαιρίνη  $< 10,0$  g/dL και/ή αριθμό αιμοπεταλίων  $< 100 \times 10^9/L$ , ασχέτως λεμφαδενοπάθειας ή οργανομεγαλίας.

Όπως το στάδιο κατά Rai, έτσι και το στάδιο κατά Binet στο οποίο βρίσκεται ένας ασθενής κατά τη διάγνωση συνδέεται με τις προοπτικές επιβίωσής του (Cramer 2011, Montserrat 2006). Οι ασθενείς με νόσο σταδίου A έχουν διάμεση επιβίωση άνω των 10 ετών, εκείνοι

με νόσο σταδίου B έχουν διάμεση επιβίωση 5 -7 ετών, ενώ οι ασθενείς με νόσο σταδίου C έχουν διάμεσο προσδόκιμο επιβίωσης κάτω των 3-4 ετών.

### Η σταδιοποίηση και η εμφάνιση νέων διαγνωστικών παραγόντων

Χάρη στην αυξημένη χρήση των προγραμματισμένων αναλύσεων αίματος, οι συνθήκες κάτω από τις οποίες προσέρχονται οι ασθενείς με ΧΛΛ έχουν αλλάξει σημαντικά την τελευταία δεκαετία. Στις μέρες μας, η διάγνωση τίθεται συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου, δηλ. όταν οι ασθενείς βρίσκονται ακόμα σε στάδιο 0/I κατά Rai ή A κατά Binet. Η πρόωμη διάγνωση ακυρώνει ως ένα βαθμό την αξία του κλινικού σταδίου όσον αφορά την πρόγνωση ενός συγκεκριμένου ασθενή. Στην πραγματικότητα, ο ρυθμός εξέλιξης της ΧΛΛ δεν μπορεί να προβλεφθεί εύκολα (Catovsky 2011).



**Διάγραμμα 2:** Πρόγνωση επιβίωσης βάσει σταδιοποίησης ( Προέλευση: *Montserrat, E. (2006), Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 279-84*).

Με τόσο πολλούς ασθενείς αρχικού σταδίου, οι κλινικοί ιατροί δυσκολεύονται ολοένα και περισσότερο να προσδιορίσουν αν η ΧΛΛ ενός συγκεκριμένου ασθενή πρόκειται να

παραμένει σταθερή για χρόνια ή να δείξει ξαφνικά μια εκρηκτική εξέλιξη. Ως αποτέλεσμα αυτής της κλινικής πρόκλησης, έχουν αναδειχθεί πολλοί νέοι προγνωστικοί παράγοντες για τη ΧΛΛ (Eichorst 2011, Wierda 2007). Οι παράγοντες αυτοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι στην αξιολόγηση της πρόγνωσης ασθενών που βρίσκονται σε αρχικά στάδια της νόσου, οπότε η σταδιοποίηση χάνει την ισχύ της και αποκτούν μεγαλύτερο βάρος άλλοι παράγοντες που αντικατοπτρίζουν την υποκείμενη βιολογία του καρκίνου (Eichorst 2011).

## 2.5 Κυριότεροι προγνωστικοί παράγοντες για τη ΧΛΛ

Εκτός από το κλινικό στάδιο, έχουν διερευνηθεί και άλλοι προγνωστικοί παράγοντες ως μέθοδοι για την πρόβλεψη της φυσικής πορείας της νόσου στους επιμέρους ασθενείς (Catovsky 2011, Cramer 2011). Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι από τυποποιημένες εργαστηριακές παράμετροι που αντικατοπτρίζουν τη δραστηριότητα της νόσου (Catovsky 2011, Lobetti-Bodoni 2013).

Πολλοί από τους νεότερους προγνωστικούς δείκτες βασίζονται στα γενετικά, φαινοτυπικά και μοριακά χαρακτηριστικά των ΧΛΛ κυττάρων (Catovsky 2011). Η σπουδαιότητα αυτών των νέων μοριακών δεικτών σε σύγκριση με τους «παλιούς» προγνωστικούς παράγοντες, όπως ήταν λ.χ. το στάδιο της νόσου, έγκειται στη στενή τους σχέση με την υποκείμενη βιολογία της νόσου.

- **Χρόνος διπλασιασμού λεμφοκυττάρων:** ορίζεται ως ο χρόνος που απαιτείται για να διπλασιαστεί ο απόλυτος αριθμός των λεμφοκυττάρων. Οι ασθενείς με χρόνο διπλασιασμού κάτω των 12 μηνών έχουν γενικά πτωχή πρόγνωση και μειωμένη επιβίωση, ακόμη κι αν βρίσκονται στα πρώτα στάδια της ΧΛΛ (Cramer 2011, Lobetti-Bondi 2013).
- **Κυτταρογενετικές ανωμαλίες:** Η πλειονότητα των ασθενών με ΧΛΛ έχει τουλάχιστον μία κυτταρογενετική ανωμαλία που μπορεί να ανιχνευθεί με φθορίζουσα υβριδοποίηση in situ (FISH). (Lobetti-Bondi 2013) Τέσσερις από αυτές τις ανωμαλίες έχουν προγνωστική αξία (Lobetti-Bondi 2013, Chiorazzi 2012):

- *Del13q14 ή del(13q)*: Είναι η συχνότερη κυτταρογενετική ανωμαλία στην ΧΛΛ και απαντάται σε 40-60% των ασθενών (Lobetti-Bondi 2013, Chiorazzi 2012, Cramer 2011). Συνδέεται με τη μεταλλαγμένου τύπου ΧΛΛ και με καλύτερη πρόγνωση.
  - *Del(11q)*: Απαντάται σε 15-20% των ασθενών με ΧΛΛ και συνδέεται με επιθετική, προχωρημένη νόσο ταχείας εξέλιξης και βραχύτερη επιβίωση (Lobetti-Bondi 2013, Cramer 2011).
  - *Τρισωμία 12*: Απαντάται σε περίπου 10-24% των περιπτώσεων ΧΛΛ με κυτταρογενετικές ανωμαλίες και συσχετίζεται με άτυπη ιστολογική εικόνα και επιθετική κλινική πορεία (Lobetti-Bondi 2013)
  - *Del(17p)*: Μία από τις πλέον επίφοβες κυτταρογενετικές ανωμαλίες στη ΧΛΛ (Dohner 2000). Αυτή η ανωμαλία απαντάται σε ποσοστό 3-10% των ασθενών με ΧΛΛ που κρίνονται κατάλληλοι για να ξεκινήσουν θεραπεία και σε 30-50% των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ ανθεκτική ΧΛΛ (Schnaiter 2013). Η παρουσία της συνδέεται με νόσο που είναι επιθετική και ανθεκτική στη θεραπεία. Η εξάλειψη αυτή οδηγεί στην απώλεια του γονιδίου TP53, γνωστό και ως «φύλακας του γονιδιώματος».
- **Ιστολογική εικόνα του μυελού των οστών**: Η διεξαγωγή βιοψίας στον μυελό των οστών και η εξέταση του ιστού κάτω από το μικροσκόπιο μπορεί να δώσει ενδείξεις για την πρόγνωση ενός ασθενή με ΧΛΛ. Ο καθοριστικός παράγοντας είναι η έκταση της διήθησης του μυελού από τα λεμφοκύτταρα.
  - **Κατάσταση μετάλλαξης IGHV**: Η ΧΛΛ υποδιαιρείται σε μεταλλαγμένου τύπου ΧΛΛ. Οι ασθενείς με μεταλλαγμένου τύπου ΧΛΛ έχουν μέση επιβίωση ίση με 20 έτη, συγκριτικά με 8 έτη για τη μη μεταλλαγμένου τύπου ΧΛΛ, η οποία συνδέεται με προχωρημένη και επιθετική νόσο, βραχύτερη ύφεση και επιβίωση. Ο καθορισμός της κατάστασης IGHV αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό εργαλείο στη ΧΛΛ, επειδή αυτή παραμένει λίγο-πολύ σταθερή στον χρόνο. Πάντως, η χρησιμότητά της αντισταθμίζεται από το υψηλό κόστος της εξέτασης και τον χρόνο που απαιτείται για την εκτέλεση των αναλύσεων και το υψηλό επίπεδο εμπειρογνωμοσύνης. Έτσι, η κατάσταση IGHV δεν έχει βρει ευρεία χρήση στην κλινική πράξη (Cramer 2011).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### 3.1 Θεραπεία της Χρόνιας Λεμφοκυτταρικής Λευχαιμίας (ΧΛΛ):

#### Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες

Αρχικά πρέπει να σημειωθεί ότι ο καρκίνος είναι κλωνικό νόσημα. Καθώς διαιρείται, το καρκινικό κύτταρο μπορεί να αποκτήσει μία ή περισσότερες νέες μεταλλάξεις που τροποποιούν τα χαρακτηριστικά αύξησης και επιβίωσης του κυττάρου αυτού. Με την πρόοδο του χρόνου, ο καρκινικός κλώνος σωρεύει ποικίλους δευτερεύοντες κλώνους, οι οποίοι ανταγωνίζονται για την κυριαρχία. Κάθε δευτερεύων κλώνος με βελτιωμένη αναπαραγωγική ικανότητα θα αναπτυχθεί με την πρόοδο του χρόνου και σταδιακά θα αντικαταστήσει τα άλλα κύτταρα. Αυτή η διαδικασία είναι γνωστή ως κλωνική εξέλιξη.

Αν η θεραπεία ενός καρκίνου δεν εξαλείψει πλήρως όλα τα κύτταρα, μπορεί να προκληθεί εξαναγκασμένη κλωνική εξέλιξη. Η θεραπεία φονεύει επιλεκτικά τα κύτταρα του μητρικού κλώνου, επιτρέποντας την αύξηση ανθεκτικών δευτερευόντων κλώνων, ακόμα κι αν αυτοί είναι μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας (Landau 2013). Κατ' αυτόν τον τρόπο αυξάνεται η αναλογία των ανθεκτικών κυττάρων και ο αρχικός κλώνος αντικαθίσταται από έναν κλώνο που είναι ανθεκτικός στη θεραπεία. Αυτή η διαδικασία της επισπευσμένης κλωνικής επιλογής εξηγεί γιατί η υποτροπιάζουσα νόσος είναι συνήθως δυσκολότερο να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά απ' ό,τι η de novo νόσος (Landau 2013).

Οι τρέχουσες Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες που συνηθέστερα συμβουλευούνται οι κλινικοί ιατροί ως πιο έγκυρες και επικαιροποιημένες, είναι οι παρακάτω:

- *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of CLL (August 2015).*
- *eUpdate – ESMO Clinical Practice Guidelines, Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations (Published: 27 June 2017).*
- *NCCN Guidelines VERSION 2.2017*

### **«Παρατήρηση και αναμονή» και κλωνική εξέλιξη**

Η εφαρμογή της μεθόδου «παρατήρηση και αναμονή» (“watch and wait”) ως θεραπευτική στρατηγική στις μη ιάσιμες κακοήθειες Β-κυττάρων, όπως και στη ΧΛΛ, βασίζεται στην επιθυμία να αποφευχθεί η τοξικότητα της χημειοθεραπείας για όσο διάστημα ο ασθενής δεν εμφανίζει ξεκάθαρα συμπτωματική εξέλιξη της νόσου. Όταν όμως υπάρξει εξέλιξη της νόσου, η νέα σχέση κινδύνου-οφέλους υπαγορεύει την έναρξη θεραπείας που θα είναι βασισμένη στη χημειοθεραπεία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόιμη θεραπεία δεν επιφέρει ουσιαστικό κλινικό όφελος σε ό,τι αφορά τις μακροχρόνιες εκβάσεις (Hallek 2008). Η κατανόηση της κλωνικής εξέλιξης προσδίδει θεωρητικό υπόβαθρο στη μέθοδο της παρατήρησης και αναμονής που καθυστερεί την ανάπτυξη αντοχής στη θεραπεία και την επιθετικότητα της νόσου (Landau 2013).

Η εμφάνιση ωστόσο των νέων παραγόντων που είναι πιο αποτελεσματικοί έναντι της νόσου και έχουν βελτιωμένο προφίλ τοξικότητας ενδεχομένως κάποια στιγμή να οδηγήσει σε επαναξιολόγηση της συγκεκριμένης τακτικής.

### **3.2 Διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές στη ΧΛΛ**

Τα φάρμακα που διαθέτουν στην φαρέτρα τους οι κλινικοί Αιματολόγοι αναφέρονται αλφαβητικά στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 1**):



Generic name	Brand name (sold as)	Type of treatment
Alemtuzumab	Campath®	Targeted therapy
Bendamustine hydrochloride	Treanda®, Bendeka™	Chemotherapy
Chlorambucil	Leukeran®	Chemotherapy
Cyclophosphamide	–	Chemotherapy
Cytarabine	Cytosar-U®	Chemotherapy
Doxorubicin hydrochloride	–	Chemotherapy
Fludarabine phosphate	Fludara®	Chemotherapy
Ibrutinib	Imbruvica®	Targeted therapy
Idelalisib	Zydelig®	Targeted therapy
Lenalidomide	Revlimid®	Immunotherapy
Methylprednisolone; Methylprednisolone acetate; Methylprednisolone sodium succinate	A-Methapred, Depo-Medrol®, Medrol®, Solu-Medrol®	Steroid
Obinutuzumab	Gazyva™	Targeted therapy
Ofatumumab	Arzerra®	Targeted therapy
Oxaliplatin	Eloxatin®	Chemotherapy
Pentostatin	Nipent®	Chemotherapy
Prednisone	–	Steroid
Rituximab	Rituxan®	Targeted therapy
Venetoclax	Venclexta®	Targeted therapy
Vincristine sulfate	–	Chemotherapy

**Πίνακας 1:** Φαρμακευτική θεραπεία για ΧΛΛ (Προέλευση: *NCCN Guidelines for Patients®*, *Chronic Lymphocytic Leukemia, Version 1.2018*)

### Νέοι παράγοντες

Την τελευταία δεκαετία, η σε βάθος κατανόηση της βιολογίας της ΧΛΛ έχει οδηγήσει σε βελτιώσεις στον χώρο της χημειο-ανοσοθεραπείας καθώς και σε μετατόπιση των στόχων της θεραπείας, από μια καθαρά ανακουφιστική προσέγγιση προς μια πιο εξατομικευμένη

προσέγγιση, που αποβλέπει στη μεγιστοποίηση της ποιότητας και διάρκειας που θα έχει η ανταπόκριση.

Πολλοί διαφορετικοί στοχευμένοι παράγοντες βρίσκονται στη φάση της ανάπτυξης. Οι παράγοντες αυτοί δίνουν την προσδοκία ότι θα υπάρξει περαιτέρω βελτίωση στις εκβάσεις, μειώνοντας ίσως τις παράπλευρες βλάβες που συνοδεύουν την κλασική χημειοθεραπεία (Lobetti-Bodoni 2013, Uijani 2013).

*Στοχευμένη θεραπεία* είναι μια κατηγορία φαρμάκων που σταματά τη δράση των μορίων που βοηθούν τα καρκινικά κύτταρα να αυξάνονται. Είναι λιγότερο πιθανό να βλάψει τα φυσιολογικά κύτταρα σε σχέση με τη χημειοθεραπεία. Υπάρχουν 6 στοχευμένες θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΧΛΛ και ανήκουν είτε στα μονοκλωνικά αντισώματα είτε στους ανασταλτικούς παράγοντες των κινασών.

Ορισμένες στοχευμένες θεραπείες για τη ΧΛΛ σηματοδοτούν τα καρκινικά κύτταρα για την καταστροφή τους από το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. Άλλες στοχευμένες θεραπείες διακόπτουν στα καρκινικά κύτταρα τη λήψη σημάτων και αποτρέπουν την αύξησή τους.

**Μονοκλωνικά αντισώματα:** Η οφατουμουμάμπη (ofatumumab), ένα πλήρως εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντι-CD20 αντίσωμα (Wierda 2010). Ο παράγοντας αυτός εγκρίθηκε από τον αμερικανικό FDA τον Οκτώβριο του 2009 για την ανθεκτική στη θεραπεία με φλουνταραμπίνη και αλεμουζουμάμπη ΧΛΛ (Uijani 2013) κι επίσης εγκρίθηκε υπό όρους από τον EMA το 2010 για την ανθεκτική στη θεραπεία ΧΛΛ.

Η ομπινουτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο και βιοτεχνολογικά γλυκοζυλιωμένο τύπου II αντι-CD20 αντίσωμα που έχει δειχθεί *in vitro* ότι προσφέρει βελτιωμένη εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυτταροτοξικότητα σε σχέση με τη ριτουξιμάμπη (Uijani 2013). Εγκρίθηκε από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) τον Νοέμβριο του 2013 ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία.

**Αναστολείς της PI3K:** Έχει δειχθεί ότι στη ΧΛΛ το μονοπάτι PI3K είναι μονίμως ενεργοποιημένο και εξαρτάται από τη λειτουργία της PI3Kδ, ένα ενδομοριακό

σηματοδοτικό μόριο που ρυθμίζει βασικές κυτταρικές λειτουργίες, π.χ. την αύξηση, την επιβίωση και τη μετανάστευση. Το idelalisib (παλαιότερα GS-1101) με βάση τα κλινικά δεδομένα δείχνει ευοίωνες προοπτικές στη θεραπεία των ασθενών με ΧΛΛ (Marcias-Peres 2013) και γι' αυτό το 2014 τόσο ο Αμερικανικός Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) όσο και ο Ευρωπαϊκός EMA ενέκριναν τη διάθεσή του.

**Λεναλιδομίδη:** δρα ως ανοσοτροποποιητικός παράγοντας και μεσολαβεί στις αποκρίσεις του τροποποιημένου μικροπεριβάλλοντος του μυελού των οστών (Ferrajoli 2008). Έχει καταδειχθεί η δραστηριότητά της τόσο σε ασθενείς με ΧΛΛ στους οποίους δεν έχει χορηγηθεί θεραπεία όσο και σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών υψηλού κινδύνου (Ferrajoli 2008, Chanan Khan 2006, Sher 2010).

**Αναστολείς κινάσης τυροσίνης του Bruton (BTK):** Το ibrutinib είναι ένας αναστολέας της κινάσης τυροσίνης του Bruton (BTK) με νέο μηχανισμό δράσης. Το ibrutinib αναπτύχθηκε ώστε να στοχεύει ειδικά και να αναστέλλει εκλεκτικά την BTK στα κακοήθη Β-κύτταρα. Η BTK είναι κεντρικός μεσολαβητής που προάγει την επιβίωση των Β-κυττάρων (Young 2013). Χάρη στην εκλεκτική αναστολή της BTK, το ibrutinib έχει επιδείξει κλινική αποτελεσματικότητα. Αρχικά, τον Απρίλιο του 2013, ο FDA αναγνώρισε ως πρωτοποριακή θεραπεία το ibrutinib σε ασθενείς με ΧΛΛ και del(17p) (Ανακοινώσεις τύπου της J&J, 2013), αλλά πλέον έχει ένδειξη για όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ και από τον EMA.

Πρόσθετοι αναστολείς της BTK βρίσκονταν στη φάση της ανάπτυξης, αλλά όλοι σε δοκιμές Φάσης 1 και Φάσης 2 για τη διερεύνηση της δοσολογίας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

**Αναστολείς BCL-2:** Οι πρώτες προσπάθειες για στόχευση της BCL-2 οικογένειας ρυθμιστών της απόπτωσης οδήγησαν την έρευνα στο ABT-199, venetoclax, που είναι ένας ειδικός αναστολέας της BCL-2, ο οποίος έχει δείξει ελπιδοφόρα δραστηριότητα στις κακοήθειες Β-κυττάρων (Uijani 2013). Σχετικά πρόσφατα τον Απρίλιο του 2016

εγκρίθηκε από τον FDA και τον Δεκέμβριο του 2016 από τον EMA για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου.

### **3.3 Θεραπεία πρώτης γραμμής**

Η διάγνωση της ΧΛΛ δεν σημαίνει απαραίτητα ότι η θεραπεία θα ξεκινήσει αμέσως (Gribben 2011, Catovsky 2011). Όπως έχουμε δει, η ΧΛΛ είναι μια εξαιρετικά ετερογενής νόσος. Ενώ ορισμένοι ασθενείς έχουν επιθετική, ταχέως εξελισσόμενη ΧΛΛ που χωρίς τη χορήγηση θεραπείας θα οδηγήσει στον θάνατο μέσα σε λίγα χρόνια, κάποιοι άλλοι έχουν νόσο βραδείας εξέλιξης και ζουν χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα για περισσότερο από μια δεκαετία (Gribben 2011). Επομένως, οι θεραπευτικές αποφάσεις πρέπει να βασίζονται στον εξατομικευμένο κίνδυνο του κάθε ασθενή.

Στην πράξη, το ένα τρίτο του συνολικού αριθμού των ασθενών με ΧΛΛ δεν θα χρειαστεί ποτέ θεραπεία. Σε ένα δεύτερο τρίτο, η νόσος αρχικά ακολουθεί βραδεία πορεία και εξέλιξη, ενώ στη συνέχεια αλλάζει και αρχίζει να εξελίσσεται. Στο τελευταίο τρίτο των ασθενών, η ΧΛΛ εκδηλώνεται ως ενεργός και επιθετική κακοήθεια για την οποία απαιτείται θεραπεία άμεσα (Lobetti-Bodoni 2013).

Ο συνήθης τρόπος για τη διαχείριση της σταθερής νόσου αρχικού σταδίου είναι η στρατηγική της παρατήρησης και αναμονής, με διενέργεια αιμοδιαγράμματος και κλινικής εξέτασης κάθε 3-12 μήνες (Eichorst 2011).

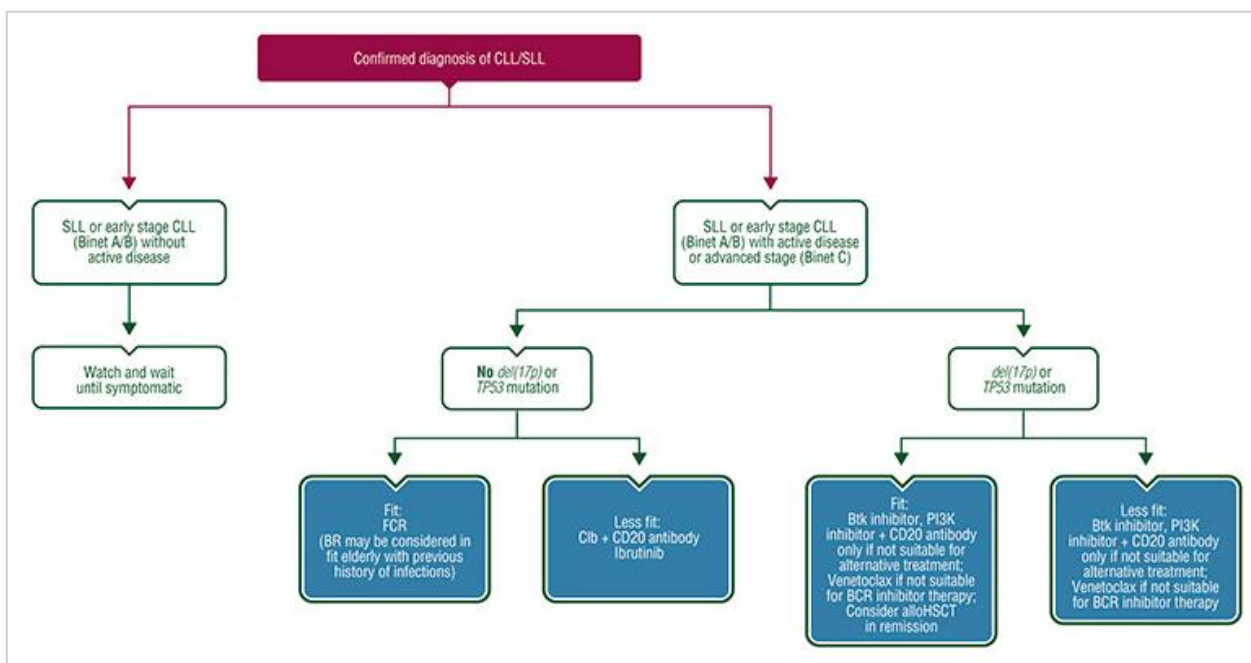
#### **Θεραπεία 1ης γραμμής: Να χορηγηθεί θεραπεία ή όχι;**

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται στην εμπειρία από τις θεραπείες που είναι διαθέσιμες σήμερα και επομένως η απόφαση για έναρξη θεραπείας για τη ΧΛΛ βασίζεται στο κατά πόσο τα οφέλη της πρώιμης θεραπείας αντισταθμίζουν τα προφίλ τοξικότητας των διαθέσιμων θεραπειών. Είναι πιθανό ότι η απόφαση για ενδεχόμενη έναρξη της θεραπείας πιο νωρίς θα μπορούσε να αλλάξει, καθώς αναπτύσσονται πιο στοχευμένες θεραπείες.

Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΛΛ, συνιστάται η χορήγηση θεραπείας μόνο σε ασθενείς με ενεργό και συμπτωματική νόσο (Eichorst 2015).

### Θεραπεία πρώτης γραμμής: Συνιστώμενη θεραπεία

Αφού ληφθεί η απόφαση για χορήγηση θεραπείας, διεξάγεται πλήρης κλινική αξιολόγηση του ασθενή – ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στη φυσική κατάσταση, την κατάσταση απόδοσης και τις ενδεχόμενες συννοσηρότητες (Lobetti-Bodoni 2013). Σκοπός είναι να αξιολογηθεί αν ο ασθενής είναι σε θέση να αντέξει την τοξικότητα της χημειοθεραπείας.



### Εικόνα 7: Απεικόνιση θεραπευτικού αλγόριθμου για τη Θεραπεία πρώτης γραμμής

(Προέλευση: eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia Treatment Recommendations, Published: 27 June 2017. This update refers to the Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Eichorst B, Robak T, Montserrat P et al. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v78-v84.. <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Medical Library on August 27, 2015)

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΛΛ είναι ηλικιωμένοι (με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση τα 70-72 έτη), επομένως πολλοί από αυτούς πάσχουν από άλλα νοσήματα που προκαλούν εξασθένηση και αυτό ενδεχομένως αυξάνει την επικινδυνότητα ορισμένων θεραπευτικών επιλογών (Lamanna 2012). Η κλινική αξιολόγηση βοηθά να καθοριστεί η καταλληλότερη θεραπευτική επιλογή για ένα συγκεκριμένο ασθενή. Πριν από την έναρξη της θεραπείας, ο κλινικός ιατρός μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει κυτταρογενετική ανάλυση, με χρήση FISH, για να διαπιστώσει εάν ο ασθενής φέρει τη μετάλλαξη del(17p) (Catovsky 2011). Καθώς έχουν προκύψει νεότερες στοχευμένες θεραπείες που δείχνουν αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με ΧΛΛ και del(17p), η διεξαγωγή κυτταρογενετικών εξετάσεων πριν από την επιλογή της θεραπείας έχει βρει ευρύτερη εφαρμογή.

### **Επιλογή θεραπείας**

*Ασθενείς καλής φυσικής κατάστασης (σωματικά δραστήριοι, χωρίς προβλήματα υγείας, φυσιολογική νεφρική λειτουργία) και χωρίς μετάλλαξη del(17p)*

Η θεραπεία εκλογής και πρώτης γραμμής είναι χημειο-ανοσοθεραπεία με FCR (NCCN 2016, Eichorst 2015). Στα εναλλακτικά σχήματα περιλαμβάνονται φλουνταραμπίνη + ριτουξιμάμπη (FR), πεντοστατίνη + κυκλοφωσφαμίδη + ριτουξιμάμπη (PCR) καθώς και μπενδαμουστίνη ± ριτουξιμάμπη. Σε ηλικιωμένους με καλή φυσική κατάσταση το FCR φάνηκε να συνδέεται με ένα υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων, σε σύγκριση με βενδαμουστίνη συν rituximab (BR). Επομένως, σε αυτή την ομάδα ασθενών, η συνιστώμενη επιλογή είναι χλωραμβουκίλη ± ριτουξιμάμπη, (Smolej 2012, NCCN 2017, Eichorst 2015)

*Ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με φτωχή φυσική κατάσταση και/ή συννοσηρότητες*

Για τους ηλικιωμένους ασθενείς ή όσους έχουν σημαντικές συννοσηρότητες, χωρίς τη μετάλλαξη del(17p), υπάρχει ποικιλία εναλλακτικών λύσεων και η επιλογή της θεραπείας θα πρέπει να βασίζεται στα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή και τις επιθυμητές εκβάσεις. Ο συνδυασμός χλωραμβουκίλης με κάποιο anti-CD20 αντίσωμα (rituximab, ofatumumab ή obinutuzumab) παρατείνει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε σύγκριση με

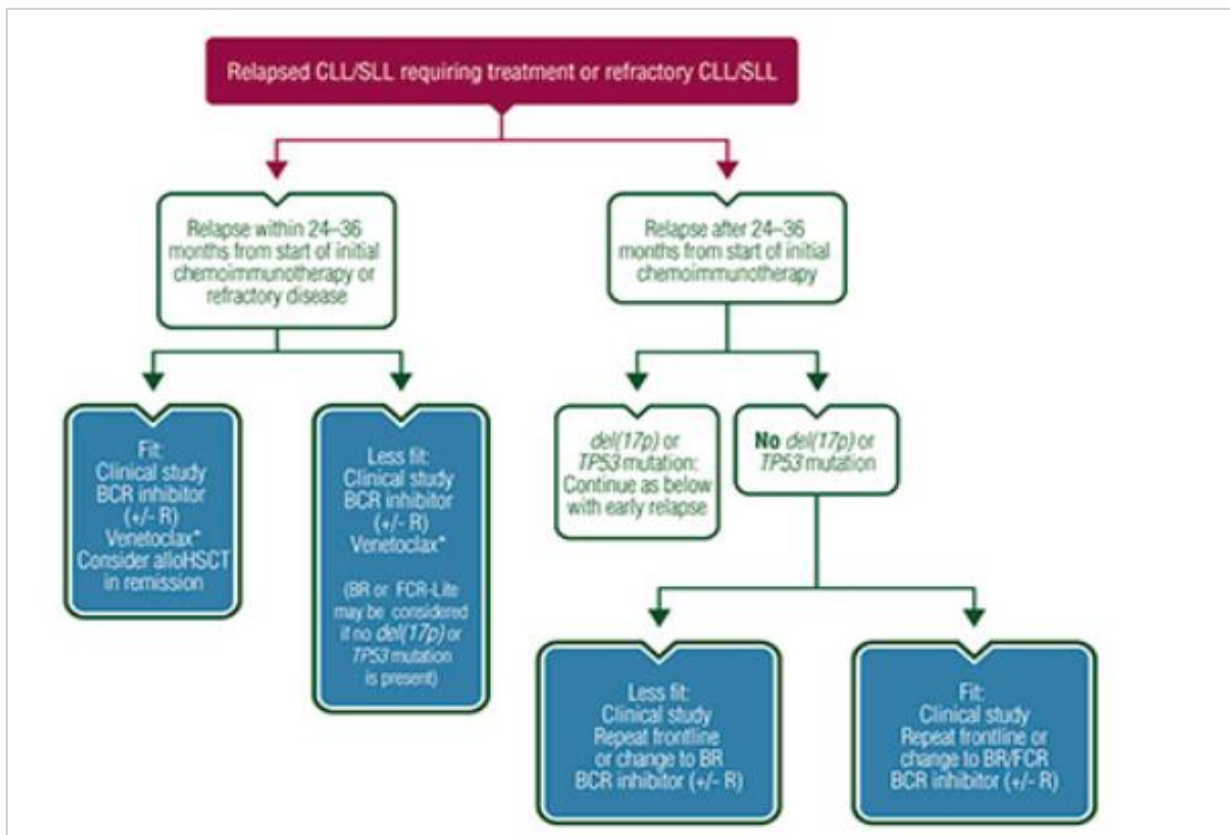
τη μονοθεραπεία και ως εκ τούτου αποτελεί την συνιστώμενη προσέγγιση. (Smolej 2012, NCCN 2017· ESMO 2015). Σε ορισμένους ηλικιωμένους ασθενείς, οι επιθυμητές εκβάσεις της θεραπείας μπορεί να είναι λιγότερο φιλόδοξες, με έμφαση στην ποιότητα ζωής και όχι στο βάθος και τη διάρκεια της ανταπόκρισης. Στις οδηγίες του NCCN έχει συμπεριληφθεί στις επιλογές και το ibrutinib, σε αντίθεση με του ESMO.

#### *Ασθενείς μετάλλαξη del(17p) ανεξαρτήτου φυσικής κατάστασης*

Ασθενείς με TP53 deletion/mutation έχουν φτωχή πρόγνωση ακόμα και μετά από θεραπεία με FCR. Γι' αυτό τον λόγο προτείνεται η συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών να αντιμετωπίζεται με νεότερους παράγοντες (ibrutinib, idelalisib και rituximab). Για τους νεότερους ασθενείς που ανταποκρίνονται στις νεότερες θεραπείες, θα πρέπει να εξετάζεται και το ενδεχόμενο της αλλογενούς μεταμόσχευσης. (NCCN 2017, ESMO 2015). Ασθενείς με ΧΛΛ οι οποίοι εμφανίζουν μεγαλύτερο ρίσκο υποτροπής της νόσου, ίσως ωφεληθούν από τη θεραπεία συντήρησης, ωστόσο δεν συστήνεται γενικά.

### **3.4 Θεραπεία της υποτροπιάζουσας ΧΛΛ**

Όπως και στην πρώτη γραμμή, πολλοί ασθενείς με υποτροπή μπορεί να μην έχουν συμπτώματα, οπότε μπορούν να παρακολουθούνται χωρίς θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στην περίπτωση λοιπόν που η υποτροπή ή η πρόοδος της νόσου εκδηλωθεί 24–36 μήνες μετά την ανοσο-χημειοθεραπεία, η αγωγή της 1<sup>ης</sup> γραμμής μπορεί να επαναληφθεί. Προϋπόθεση να μην υπάρχει TP53deletion/mutation.



**Εικόνα 8: Απεικόνιση θεραπευτικού αλγόριθμου για τη Θεραπεία της**

**Υποτροπιάζουσας/Ανθεκτικής ΧΛΛ** (Προέλευση: eUpdate – Chronic Lymphocytic Leukaemia

Treatment Recommendations, Published: 27 June 2017. This update refers to the Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Eichhorst B, Robak T, Montserrat P et al. Ann Oncol 2015; 26 (Suppl 5): v78-v84. <http://annonc.oxfordjournals.org/> at Medical Library on August 27, 2015)

Εάν η υποτροπή συμβεί μέσα σε 24–36 μήνες μετά την ανοσο-χημειοθεραπεία, ή εάν ο ασθενής δεν έχει ανταποκριθεί στην θεραπεία 1<sup>ης</sup> γραμμής, η θεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να αλλάξει. (ESMO guidelines). Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν:

- ibrutinib
- idelalisib/ rituximab
- BCL2 ανταγωνιστές μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό στο πλαίσιο κλινικών δοκιμών



- άλλοι συνδυασμοί ανοσο-χημειοθεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται εφόσον δεν υπάρχει μετάλλαξη *TP53*.

Ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στους αναστολείς της κινάσης (ibrutinib, idelalisib) θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με *BCL2* ανταγωνιστές. Οι ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση που επιτυγχάνουν ύφεση μετά τη θεραπεία με νεότερο παράγοντα θα πρέπει να προχωρούν σε αλλογενή μεταμόσχευση. Οι κατευθυντήριες οδηγίες NCCN για ασθενείς χωρίς *del(17p)* και ανεξαρτήτως ηλικίας συνιστούν ως πρώτη επιλογής θεραπεία το ibrutinib, ενώ παράλληλα έχει συμπεριληφθεί επίσης το venetoclax (*BCL2* ανταγωνιστής).

### **3.5 Θεραπευτικές συστάσεις: ανεκπλήρωτη ανάγκη**

Σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη φυσική κατάσταση, την κατάσταση απόδοσης και την παρουσία συννοσηροτήτων. Ακόμα και στην εποχή των πιο ελπιδοφόρων θεραπευτικών προσεγγίσεων η ΧΛΛ παραμένει μη ιάσιμη, επομένως όλοι οι ασθενείς θα υποτροπιάσουν τελικά. Παρά την πρόοδο που σημειώθηκε πρόσφατα στις εκβάσεις, υπάρχει ανάγκη για νέους παράγοντες, οι οποίοι θα αξιοποιούν τις πρόσφατες εις βάθος γνώσεις που αφορούν τη μοριακή παθολογία της ΧΛΛ. Κατά αυτό τον τρόπο θα επιτευχθεί πραγματική εξατομίκευση της θεραπείας, μειώνοντας τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και το προσδόκιμο των ασθενών.

## **B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Είναι γεγονός ότι τα τελευταία χρόνια η επιστημονική πρόοδος στη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με ΧΛΛ με την έγκριση νέων μη χημειοθεραπευτικών παραγόντων, είναι παραπάνω από καταγιστική. Με δεδομένο ότι πριν από το 2012 οι μόνες εγκεκριμένες θεραπείες ήταν οι συνδυασμοί ανοσοχημειοθεραπείας, οι Αιματολόγοι έχουν ξαφνικά στη διάθεση τους μια πληθώρα θεραπευτικών επιλογών μεταξύ των οποίων καλούνται κάθε φορά να επιλέξουν την καταλληλότερη για το αντίστοιχο προφίλ ασθενούς. Κατά συνέπεια, το μεταβαλλόμενο τοπίο στη θεραπεία της ΧΛΛ κάνει τη λήψη των κλινικών αποφάσεων σημαντικά πιο περίπλοκη, ενώ η οικονομική κρίση δυσχεραίνει περαιτέρω την παροχή ιατρικής φροντίδας στους ασθενείς τους.

### 4.1 Σκοπός της έρευνας

Η παρούσα έρευνα θα επιχειρήσει να αναδείξει τις κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις της νόσου καθώς και να αποτυπώσει τη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με ΧΛΛ στην Ελλάδα στην εποχή των νέων θεραπευτικών εξελίξεων και του οικονομικά «πιεσμένου» ελληνικού συστήματος υγείας.

### 4.2 Στόχοι της έρευνας

Επιμέρους στόχοι της παρούσας έρευνας αποτελούν:

- η εκτίμηση του φορτίου της νόσου γενικά
- η συλλογή δεδομένων σε τοπικό επίπεδο σχετικά με την επιδημιολογία, το θεραπευτικό αλγόριθμο, την επίδραση των νέων θεραπειών στην ποιότητα ζωής των ασθενών, τη χρήση πόρων που συνδέονται με τη διαχείριση των ασθενών και
- η προσέγγιση της οικονομικής επίπτωσης της υιοθέτησης των στοχευμένων θεραπειών στην ελληνική κλινική πρακτική.

Η καταγραφή των συγκεκριμένων επιδημιολογικών στοιχείων θα βοηθήσει, ώστε να αποτυπωθεί η κατανομή των Ελλήνων ασθενών με ΧΛΛ στις κλινικές υποομάδες θεραπευτικής αντιμετώπισης της. Αυτή η διαστρωμάτωση θα οδηγήσει στο να γίνει μια αδρή μεθοδολογικά αξιολόγηση της επίδρασης των επιστημονικών εξελίξεων, σε συνάρτηση παραμέτρων όπως το κλινικό αποτέλεσμα, η ποιότητα ζωής, το προφίλ τοξικότητας και το κόστος, στη διαχείριση των ασθενών με ΧΛΛ σε τοπικό επίπεδο.

### **4.3 Ερευνητικά Ερωτήματα της έρευνας**

Τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν συνοψίζονται στους εξής τέσσερις άξονες :

- A.** Η ανάδειξη των κοινωνικών και οικονομικών επιπτώσεων της νόσου σε γενικότερο πλαίσιο
- B.** Η καταγραφή των επιδημιολογικών δεδομένων στον ελληνικό πληθυσμό
- C.** Η επίδραση της εισαγωγής των νέων θεραπευτικών παραγόντων στην κλινική διαχείριση των Ελλήνων ασθενών με ΧΛΛ
- D.** Η απεικόνιση της χρήσης πόρων που συνδέονται με τη διαχείριση των ασθενών με ΧΛΛ και κατ' επέκταση η αδρή εκτίμηση των επιπτώσεων στο ελληνικό δημόσιο σύστημα υγείας

### **4.4 Υλικό και μεθοδολογία της έρευνας**

Έχοντας ως βάση το δεδομένο ότι η ποιοτική έρευνα είναι «μία προσπάθεια για την κατανόηση καταστάσεων μέσα στη μοναδικότητά τους ως μέρους ενός συγκεκριμένου περιεχομένου περιγράφοντας τις αλληλεπιδράσεις μέσα σε αυτό» (Patton, 1985), η παρούσα ποιοτική έρευνα επιχειρεί να κατανοήσει τις κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις της νόσου και να αξιολογήσει την υπάρχουσα κατάσταση στην Ελλάδα.

Έγινε προσπάθεια να προσεγγιστούν τα ερευνητικά ερωτήματα όσο το δυνατόν πιο αντικειμενικά. Κατά αυτό τον τρόπο, η ανάλυση των δεδομένων στοχεύει στην κατανόηση σε βάθος στην οποία διαδραματίζει πολύ σημαντικό ρόλο, όπως είναι φυσικό, η ανθρώπινη αντίληψη και η υποκειμενική αξιολόγηση των πληροφοριών που προσλαμβάνουμε από το περιβάλλον μας.

Πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη έρευνα της διεθνούς βιβλιογραφίας για τον εντοπισμό δεδομένων αναφορικά με: το κόστος της νόσου, τις σχετιζόμενες δαπάνες, τις οικονομικές και κοινωνικές επιδράσεις της. Σε εθνικό επίπεδο αναζητήθηκαν δημογραφικά στοιχεία και πληροφορίες για την επιδημιολογία της νόσου (επικράτηση, συχνότητα) και την ιατρική, φαρμακευτική και νοσοκομειακή περίθαλψη της ΧΛΛ στην Ελλάδα.

Μια ομάδα εμπειρογνομόνων από οκτώ κορυφαίους αιματολόγους, δείγμα μικρό αλλά στοχευμένο και αντιπροσωπευτικό, συνείσφερε στη διασταύρωση των στοιχείων που συγκεντρώθηκαν και κάλυψε τα κενά αναφορικά με την επίδραση των ραγδαίων ιατρικών εξελίξεων στην αντιμετώπιση των Ελλήνων ασθενών με ΧΛΛ, τον επικρατούντα θεραπευτικό αλγόριθμο, τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών, τη σχετιζόμενη χρήση πόρων και την οικονομική διάσταση της νόσου.

Η επιλογή του δείγματος έγινε έπειτα από καλό σχεδιασμό και βάσει κριτηρίων. Το δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν ιατροί με ειδικότητα αιματολογίας, που εργάζονται στο Ε.Σ.Υ., στο πανεπιστήμιο και στον ιδιωτικό τομέα σε όλη την Ελλάδα και εξασκούν κλινικό έργο που τους επιτρέπει να διαχειρίζονται περιστατικά με ΧΛΛ και να συνταγογραφούν φαρμακευτικά σκευάσματα. Για το λόγο αυτό, εξαιρέθηκαν αιματολόγοι που είναι εργαστηριακοί, όσοι ασχολούνται αποκλειστικά με την έρευνα και τις κλινικές μελέτες και ειδικευόμενοι. Προσεγγίστηκαν 8 Ιατροί Αιματολόγοι.

Η μέθοδος συλλογής των απόψεων και εξαγωγής των συμπερασμάτων που χρησιμοποιήθηκε, κατά τη διάρκεια της ομάδας εμπειρογνομόνων, ήταν η τεχνική των Δελφών (Delphi technique) (Hsu C.C. and Sandford B.A., 2007). Σημειώνεται, ότι η τεχνική των Δελφών είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη και αποδεκτή μέθοδος για τη συγκέντρωση δεδομένων από τους ερωτηθέντες, για θεματολογία επικεντρωμένη στον

τομέα εμπειρογνωμοσύνης τους. Η τεχνική έχει ως στόχο να επιτευχθεί σύγκλιση απόψεων σχετικά με ένα συγκεκριμένο θέμα της σύγχρονης πραγματικότητας.

Για τους σκοπούς της παρούσας εργασίας και για την οικοδόμηση συναίνεσης ένα αναλυτικό ερωτηματολόγιο αναπτύχθηκε (ακολουθεί στις παραπομπές), δομημένο σύμφωνα με τα ερευνητικές ανάγκες και επικυρωμένο από έναν κλινικό ειδικό. Τα 17 ερωτήματα του ερωτηματολογίου ήταν ανοιχτού τύπου και κατηγοριοποιήθηκαν με βάση τα 3 από τα ερευνητικά ζητούμενα που διατυπώθηκαν στην προηγούμενη ενότητα και αφορούσαν την ελληνική πραγματικότητα. Το ερωτηματολόγιο παραδόθηκε ή και απεστάλη ηλεκτρονικά στους εμπειρογνώμονες, χρησιμοποιώντας πολλαπλές επαναλήψεις για την πληρέστερη συλλογή δεδομένων.

Για να εξασφαλιστεί η αντιπροσωπευτικότητα της ομάδας, επιλέχθηκαν Επαγγελματίες Υγείας τόσο από πανεπιστημιακά όσο και γενικά νοσοκομεία Ε.Σ.Υ. της Αθήνας και της περιφέρειας (Θεσσαλονίκη, Λάρισα, Ηράκλειο, Ιωάννινα, Πάτρα, Αλεξανδρούπολη). Οι βαθμίδες των συμμετεχόντων επίσης ήταν αντιπροσωπευτικές (1 Καθηγητής, 2 Αναπληρωτές Καθηγητές, 1 Διευθυντής ΕΣΥ, 2 Επιμελητές Α' και 2 Ιδιώτες Αιματολόγοι ο ένας εκ των οποίων εκπροσώπησε τη νεότερη γενιά ιατρών).

Μέσω αυτής της μεθόδου, δεν μπορούν σαφέστατα να εξαχθούν με ασφάλεια συμπεράσματα τα οποία να μπορούν να γενικευθούν και να θεωρούνται ότι ισχύουν για το σύνολο του πληθυσμού. Ωστόσο, τα ερωτήματα προσπάθησαν να αναδείξουν τόσο τη συνολική οπτική των συμμετεχόντων για το συγκεκριμένο ζήτημα όσο και την εντύπωσή τους από το χώρο (ΕΣΥ, Πανεπιστήμιο, Ιδιωτικό Ιατρείο) που εκπροσώπούσαν. Είναι όμως σίγουρο, ότι οι τοποθετήσεις των επιλεγμένων εμπειρογνομόνων εκφράζουν σε σημαντικό ποσοστό τις τάσεις του γενικού συνόλου, για τη νόσο, τις νέες αποτελεσματικές εναλλακτικές, τις ανησυχίες τους για τον τρόπο επιλογής, την ιεράρχηση των καθημερινών προκλήσεων και τη διάθεση να «μοιραστούν» την εμπειρία τους, ώστε να βγουν κερδισμένοι οι ασθενείς τους.

Η αξιοπιστία της μελέτης τεκμηριώνεται από την συνάφεια των ερωτήσεων ως προς τα ερευνητικά ερωτήματα. Επιπρόσθετα, η διασταύρωση των απαντήσεων των ειδικών και

των συμπερασμάτων για τις οικονομικές διαστάσεις της νόσου με τα συλλεχθέντα στοιχεία από την βιβλιογραφική ανασκόπηση διασφαλίζει την αποφυγή διατύπωσης υποθέσεων και την αντικειμενικότητα της έρευνας.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

### 5.1 Αποτελέσματα της έρευνας

Τα ακόλουθα δεδομένα είναι μια περίληψη από τα κύρια σημεία που προέκυψαν από τα αποτελέσματα της παράλληλης αναζήτησης στο διαδίκτυο και στη βιβλιογραφία αναφορικά με το υπό εξέταση πεδίο, καθώς και από τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου.

#### 5.1.1 Οι κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις της νόσου

Η ΧΛΛ όπως προαναφέρθηκε αποτελεί τον πιο κοινό τύπο λευχαιμίας στο Δυτικό κόσμο επηρεάζοντας περίπου 3-6 άτομα ανά 100,000 πληθυσμό (Jemal 2006). Τα πρώιμα συμπτώματα της ΧΛΛ είναι λιγιστά και η διάγνωση γίνεται συνήθως τυχαία. Αντίθετα από τους περισσότερους τύπου καρκίνου, η πλειοψηφία των ασθενών δεν ξεκινά θεραπεία αμέσως μετά τη διάγνωση, αλλά συστήνεται παρακολούθηση και ακολουθείτε η προσέγγιση “watch and wait” (Shanafelt 2006).

Με την ανάπτυξη των νέων θεραπειών κατά τις τελευταίες δεκαετίες, η 5-ετής σχετική επιβίωση έχει αυξηθεί από 67% το 1977 σε 84% το 2010 (Howlader 2011), χωρίς να έχει ακόμα αποτυπωθεί η επίδραση των στοχευμένων θεραπειών.

Παρόλο λοιπόν που η εξέλιξη της νόσου είναι συγκριτικά αργή και η κατάσταση είναι ασυμπτωματική στην αρχή, η ΧΛΛ επηρεάζει την ποιότητα ζωής (QOL) και δημιουργεί παράλληλα μια οικονομική επιβάρυνση για τους ασθενείς, τους φορολογούμενους και την κοινωνία.

Η ποιότητα ζωής (QOL) των ασθενών με ΧΛΛ επηρεάζεται αρνητικά από την ασθένεια, ειδικά εφόσον δεν υπάρχει καμία διαθέσιμη ισχυρά αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή (Holzner 2004). Ως εκ τούτου, η συναίνεση στην επιστημονική κοινότητα εδώ και δεκαετίες είναι ότι η υποκειμενική και πολυδιάστατη εκτίμηση της ποιότητας ζωής QOL



πρέπει να συμπεριλαμβάνεται σε κλινικές δοκιμές (Aaronsen 1991). Ωστόσο διαπιστώθηκε ότι τα υπάρχοντα στοιχεία για το κόστος και τις επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΛΛ, εξακολουθούν να παραμένουν περιορισμένα (Stephens 2005, Goor 2005, Kasteng 2007).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι επιλογές θεραπείας έχουν εξελιχθεί δραματικά την τελευταία δεκαετία. Από κλινική άποψη, υπάρχει μια συναίνεση ότι οι συνδυασμοί των πρόσφατα εγκεκριμένων φαρμακευτικών θεραπειών παρέχουν κορυφαία αποτελέσματα σε σύγκριση με τις συμβατικές θεραπείες (Nabhan 2014). Καθώς όμως οι καινοτόμες θεραπείες έρχονται συχνά με υψηλό κόστος, οι επικαιροποιημένες πληροφορίες για την QOL και την οικονομική επιβάρυνση παρουσιάζουν αυξημένη σημαντικότητα από την προοπτική των πληρωτών υγειονομικής περίθαλψης και των κοινωνικών διαστάσεων της νόσου.

#### **5.1.1.1 Ποιότητα Ζωής**

Πιο συγκεκριμένα, από την επισταμένη έρευνα της βιβλιογραφίας προέκυψε ότι η διάγνωση της ΧΛΛ μπορεί να έχει βαθιές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής (QOL) λόγω των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο, των τοξικών επιδράσεων της θεραπείας και των συναισθηματικών, κοινωνικοοικονομικών και λειτουργικών συνέπειων της ζωής με μια ανίατη ασθένεια (Molica 2005, Shanafelt 2007). Επειδή η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 65-70 έτη, οι ασθενείς με ΧΛΛ συχνά πρέπει να αντιμετωπίσουν αυτές τις προκλήσεις, την ίδια στιγμή που διαχειρίζονται και άλλα παράλληλα προβλήματα υγείας (Call 1994, Diehl 1999). Επιπλέον, αν και η 'watch and wait' στρατηγική στηρίζεται σε ισχυρά τεκμηριωμένα επιστημονικά στοιχεία (Dighiero 1998), μπορεί να είναι ψυχολογικά δύσκολο για τους ασθενείς να γνωρίζουν ότι έχουν ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας για το οποίο «δεν κάνουμε τίποτα».

Είναι αξιοσημείωτο ότι παρά τη ριζική επίδραση της ΧΛΛ σε όλες τις πτυχές της ζωής των ασθενών, λίγα είναι γνωστά για την QOL αναφορικά με τους ασθενείς που ζουν με την ασθένεια αυτή (Molica 2005, Stephens 2005). Μέχρι σήμερα, σχεδόν όλα τα δεδομένα ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΧΛΛ έχουν περιοριστεί σε πληροφορίες που προέρχονται

από παλαιότερες κλινικές δοκιμές που ουσιαστικά μελετούν τις επιπτώσεις των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων στην ποιότητα ζωής των ασθενών που λαμβάνουν την αντίστοιχη θεραπεία (Levy 2001, Else 2005, Eichhorst 2007). Παρόλη τη χρησιμότητά τους, η γενίκευση των δεδομένων αυτών των μελετών στο γενικό πληθυσμό των ασθενών με ΧΛΛ, και ιδιαίτερα στο πρώιμο στάδιο, είναι αμφίβολης αξιοπιστίας καθώς:

- (i) αφορούσαν ασθενείς οι οποίοι είχαν πρόοδο νόσο και απαιτούνταν χημειοθεραπεία,
- (ii) περιορίζονταν σε άτομα που πληρούσαν συγκεκριμένα τα κριτήρια επιλεξιμότητας,
- (iii) συχνά αποκλείονταν οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, οι οποίοι είναι η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΛΛ στο γενικό πληθυσμό, και
- (iv) αξιολογήθηκε η QOL αποκλειστικά ασθενών που λάμβαναν θεραπεία, καθιστώντας κατά αυτό τον τρόπο αδύνατη τη διάκριση της επίδρασης των χημειοθεραπευτικών σχημάτων στην ποιότητα ζωής, από τις επιπτώσεις της ίδιας της νόσου, συγκρίνοντας τους ασθενείς με ΧΛΛ με το γενικό πληθυσμό.

Η βελτιωμένη ποιότητα ζωής είναι ένα σημαντικό ζητούμενο για τη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο (Sloan 2006), ιδιαίτερα για τα άτομα με ανίατες παθήσεις, όπως η ΧΛΛ. Η έλλειψη δεδομένων σχετικά με τα ζητήματα ποιότητα ζωής που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΧΛΛ περιορίζει την ικανότητα για το σχεδιασμό αποτελεσματικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση αναγκών τους (Stephens 2005). Προκειμένου να αντιμετωπιστεί αυτή η έλλειψη, ο Tait D. Shanafelt και οι συνεργάτες του (2007) πραγματοποίησαν μια μεγάλη, διεθνή, διαδικτυακή έρευνα σε ασθενείς με ΧΛΛ χρησιμοποιώντας τυποποιημένα web-based ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της κόπωσης και της ποιότητας ζωής. Γι'αυτό το λόγο το ερωτηματολόγιο στηρίχθηκε στο Brief Fatigue Inventory (BFI) για την αξιολόγηση της κόπωσης και στο Functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G), το οποίο είναι τυποποιημένο για την εκτίμηση σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής.

Η σοβαρότητα της νόσου ήταν προγνωστικός παράγοντας για την ποιότητα ζωής, ενώ οι διαφορές στην ηλικία και το φύλο αναδείχθηκαν ως δευτερεύοντες παράγοντες. Τα

αποτελέσματα για την ποιότητα ζωής κατέδειξαν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών. Προφανώς, αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα συμπτώματα της ΧΛΛ διαφέρουν ανά φύλο ασθενών, καθώς οι γυναίκες ανέφεραν περισσότερη κόυραση ή υιοθέτηση διαφορετικών στρατηγικών για την αντιμετώπιση της νόσου. Οι άνδρες ασθενείς με ΧΛΛ έτειναν να έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής από αυτούς με άλλα είδη καρκίνου, ενώ οι γυναίκες ασθενείς με ΧΛΛ έτειναν να παρουσιάζουν μειωμένη QOL σε σχέση τις ασθενείς με άλλα είδη καρκίνου (Shanafelt 2007).

Η σύγκριση μεταξύ ασθενών υπό θεραπεία και ασθενών πριν την έναρξη αγωγής κατέγραψε αύξηση της ποιότητας ζωής υπέρ των υπό θεραπεία πληθυσμών σε μακροπρόθεσμη προοπτική. Οι διαφορές μεταξύ των θεραπειών ήταν μικρές.

Συνολικά, οι συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών υπό θεραπεία και των πληθυσμών που δεν λαμβάνουν αγωγή κατέγραψε μικρές επενέργειες στην QOL υπέρ των ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή. Αυτό είναι περίεργο, επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έναρξη της θεραπείας πρώτα οδηγούν σε μείωση της QOL, η οποία αντισταθμίζεται στη συνέχεια όταν η ασθένεια σταθεροποιείται και η QOL βελτιώνεται. Από τη μία πλευρά, οι ασθενείς σε θεραπεία αναφέρουν μειωμένη φυσική και λειτουργική ευημερία (Levin 2007, Shanafelt 2007) λόγω της δυσφορίας που προκαλεί η θεραπεία. Από την άλλη πλευρά, η λήψη αγωγής οδηγεί σε βελτιωμένη κοινωνική/οικογενειακή ευημερία από ό, τι σε ασθενείς οι οποίοι δεν είναι σε θεραπεία, καθώς οι ασθενείς δυνητικά αντλούν χρησιμότητα από την προληπτική αντιμετώπιση της νόσου τους αντί να στηρίζονται σε στρατηγικές διαχείρισης τύπου watch-and-wait (Shanafelt 2007).

Ωστόσο, για να στοιχειοθετηθούν ισχυρά οι διαφορές στην QOL μεταξύ των υπό ή χωρίς θεραπεία ασθενών, είναι απαραίτητη μάλλον μια μακρά περίοδο μελέτης. Στην πραγματικότητα, η μόνη μελέτη που ανέφερε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 3 ετών, ήταν η μελέτη του De Wreede το 2014, η οποία κατέγραψε μια τάση βελτιωμένης QOL υπέρ του πληθυσμού υπό αγωγή. Μια εξήγηση για αυτή την παρατήρηση θα μπορούσε να είναι ότι η κανονική εξέλιξη της νόσου εν μέρει αντισταθμίζει τις πιθανές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής λόγω της θεραπείας. Επιπλέον, τα κερδισμένα λόγω της θεραπείας έτη ζωής ξοδεύονται πάντα σε λιγότερο από τέλεια υγεία. Ως εκ τούτου, οι διαφορές στην QOL

μεταξύ των υπό θεραπεία και χωρίς θεραπεία ασθενών, μπορεί να αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, οι οποίες όμως θα μπορούσαν καλύτερα να καταγραφούν με τη χρήση πολυδιάστατων παραμέτρων όπως ο όρος QALY.

Αν και τόσο η ποσότητα όσο και η ποιότητα των δεδομένων έχουν πληθύνει και αναμένεται να αυξηθούν περαιτέρω, υπάρχει ακόμα σημαντική ανάγκη για μελέτες που θα έχουν και κοινωνικές διαστάσεις. Αυτή η διάσταση είναι απαραίτητη ώστε να γενικευθεί για το μέσο πληθυσμό των ανομοιογενών ασθενών υπό συνθήκες συνήθους ιατρικής φροντίδας, διότι αναμφίβολα η ποιότητα ζωής των ασθενών με χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία «πλήττεται» βαθμιαία αλλά σημαντικά, από την αρχική της διάγνωση μέχρι την εξέλιξή της σε συμπτωματική νόσο (υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική).

#### **5.1.1.2 Οικονομική Επιβάρυνση**

Μια πιο συστηματική έρευνα στην βιβλιογραφία με στόχο την ποσοτικοποίηση της οικονομικής επιβάρυνσης της ΧΛΛ και τον προσδιορισμό των κενών που πρέπει να αντιμετωπιστούν από μελλοντική έρευνα, πραγματοποιήθηκε το 2016 από τον S. Frey και τους συνεργάτες του.

Παρά το γεγονός ότι η ΧΛΛ είναι μια αργά εξελισσόμενη νόσος, οι ασθενείς συνήθως αντιμετωπίζονται για μακρά περίοδο, η οποία κατά τη διάρκεια της νόσου, μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό οικονομικό βάρος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης.

Από 2451 μελέτες που εντοπίστηκαν, 27 μελέτες διαπιστώθηκε ότι ήταν επιλέξιμες για ένταξη τους στην προαναφερθείσα έρευνα. Οι μελέτες ήταν ετερογενείς όσον αφορά στη μεθοδολογία, στην προοπτική και στα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν. Από αυτές ο S. Frey και οι συνεργάτες του, εντόπισαν 15 σχετικές δημοσιεύσεις που ανέφεραν τις δαπάνες της ΧΛΛ.

### Άμεσο Κόστος

Για το άμεσο κόστος της ΧΛΛ αναλύθηκαν πέντε μελέτες παρατήρησης (δύο από τη Γερμανία, μία από τις κάτω χώρες, τις ΗΠΑ και την Ουκρανία), που αντιπροσωπεύαν ένα δείγμα 65.158 ασθενών και ένα διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 24 μηνών. Το ετήσιο άμεσο κόστος ανά άτομο κυμαινόταν από 4491\$ στη Γερμανία μέχρι 43,913\$ στις ΗΠΑ, με το μερίδιο των εξόδων που αναλογεί στη θεραπεία να ποικίλλει μεταξύ 26,2% στη Γερμανία και 79% στην Ουκρανία. Οι έμμεσες δαπάνες εκτιμήθηκαν στα 4208\$.

Πιο συγκεκριμένα, ο Blankart και οι συνεργάτες του το 2013 εκτίμησαν ότι το κόστος της ΧΛΛ στη Γερμανία, ιατρικό και παραϊατρικό, ήταν 6045\$, με το 39% να οφείλεται στη θεραπεία, 53% είχε δαπανηθεί για ενδονοσοκομειακή θεραπεία και το 10% για επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία. Παράλληλα, ο Reis και οι συνεργάτες του το 2009 υπολόγισαν ότι τα ιατρικά έξοδα της ΧΛΛ στη Γερμανία ήταν 4491\$, από τα οποία 26% είχαν δαπανηθεί για φαρμακευτική θεραπεία, 58% για ενδονοσοκομειακή περίθαλψη και 7% για θεραπεία στα εξωτερικά ιατρεία, συμπεριλαμβανομένης της αποκατάστασης των ασθενών.

Μπορούμε κανείς να υποθέσει ότι οι διαφορές του απόλυτου κόστους μεταξύ αυτών των μελετών οφείλονται — σε κάποιο βαθμό — στο ηλικιακά γηραιότερο δείγμα του Reis et al. από ό, τι του Blankart et al. Σημειώνεται ότι το κόστος της ΧΛΛ δύναται να μειωθεί όταν κανείς συγκρίνει μεγαλύτερες σε ηλικίες ομάδες λόγω συννοσηρότητας, εφόσον τα έξοδα που δεν σχετίζονται με την αντιμετώπιση της ΧΛΛ, αναπόφευκτα αυξάνονται προς το τέλος της ζωής. Επιπροσθέτως, αυτές οι διαφορές στην κατανομή των δαπανών είναι πιθανό να οφείλονται σε μεθοδολογικές διαφορές.

Η μελέτη που αφορούσε στη διαχείριση της ΧΛΛ στα Ολλανδικά νοσοκομεία κατέγραψε ετήσιο κόστος 7736\$ με μέση περίοδο παρακολούθησης των ασθενών για 6.4 έτη (Holtzer-Goor 2014). Οι κυριότεροι παράγοντες που καθόρισαν το κόστος ήταν οι μέρες νοσηλείας (43%, υποθέτοντας ότι οι ιατρικές διαδικασίες πραγματοποιήθηκαν μόνο σε νοσοκομεία) και η θεραπεία (30%). Επιπλέον, το μερίδιο των φαρμακευτικών δαπανών διαπιστώθηκε ότι αυξανόταν με τον αριθμό των γραμμών θεραπεία που ένας ασθενής λάμβανε. Επίσης, σε σύγκριση με τους ασθενείς στη φάση watch-and-wait, το κόστος

θεραπείας ήταν περισσότερο από τρεις φορές υψηλότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν πρώτης γραμμής θεραπεία.

Ο Mandrik και οι συνεργάτες του το 2013 αναφέραν ότι το ετήσιο ιατρικό κόστος στην Ουκρανία, από την προοπτική του συστήματος υγειονομικής περίθαλψης, ήταν 8090\$. Σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές η ΧΛΛ αντιμετωπίζεται μόνο στα νοσοκομεία. Για το λόγο αυτό, τα φαρμακευτικά έξοδα αντιπροσώπευαν το 79% των συνολικών ιατρικών δαπανών, και 21% των εξόδων ήταν δαπάνες σχετιζόμενες με το νοσοκομείο.

Οι δύο μελέτες για τις άμεσες δαπάνες στην Ολλανδία (Holtzer-Goor 2014) και την Ουκρανία (Mandrik 2013) ήταν αρκετά παρόμοιες όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Ωστόσο, τα δείγματά τους θεωρούνται μάλλον μικρά και επιλεκτικά, καθώς και οι δύο μελέτες εστίασαν σε ασθενείς που νοσηλεύονταν ήδη ή η νόσος τους ήταν σε στάδιο που έρχοζε νοσηλείας. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για συμπτωματική ΧΛΛ είναι πιθανό να ήταν περισσότεροι, που μπορεί να είναι προβληματική σε μια ασθένεια που χαρακτηρίζεται από συχνές και μακρές watch-and-wait περιόδους. Τέλος, επειδή και οι δύο μελέτες δεν διέθεταν πληθυσμό ελέγχου, οι δαπάνες που οφείλονται στη διαχείριση της ΧΛΛ ενδέχεται να έχουν υπερεκτιμηθεί.

Κατά συνέπεια, είναι δύσκολο να επεκταθούν τα συμπεράσματα από αυτές τις δύο μελέτες σε έναν μεγαλύτερο πληθυσμό ή για να συγκριθούν οι δαπάνες τους με τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τους Blankart et al. και Reis et al.

Η μελέτη από τους Lafeuille et al. το 2012, αξιολόγησε στοιχεία του US Medicare για το ιατρικό κόστος ζωής της ΧΛΛ. Σε σύγκριση με τον πληθυσμό χωρίς καρκίνο, κατεγράφη υπέρβαση στο ιατρικό κόστος 43.913\$. Όταν αξιολογήθηκε μόνο ο υποπληθυσμός των υπό θεραπεία ατόμων (22% του συνολικού αριθμού ασθενών με ΧΛΛ), το ετήσιο άμεσο κόστος ήταν υψηλότερο αγγίζοντας τα 99.581\$. Αναλύοντας το 95% των άμεσων δαπανών, αποδείχθηκε ότι οι κύριοι παράμετροι που καθόριζαν το κόστος ήταν οι ιατρικές επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία καθώς και η ενδονοσοκομειακή περίθαλψη. Όταν υπολογίστηκε μόνο το κόστος των υπό θεραπεία ασθενών, το κόστος των φαρμακευτικών

σκευασμάτων ανήλθε στο 22% των συνολικών εξόδων, με το 15% των οποίων να αποδίδονται στο μονοκλωνικό αντίσωμα rituximab.

Αξίζει να υπογραμμιστεί ότι ένας πρόσθετος κοινός περιορισμός για όλες σχεδόν τις αναλύσεις κόστους που στηρίζονται σε δεδομένα παρατήρησης είναι η απουσία πληροφοριών για τη σταδιοποίηση της νόσου καθώς και της εξέλιξης της, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση του κόστους για συγκεκριμένα υποσύνολα ασθενών.

### Έμμεσο Κόστος

Αναφορικά με τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με το έμμεσο κόστος των ασθενών με ΧΛΛ διαπιστώθηκε ότι είναι επίσης πολύ περιορισμένα. Μόνο οι Blankart (2013) και Reis (2009) συμπεριέλαβαν στις δημοσιεύσεις τους εκτιμήσεις για την απώλεια της παραγωγικότητας σχετιζόμενη με τη νόσο, λόγω της νοσηρότητας και της θνησιμότητας, χωρίς όμως να είναι σχεδιασμένες εξαρχής για την αξιολόγησή της. Στις δύο αυτές δημοσιεύσεις, το έμμεσο κόστος υπολογίστηκε στα 4208\$ και 2496\$ ανά ασθενή, αντίστοιχα. Η διαφορά αυτή αποδόθηκε στην μικρότερη ηλικία του πληθυσμού (δηλαδή, στο μεγαλύτερο αριθμό των δυνητικά παραγωγικών ετών) και στο σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των ανδρών, οι οποίοι τείνουν να έχουν υψηλότερες μέσες αποδοχές.

Παρόλο που και οι δύο μελέτες χρησιμοποίησαν την προσέγγιση του ανθρώπινου κεφαλαίου, η οποία σχετίζεται με την τάση να υπερεκτιμούνται τα διαφυγόντα κόστη λόγω της απώλειας της παραγωγικότητας, αυτές οι έμμεσες δαπάνες φαίνονται μέτριες, αντικατοπτρίζοντας το 41% και 36% των συνολικών δαπανών, αντίστοιχα. Μεταξύ άλλων παραγόντων, αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στο ότι η εμφάνιση της ΧΛΛ αφορά κυρίως ηλικιωμένους, για τους οποίους οι απώλειες παραγωγικότητας (μετρούμενη βάσει των δυνητικά πραγματοποιημένων κερδών) είναι πρακτικά μηδέν από την ημέρα της συνταξιοδότησής τους.

Ωστόσο, δεδομένου ότι η ΧΛΛ είναι σαφώς μια ασθένεια που χτυπά αργότερα στη ζωή, λίγο πριν ή ακόμη και μετά τη συνταξιοδότηση, η καταλληλότητα της θεωρίας περί

παραγωγικότητας των ηλικιωμένων και η συσχέτιση της με τις έμμεσες οικονομικές συνέπειες θα μπορούσε να αμφισβητηθεί.

### **5.1.1.3 Φορτίο της νόσου**

Σχετικά με το φορτίο της νόσου, τα δεδομένα είναι λιγοστά επίσης. Στη δημοσίευση του S. Free το 2016, αναφέρεται ότι μόνο δύο γερμανικές μελέτες (Blankart 2013, Reis 2009) εκτίμησαν την οικονομική επιβάρυνση της ΧΛΛ σε επίπεδο εθνικού πληθυσμού. Βάσει αυτών, η πρώτη μελέτη αναφέρει ότι ετήσια οικονομική επιβάρυνση της νόσου εκτιμήθηκε στα 407 εκατομμύρια δολάρια ή διαφορετικά το 26% των εξόδων που δαπανώνται για όλους τους τύπους των κακοήθων λεμφωμάτων (θεωρώντας ότι βάσει του επιπολασμού, 29.000 ασθενείς με ΧΛΛ έλαβαν θεραπεία). Οι Blankart και συνεργάτες κατέληξαν επιπλέον ότι 3390 παραγωγικά έτη χάθηκαν με ΧΛΛ.

Ομοίως, η δεύτερη αναφορά κατέγραψε μια συνολική επιβάρυνση 417 εκατομμύριων δολαρίων (με επιπολασμό 4,9 ανά 10.000 άτομα). Και οι δύο μελέτες, ωστόσο, είναι πιθανό να υποεκτιμούν την οικονομική επιβάρυνση της ΧΛΛ, αφού δεν συνυπολόγισαν συναφή κόστη, όπως δαπάνες που πραγματοποιεί ο ίδιος ο ασθενής, δαπάνες που αναλαμβάνονται από άλλα ιδρύματα πλην ασφαλιστικών ταμείων ή άυλων περιουσιακών στοιχείων, όπως η απώλεια του ελεύθερου χρόνου, της παραγωγικότητας της οικογένειας. Παρόλο που και οι δύο μελέτες είναι ισχυρές μεθοδολογικά, συλλαμβάνουν μόνο ένα μέρος της οικονομικής επιβάρυνσης της ΧΛΛ.

Αυτό το παράδειγμα είναι ενδεικτικό του πόσο δύσκολο είναι να συγκρίνουμε εκτιμήσεις κόστους από διαφορετικές πηγές με σημαντικές διαφορές όσον αφορά την οπτική ανάλυση, τη βαρύτητα της νόσου, το κόστος και τις χρησιμοποιηθείσες πηγές. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν άλλες μελέτες οι οποίες να εκτιμούν το κόστος σε εθνικό επίπεδο, οπότε δεν είναι εφικτές διεθνικές ή άλλου είδους αναλύσεις και συγκρίσεις.



#### 5.1.1.4 Οικονομικές συνέπειες των καινοτόμων θεραπειών

Καθώς η παρούσα εργασία εστιάζει στις καινοτόμες θεραπείες που φέρουν πρόσθετο όφελος, αξίζει να αναφερθούν τα διαθέσιμα σχετικά δεδομένα της βιβλιογραφίας αναφορικά με την επίδραση στο συνολικό κόστος της νόσου.

Σε ασθενείς των οποίων η νόσος έχει προχωρήσει ώστε να απαιτείται δραστική θεραπεία, η ανοσο-χημειοθεραπεία αποτελεί τη συνηθέστερη επιλογή ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Η διαθεσιμότητα των νεότερων θεραπευτικών παραγόντων, όπως οι αναστολείς της κινάσης, τα νεότερα μονοκλωνικά αντισώματα σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία και η ανίχνευση προγνωστικών δεικτών, είναι πιθανό να προκαλέσουν την πιο γρήγορη αύξηση του κόστους της θεραπείας σε σύγκριση με το κόστος των άλλων υπηρεσιών υγείας.

Μία μελέτη που παρείχε ανάλυση του κόστους για τις διάφορες ομάδες θεραπείας, δείχνουν ότι οι συνδυασμοί της αλεμουζουμάμπης και της ριτουξιμάμπης ουσιαστικά ήταν δύο φορές πιο ακριβά από τη μονοθεραπεία με εναλλακτικά σχήματα φαρμάκων (χωρίς μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων) (Holtzer-Goor 2014).

Μια πρόσφατη μελέτη από τους Shanafelt και συνεργάτες το 2015, αναφέρει σχετικά δεδομένα για τον δημοσιονομικό αντίκτυπο του ibrutinib ή idelalisib, αγωγές που εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της ΧΛΛ μόλις το 2014. Το ibrutinib ως καθιερωμένη θεραπεία δεύτερης γραμμής εκτιμήθηκε ότι επιφέρει 10-ετή φαρμακευτικό κόστος 77.948\$ ανά πρόσφατα διαγνωσμένο ασθενή και αντίστοιχα το idelalisib υπολογίστηκε ότι έχει 10-ετή φαρμακευτικό κόστος 63.092\$. Περιορίζοντας τον πληθυσμό της ανάλυσης στους ασθενείς που είχαν ενεργό νόσο (δηλ., χωρίς να συμπεριληφθούν οι watch-and-wait ασθενείς), οι ερευνητές κατέγραψαν 10-ετή φαρμακευτικό κόστος 268.788\$ για το ibrutinib και 217,557\$ για το idelalisib.

Βάσει αυτής της μελέτης, στις ΗΠΑ εκτιμάται ότι όταν το ibrutinib και το idelalisib να καθιερωθούν ως η βασική επιλογή της δεύτερης γραμμής, το κοινωνικό κόστος της ΧΛΛ από την φαρμακευτική δαπάνη θα αυξηθεί κατά 70% και 38% αντίστοιχα. Ενώ αναμένεται αύξηση κατά 259% όταν το ibrutinib γίνει το πρότυπο θεραπείας στην πρώτη γραμμή. Παρόλο που στην αναφερομένη μελέτη του Shanafelt χρησιμοποιήθηκαν μέσες

τιμές χονδρικής για τον υπολογισμό της συνολικής φαρμακευτικής δαπάνης — δηλαδή, οι πραγματικές χρεώσεις μπορεί να υπόκειται σε σημαντικές εκπτώσεις — αυτό αποκαλύπτει μια ανησυχητική εξέλιξη.

Ως εκ τούτου, μπορεί να αναμένεται ότι η οικονομική επιβάρυνση της ΧΛΛ θα αυξηθεί περαιτέρω, καθώς το μερίδιο των πρόσφατα διαγνωσθέντων ασθενών που αντιμετωπίζονται με τα νεότερους παράγοντες συνεχώς αυξάνει.

Πάντως, η διαθεσιμότητα των αποτελεσματικότερων καινοτόμων φαρμάκων μπορεί να βοηθήσει στο να αποτραπούν ή να καθυστερήσουν οι επιπτώσεις της νόσου και να αποφευχθούν οι τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας. Επομένως, μπορεί να αυξήσει το όφελος για τους ασθενείς και παράλληλα να μειώσει το κόστους της υποστηρικτικής αγωγής και των απαιτούμενων νοσηλειών εξαιτίας της σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία τοξικότητας.

Συμπερασματικά, αναγνωρίζεται ότι παρόλο που η ποιότητα των οικονομικών της υγείας και οι αποδείξεις της οικονομικής επιβάρυνσης έχουν αυξηθεί σημαντικά, παραμένει η μεγάλη ανάγκη για μακροπρόθεσμες μελέτες ανάλυσης του κόστους σε επίπεδο γενικού πληθυσμού διότι αυτές εξακολουθούν να σπανίζουν.

### **5.1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα**

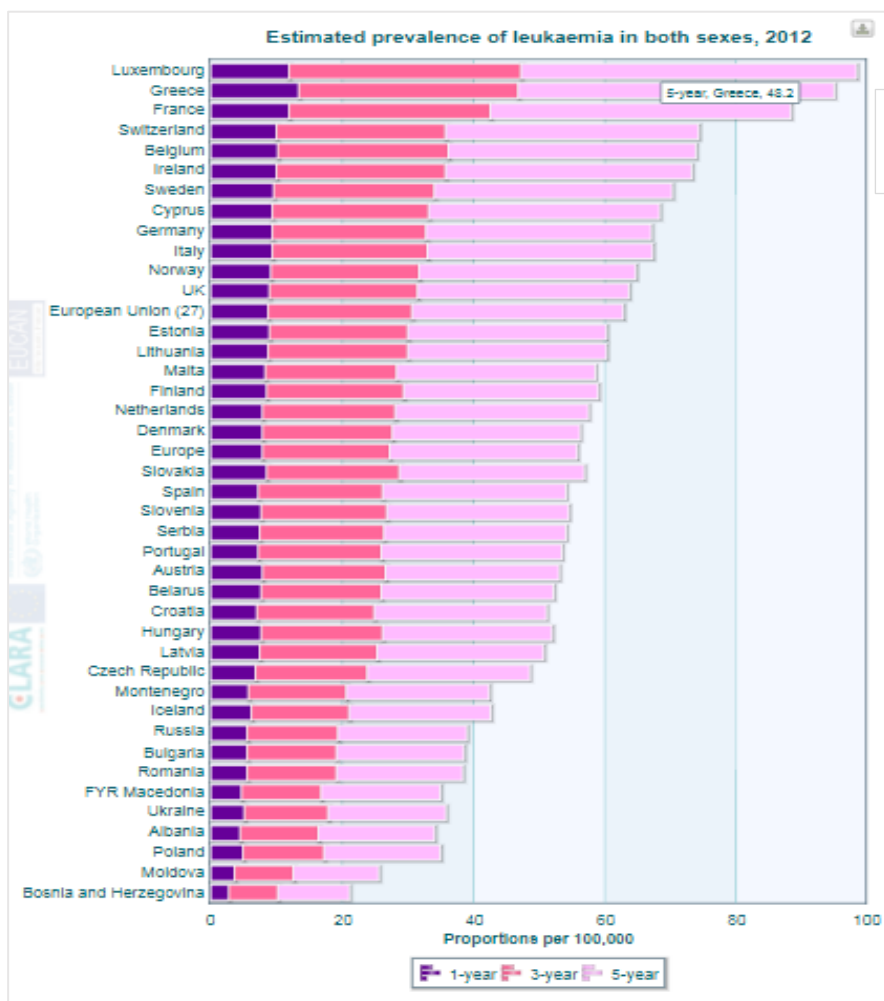
Αρχικά να σημειωθεί ότι ξεκινώντας την έρευνα διαπιστώθηκε η έλλειψη εθνικού μητρώου ασθενών. Η Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία παρόλο που για κάποιες από τις αιματολογικές κακοήθειες συντηρεί μητρώα ασθενών, ειδικά για την χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια οργανωμένη προσπάθεια καταγραφής των περιστατικών με ΧΛΛ (υπό θεραπεία ή μη).

Παρόμοια βάση δεδομένων επίσημα δεν υπάρχει στην Ελλάδα ούτε από κάποιον άλλο επίσημο φορέα. Ωστόσο διαπιστώθηκε ότι το Ινστιτούτο Εφαρμοσμένων Βιοεπιστημών (INEB) στο Εθνικό Κέντρο Έρευνας και Τεχνολογικής Ανάπτυξης (ΕΚΕΤΑ) κινείται ενεργά για τη αναβάθμιση της έρευνας που διεξάγεται στην Ελλάδα στο πεδίο της

διαχείρισης της ΧΛΛ και έχει ξεκινήσει μια προσπάθεια συλλογής ανάλογων πληροφοριών σε συνεργασία με το European Research Initiative on CLL (ERIC).

### 5.1.2.1 Επιπολασμός και επίπτωση στο ελληνικό πληθυσμό

Επιπρόσθετα, η προηγηθείσα βιβλιογραφική αναζήτηση αναφορικά με επιδημιολογικά στοιχεία στην Ελλάδα δεν απέφερε αξιόλογα ευρήματα. Εντούτοις, σύμφωνα με τη διαδικτυακή βάση των δεδομένων του European Cancer Observatory (ECO) από το 2012, ο 5ετής επιπολασμός της Ελλάδας προσεγγίζεται σε 48.2 ασθενείς ανά 100.000 (Εικόνα 9).



Εικόνα 9:5-ετής επιπολασμός για την Ελλάδα (Προέλευση:

<http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=40#block-mapc-m> , Πρόσβαση 17/6/2017)

Επιπλέον, στο [http://www.cureresearch.com/c/chronic\\_lymphocytic\\_leukemia/stats-country](http://www.cureresearch.com/c/chronic_lymphocytic_leukemia/stats-country) (Πρόσβαση 17/7/2017) αναφέρεται η επίπτωση στα 320 νέα περιστατικά με δεδομένα του 2015 λαμβάνοντας υπόψη τον πληθυσμό της χώρας μας στα 10.647.5292 άτομα. Παρόλα αυτά, πρέπει να παρατηρηθεί ότι η παραπάνω εκτίμηση υφίσταται σε αμφισβήτηση με δεδομένο ότι δεν βασίζεται σε κάποια επίσημη βάση δεδομένων της χώρας μας.

Βάσει των συμπληρωμένων ερωτηματολογίων, επιβεβαιώθηκε ο ισχυρισμός ότι η ΧΛΛ εάν και είναι μία από τις συχνότερες κακοήθειες Β-κυττάρων στον δυτικό κόσμο, θεωρείται μια σπάνια ασθένεια. Ακόμα και συμπεριλαμβανομένων ασθενών “watch and wait”, η ΧΛΛ εξακολουθεί να πληροί τον ορισμό της ορφανού νόσου.

Σε όλη την ΕΕ ο επιπολασμός της νόσου υπολογίζεται σε 4,2 ανά 100.000 άτομα το χρόνο. Στην Ελλάδα, προσέγγισαν τον επιπολασμό της νόσου σε 35 ασθενείς ανά 100.000 άτομα στα 5 έτη. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις τους, η επίπτωση της ΧΛΛ στη χώρα μας (ο ετήσιος αριθμός των νέων περιπτώσεων) υπολογίζεται στα 400 περιστατικά ετησίως. Επιπρόσθετα, τόνισαν ότι είναι ένα νόσημα κυρίως των ηλικιωμένων και η μέγιστη επίπτωση εμφανίζεται στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 60 και 80 ετών.

#### Ποσοστά ασθενών ανά στάδιο της νόσου

Μέσω των ερωτηματολογίων, διαπιστώθηκε ότι μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΧΛΛ στην Ελλάδα, περίπου το 20% από αυτούς είναι συμπτωματικοί κατά τη διάγνωση και χρήζουν θεραπείας.

Ο ετήσιος ρυθμός - ποσοστό κινδύνου- μετάβασης από ασυμπτωματική νόσο σε συμπτωματική (και κατά συνέπεια το ποσοστό των υποψήφιων ασθενών για θεραπεία 1ης γραμμής) προσδιορίστηκε στο 7% του πληθυσμού των ασυμπτωματικών.

Αναφορικά με τις εκτιμήσεις των Ειδικών για το ποσοστό των ασθενών με ΧΛΛ με del17p και/ή TP53 μεταλλάξεις, αναφέρθηκε ότι οι ασθενείς με del(17p) αντιπροσωπεύουν το 15% των ασθενών που θα χρειαστούν θεραπεία και το 30-50% των ασθενών με

υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ. Αξίζει να σημειωθεί σε αυτό το σημείο ότι η συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών συνδέεται με επιθετική, ανθεκτική στη θεραπεία νόσο.

Σημειώθηκε επίσης ότι στο 3% σε 5% των ασθενών με πρωτοθεραπευόμενη ΧΛΛ, το TP53 γονίδιο είναι μεταλλαγμένο. Αυτό μπορεί να συμβεί με ή χωρίς την παρουσία του del(17p). Επίσης οι ασθενείς με μεταλλαγμένο TP53 έχουν δυσμενή αποτελέσματα. Διάμεση τιμή διαστήματος μέχρι την υποτροπή: 24 μήνες έναντι 60 μήνες για τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη.

Η διαστρωμάτωση των πρωτοθεραπευόμενων, λαμβάνοντας υπόψη τόσο την ύπαρξη μεταλλάξεων όσο και τη φυσική κατάσταση, έχει ως εξής:

- 10% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με μεταλλάξεις και καλή φυσική κατάσταση
- 30% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών χωρίς μεταλλάξεις και καλή φυσική κατάσταση
- 10% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με μεταλλάξεις και κακή φυσική κατάσταση
- 50% των πρωτοθεραπευόμενων ασθενών χωρίς μεταλλάξεις και κακή φυσική κατάσταση

Ο εκτιμώμενος αριθμός περιστατικών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο προσεγγίστηκε στα 900 περιστατικά.

Στην προσπάθεια να γίνει διανομή των ασθενών ανά γραμμή θεραπείας και η διάρκεια της θεραπείας, οι Ειδικοί ανέφεραν τα ακόλουθα ποσοστά (**Πίνακας 2**)::

<i>Γραμμή Θεραπείας (υποτροπιάζουσα/ ανθεκτική ΧΛΛ)</i>	<i>Ποσοστό ασθενών</i>	<i>Διάμεσος χρόνος ύφεσης (μήνες)</i>
<b>Θεραπεία δεύτερης γραμμής</b>	35%	18
<b>Θεραπεία &gt; τρίτης γραμμής</b>	65%	10

**Πίνακας 2:** Ποσοστό ασθενών ανά γραμμή θεραπείας/Διάμεσος χρόνος ύφεσης (μήνες)/Εκτίμηση ειδικών

### **5.1.3 Η επίδραση της ενσωμάτωσης των νέων θεραπευτικών παραγόντων στην κλινική πρακτική της ΧΛΛ**

Σε αυτό το μέρος του ερωτηματολογίου, ζητήθηκε από τους προσκεκλημένους Αιματολόγους να καταγράψουν τις επιλογές θεραπείας που έχουν πρόσβαση οι ασθενείς τους με ΧΛΛ και να υποδείξουν τις θεραπευτικές τους προτιμήσεις για την αντιμετώπιση ασθενών σε προσδιορισμένα υποσύνολα πληθυσμών με ΧΛΛ που παρουσιάζουν αυξημένο ενδιαφέρον. Ουσιαστικά με αφορμή τις προκαθορισμένες ερωτήσεις έγινε προσπάθεια να αποτυπωθεί η επίδραση των νέων παραγόντων και να διαπιστωθεί ο βαθμός ενσωμάτωσής τους στη θεραπευτική στρατηγική τους.

#### Θεραπευτικός στόχος

Αρχικά ζητήθηκε να καθοριστεί ο στόχος της θεραπείας ανά ομάδα ασθενών. Οι Ειδικοί υπογράμμισαν ότι η ΧΛΛ είναι εν γένει ανίατη, εκτός από ένα μικρό ποσοστό των ασθενών που είναι κατάλληλοι για πιο επιθετική θεραπεία και μπορεί να θεραπευτεί με αλλο-SCT . Με την ανοσοχημειοθεραπεία, ο στόχος της θεραπείας είναι να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και στη συνέχεια, να βελτιώσει την επιβίωση και την QoL. Ωστόσο, η υποτροπή είναι αναμενόμενη και αναπόφευκτη. Μερικοί ασθενείς ακολουθούν μια επιθετική πορεία από την αρχή, η οποία συνδέεται με απογοητευτικά θεραπευτικά αποτελέσματα. Οι στόχοι της θεραπείας στη ΧΛΛ επίσης μπορεί να εξαρτάται από επιμέρους χαρακτηριστικά των ασθενών. Για παράδειγμα, για τους ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση, μπορεί να αποτελεί στόχο η βελτίωση της συνολικής επιβίωσης, αλλά για ηλικιωμένους ασθενείς ή τα άτομα με μειωμένη φυσική κατάσταση, η βελτίωση του χρόνου εξέλιξης της νόσου ή της HRQoL μπορεί να είναι πιο κατάλληλοι στόχοι.

#### **5.1.3.1 Εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές στην Ελλάδα**

Επιγραμματικά να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με ΧΛΛ στην Ελλάδα έχουν πρόσβαση σε όλες τις εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές. Αξιοσημείωτη παρατήρηση, ότι όλες οι

ακόλουθες φαρμακευτικές ουσίες και οι συνδυασμοί τους αποζημιώνονται από το ελληνικό κράτος, γεγονός που ίσως ακούγεται λίγο παράδοξο εξαιτίας του περιορισμού του προϋπολογισμού της φαρμακευτικής δαπάνης.

- Τα πιο συχνά χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΛΛ είναι η χλωραμβουκίλη (χάπι), η φλουνταραμπίνη (χάπι ή ενδοφλέβια χορήγηση), η κυκλοφωσφαμίδη (χάπι ή ενδοφλέβια χορήγηση), η πεντοστατίνη (ενδοφλέβια χορήγηση) και η μενταμουστίνη (ενδοφλέβια χορήγηση).

- Τα μονοκλωνικά φάρμακα (ανοσοθεραπεία) που στην ελληνική αγορά κυκλοφορούν τα εξής τρία: (1) Rituximab (Mabthera®), (2) Ofatumumab (Arzerra®), και (3) Obinutuzumab (Gazyvaro®). Συνήθως, το καθένα από αυτά χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα ή περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Οι συνηθέστερες παρενέργειές τους συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης και αφορούν αντιδράσεις τύπου αλλεργίας. Αν συμβούν, αντιμετωπίζονται με τη χορήγηση κορτιζόνης και αντιισταμινικών φαρμάκων, και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρούν άμεσα. Τέτοιου τύπου αντιδράσεις συμβαίνουν συχνότερα και πιο έντονα την πρώτη φορά που ο ασθενής παίρνει το φάρμακο, και, εφόσον υποχωρήσουν εύκολα, δεν αποτελούν λόγο να μην χορηγηθεί ξανά. Ωστόσο, προκειμένου να αποφευχθούν τέτοιου τύπου αντιδράσεις, τα μονοκλωνικά αντισώματα χορηγούνται με αργό ρυθμό, και αυτό σημαίνει πως ο ασθενής θα χρειαστεί να παραμείνει στα εξωτερικά ιατρεία ξαπλωμένος στο κρεβάτι για 3-5 ώρες, ακόμη κι αν δεν παρουσιάζει κάποια παρενέργεια.

Καθένα από τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που προαναφέρθηκαν. Σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση και χωρίς άλλα σοβαρά προβλήματα υγείας, οι συνδυασμοί που προτιμώνται είναι: (i) Mabthera® - φλουνταραμπίνη- κυκλοφωσφαμίδη, και (ii) Mabthera® - μενταμουστίνη. Συχνή παρενέργεια αυτών των συνδυασμών είναι η πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων, δηλαδή των κυττάρων του αίματος που μας προφυλάσσουν από λοιμώξεις, μετά από κάθε κύκλο θεραπείας. Έτσι, αυτές οι θεραπείες συχνά επιπλέκονται με πυρετό, και τότε ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί νοσηλεία στο νοσοκομείο. Για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας προτιμώνται πιο ήπιοι συνδυασμοί, π.χ. κάποιο μονοκλωνικό

αντίσωμα μαζί με χλωραμβουκίλη, που σπάνια συνοδεύονται από σημαντικές παρενέργειες.

- Οι στοχευμένες θεραπείες, αναστολείς σηματοδότησης και ο BCL-2 ανταγωνιστής, που πρόσφατα εγκρίθηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για χορήγηση σε ασθενείς με ΧΛΛ λόγω της μεγάλης τους αποτελεσματικότητας και πλέον έχουν πρόσβαση και οι Έλληνες ασθενείς είναι:

- a) η φαρμακευτική ουσία ibrutinib (Imbruvica®), που χορηγείται ως χάπι χωρίς να συνδυάζεται με κάποιο άλλο φάρμακο, και
- b) η φαρμακευτική ουσία idelalisib (Zydelig®), που χορηγείται επίσης ως χάπι σε συνδυασμό με Mabthera®.
- c) η φαρμακευτική ουσία venetoclax (Venclyxto®), που χορηγείται επίσης ως χάπι, μονοθεραπεία

Και τα τρία συγκεκριμένα φάρμακα φαίνεται να έχουν πλεονέκτημα σε σχέση με τις υπόλοιπες θεραπείες για τους ασθενείς που έχουν del17p ή μεταλλάξεις του γονιδίου TP53, γι' αυτό και χρησιμοποιούνται πλέον ως πρώτη επιλογή θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς. Όσο αφορά τις παρενέργειές τους, το ibrutinib έχει συσχετιστεί με αιμορραγικές επιπλοκές, το idelalisib έχει συσχετιστεί με λοιμώξεις και διάρροιες, που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε διακοπή του, ενώ το venetoclax με το σύνδρομο λύσις όγκου και γι' αυτό το δοσολογικό του σχήμα αυξάνεται σταδιακά.

- Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων είναι ίσως η μοναδική θεραπεία που μπορεί να θεραπεύσει πλήρως τη ΧΛΛ. Αναφέρθηκε ότι πρόκειται για μια διαδικασία κατά την οποία ο ασθενής αρχικά λαμβάνει χημειοθεραπεία (που έχει ως στόχο αφενός να σκοτώσει τα νεοπλασματικά κύτταρα, κυρίως όμως να εξαφανίσει το αιμοποιητικό σύστημα του ασθενή, να «αδειάσει» το μυελό των οστών) και στη συνέχεια χορηγείται μόσχευμα από κάποιον συμβατό δότη, είτε συγγενή είτε εθελοντή, που θα αναπτυχθεί, δίνοντας γένεση σ' ένα καινούριο αιμοποιητικό σύστημα. Η αλλογενής μεταμόσχευση δεν είναι μια απλή διαδικασία. Συνοδεύεται από πολλούς κινδύνους και επιπλοκές που μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο. Γι' αυτό το λόγο δε



συστήνεται σε όλους τους ασθενείς, αλλά μόνο σε λίγες επιλεγμένες περιπτώσεις. Αυτή τη στιγμή, η αλλογενής μεταμόσχευση προτείνεται σε ασθενείς σχετικά μικρής ηλικίας.

Συμπερασματικά, κατεγράφη ότι η αποτελεσματικότητα των νέων φαρμάκων που κυκλοφορούν (αναστολείς σηματοδότησης και BCL-2 ανταγωνιστής, αναφέρονται παραπάνω) πιθανώς να αλλάξει το θεραπευτικό αλγόριθμο ολοκληρωτικά. Παράλληλα, υπάρχει πλειάδα νέων φαρμάκων που δοκιμάζονται αυτή τη στιγμή σε κλινικές μελέτες με υποσχόμενα αποτελέσματα.

### **5.1.3.2 Συνταγογραφικές τάσεις των Ελλήνων Αιματολόγων (ανά ένδειξη) – Θεραπευτικός Αλγόριθμος**

Ξεκινώντας την ανάλυση των δεδομένων της συγκεκριμένης θεματικής, αναφορικά με τις θεραπευτικές επιλογές ανά γραμμή θεραπείας θα πρέπει να αναδειχθεί η απουσία επικαιροποιημένων Εθνικών Κατευθυντήριων Οδηγιών.

Διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχουν αναρτημένα σχετικά με τη νόσο θεραπευτικά πρωτόκολλα στο site του ΕΟΦ (Πηγή: [www.eof.gr/web](http://www.eof.gr/web)).

Βασική επιδίωξη των σύγχρονων υπηρεσιών υγείας οφείλει να είναι η παροχή υψηλής ποιότητας, αποτελεσματικής και ασφαλούς φροντίδας, με ορθολογική χρήση των υπαρχόντων πόρων. Είναι προφανές ότι οι κατευθυντήριες οδηγίες καθώς βασίζονται στη βέλτιστη διαθέσιμη επιστημονική τεκμηρίωση και πρακτική εμπειρία, οδηγούν προς αυτή την κατεύθυνση. Ειδικά σε ένα κράτος που έχει οικονομικούς περιορισμούς και η επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για τους επαγγελματίες υγείας του έχει γίνει μεγάλη πρόκληση επειδή πρέπει να συνδυάσουν την αποτελεσματικότερη αγωγή που συνήθως είναι και υψηλότερου κόστους. Σημαντική εξέλιξη προς την κατεύθυνση αυτή από πλευράς Ελληνικού κράτους ήταν η ψήφιση σχετικής νομοθεσίας (ΦΕΚ Β' 64/16-01-2014) με την οποία κατοχυρώθηκε και θεσμικά ο ρόλος των ιατρικών εταιρειών για τη σύνταξη θεραπευτικών και διαγνωστικών πρωτοκόλλων.

Η σημαντικότητα των κατευθυντήριων οδηγιών έχει αναγνωριστεί από την Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία (ΕΑΕ). Η ΕΑΕ είχε συμπεριλάβει στο τεύχος *AIMA Vol. 2, Supplement 1 2011 (Παράρτημα II)* τις συνιστώμενες Θεραπευτικές Αγωγές των Κυριότερων Αιματολογικών Νοσημάτων, μεταξύ αυτών και της ΧΛΛ, ως απάντηση σε μία πρόσκληση του Προέδρου του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΟΦ). Κύριο στόχο του συγγράμματος αποτελούσε η βοήθεια τόσο τον ΕΟΦ στην έγκριση συνταγογράφησης φαρμάκων εκτός ενδείξεως για τα αιματολογικά νοσήματα όσο και τους Έλληνες Αιματολόγους που καλούνται να τα θεραπεύσουν.

Δυστυχώς, μια προσπάθεια τέτοιας μορφής δεν αντέχει στο χρόνο, κυρίως δε σε έναν κλάδο όπως η αιματολογία, που διαρκώς εξελίσσεται. Η συγκεκριμένη έκδοση δεν έχει επικαιροποιηθεί από το έτος κυκλοφορίας της, το 2011, μη συμπεριλαμβάνοντας κατά αυτό τον τρόπο τις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Στην παρούσα φάση, η ΕΑΕ έχει θέσει ως προτεραιότητα την αναθεώρησή του θεραπευτικού πρωτοκόλλου για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στοχεύοντας να ολοκληρωθεί το έργο μέχρι το τέλος του χρόνου.

### Πρώτη γραμμή θεραπείας

Αναφορικά με τις σχετικές ερωτήσεις, οι Ειδικοί απάντησαν ότι σύμφωνα και με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστάται η χορήγηση θεραπείας μόνο σε ασθενείς με ενεργό και συμπτωματική νόσο. Η επιλογή της θεραπείας εξαρτάται από τη φυσική κατάσταση, την κατάσταση απόδοσης και την παρουσία συννοσηροτήτων.

Σημείωσαν παράλληλα, ότι ένας πλήρης έλεγχος του κυτταρογενετικού προφίλ του ασθενούς θα πρέπει να πραγματοποιείται, όταν η νόσος γίνεται συμπτωματική και απαιτεί θεραπεία. Στην περίπτωση αυτή, η ύπαρξη γενετικών ανωμαλιών, όπως μεταλλάξεων του TP53, μπορεί να τροποποιήσει την επιλογή της θεραπείας.

Γενικά η πιο συχνή 1<sup>η</sup> γραμμής θεραπείας για τους ασθενείς με ΧΛΛ που δεν έχουν del17p ή/και μεταλλάξεις του γονιδίου TP53 είναι οι διάφοροι συνδυασμοί χημειο-

ανοσοθεραπείας (CIT) με την ακόλουθη σειρά προτίμησης, καθώς οι νεότεροι παράγοντες δεν έχουν τόσο ώριμα κλινικά δεδομένα ακόμα:

- Chlorambucil + Rituximab
- Bendamustine + Rituximab
- FCR
- Chlorambucil + Obinutuzumab

Τα ποσοστά προτίμησης - μερίδια συνταγογράφησης αναφέρονται στον **Πίνακα 3**.

Την τρέχουσα περίοδο, τα σχήματα της χημειο-ανοσοθεραπείας ως πρώτη επιλογή για τους ασθενείς χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις, έχουν περιορίσει τις στοχευμένες θεραπείες σε μερίδιο αγοράς 8% (**Πίνακας 3**).

Οι Εμπειρογνώμονες σημείωσαν ότι η ΧΛΛ είναι ασθένεια των ηλικιωμένων, οι οποίοι παράλληλα πολύ συχνά μπορεί να έχουν πολλαπλά συνοδά νοσήματα. Σχεδόν το ήμισυ (46%) από όλους τους ασθενείς με ΧΛΛ έχουν  $\geq 1$  σημαντική συννοσηρότητα (π.χ. στεφανιαία νόσος, περιφερική αγγειακή νόσο, διαβήτη, πνευμονοπάθεια, κλπ.).

Σημείωσαν, ότι είναι κοινώς αποδεκτό ότι η CIT σχετίζεται με σημαντική τοξικότητα και δεν ενδείκνυται σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, οπότε σε αυτές τις περιπτώσεις η θεραπεία με Ibrutinib ίσως να είναι η καταλληλότερη εναλλακτική, αλλά ακόμα δεν αποτελεί την πρώτη επιλογή γι' αυτό και το μικρό ποσοστό προτίμησης. Ωριμότερα δεδομένα από το κλινικό πρόγραμμα του σκευάσματος και μεγαλύτερη κλινική εμπειρία των Αιματολόγων με το φάρμακο απαιτούνται, παρόλο που η ένδειξη του προϊόντος αφορά σε όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς ανεξαρτήτου του κυτταρογεννητικού τους προφίλ.

Σχετικά με την υποομάδα των ασθενών με del(17p)/ μετάλλαξη TP53 αναφέρθηκε ότι αντιπροσωπεύουν το 7% του πληθυσμού της ΧΛΛ, με ένα εκτιμώμενο διάστημα επιβίωσης < 3 χρόνια, σημαντικά μικρότερο από τη σχεδόν 7-ετή επιβίωση που έχει καταγραφεί στους ασθενείς χωρίς αυτά τα κλινικά χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου. Το αναφερόμενο ποσοστό των ασθενών με del(17p) που έχουν ταυτόχρονα μετάλλαξη TP53 είναι 80%. Η

επιλογή της πιο αποτελεσματικής θεραπείας για αυτούς τους ασθενείς είναι η μόνη εναλλακτική.

Στην 1η γραμμή θεραπείας αυτής της ομάδας, τα σχήματα που βασίζονται σε Fludarabine και ο συνδυασμός του Bendamustine + Rituximab δείχνουν μια απότομη πτώση στην αποτελεσματικότητα και η ανωτερότητα των νέων παραγόντων είναι ξεκάθαρη.

Η εικόνα λοιπόν για τους ασθενείς με κυτταρογενετικές αλλοιώσεις είναι διαφορετική. Σε αυτή την υποομάδα η χορήγηση της CIT έχει υποχωρήσει και η ιατρική κοινότητα έχοντας πειστεί για την κλινική ανωτερότητα των νέων παραγόντων τα χορηγεί πολύ συχνά, κερδίζοντας το 70% της συνταγογραφικής βάσης.

Συνεπώς η ενσωμάτωση των επιστημονικών εξελίξεων στην κλινική πρακτική έχουν οδηγήσει στα μερίδια αγοράς που αναφέρονται στον **Πίνακα 3** και στην ακόλουθη σειρά προτίμησης:

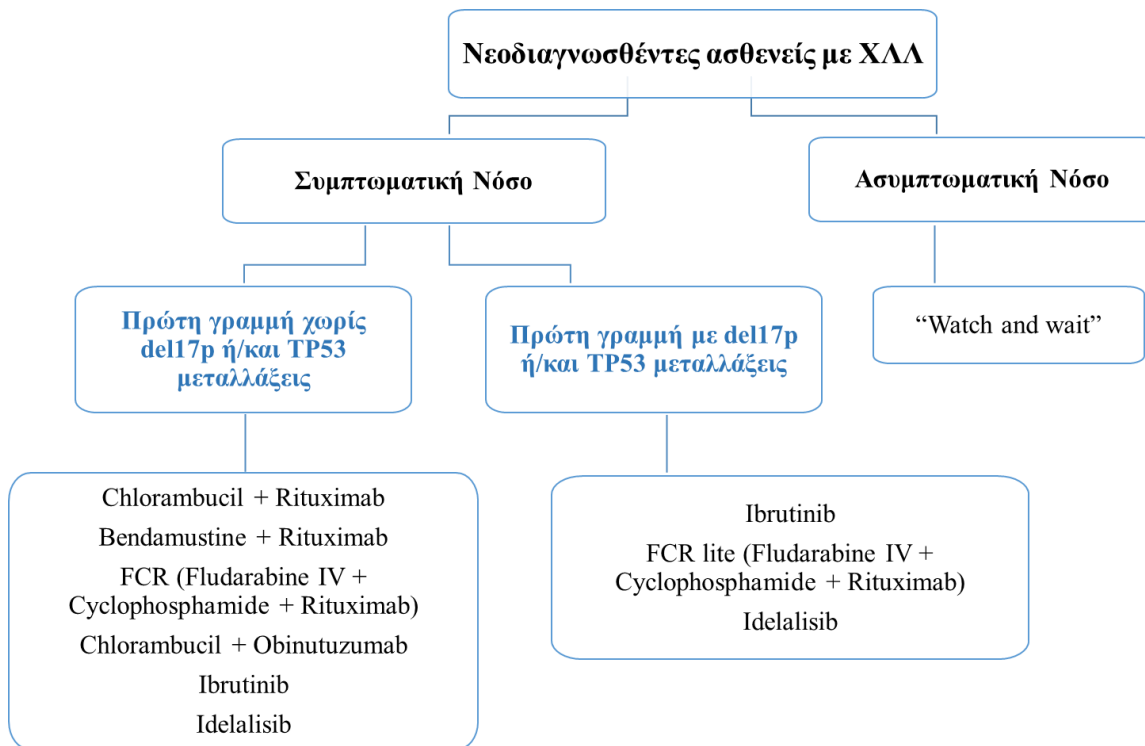
- Ibrutinib
- FCR lite (μικρότερης έντασης)
- Idelalisib

Η από κοινού γενικότερη τοποθέτηση όλων των Ειδικών για το ρόλο των νεότερων παραγόντων στην πρώτη γραμμή ήταν ότι οι στοχευμένες από του στόματος θεραπείες αποτελούν μια καλά ανεκτή και αποτελεσματική θεραπεία με λιγότερες σοβαρές τοξικότητες που απαιτούνται για τους ηλικιωμένους, τους ασθενείς με επιβαρυσμένο κυτταρογενετικό προφίλ και όχι μόνο, κερδίζοντας όλο και περισσότερους ασθενείς σε αυτό το στάδιο της νόσου.

Πρώτη γραμμή χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Πρώτη γραμμή με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Υποτροπιάζουσα Ανθεκτική νόσος	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)
<b>Bendamustine</b>	0	<b>Ibrutinib</b>	65	<b>Ibrutinib</b>	50
<b>Bendamustine + Rituximab</b>	20	<b>Bendamustine</b>	0	<b>Bendamustine</b>	0
<b>Chlorambucil</b>	0	<b>Bendamustine + Rituximab</b>	0	<b>Bendamustine + Rituximab</b>	20
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>	5	<b>Idelalisib + Rituximab</b>	5	<b>Idelalisib + Rituximab</b>	30
<b>Chlorambucil + Ofatumumab</b>	12	<b>FCR lite (Fludarabine oral +Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	30	<b>FCR lite (Fludarabine oral +Cyclophosphamide +Rituximab)</b>	0
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>	35	<b>Ofatumumab</b>	0	<b>Ofatumumab</b>	0
<b>FCR lite (Fludarabine oral + Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	0	<b>Άλλη (περιγράψτε)</b>	0	<b>Άλλη (περιγράψτε)</b>	
<b>FCR (Fludarabine IV + Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	20	<b>Άλλη (περιγράψτε)</b>		<b>Άλλη (περιγράψτε)</b>	
<b>Ibrutinib</b>	6	<b>Άλλη (περιγράψτε)</b>	-	<b>Άλλη (περιγράψτε)</b>	
<b>Idelalisib/Rituximab</b>	2	<b>Άλλη</b>	-	<b>Άλλη</b>	-
<b>Σύνολο</b>	100%	<b>Σύνολο</b>	100%	<b>Σύνολο</b>	100%

**Πίνακας 3:** Ποσοστά συχνότητα χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής (εκτίμηση μεριδίων αγοράς) ανά γραμμή θεραπείας για το 2017

Ο «σύγχρονος» θεραπευτικός αλγόριθμος για την πρώτη γραμμή θεραπείας αποτυπώνεται ως ακολούθως σύμφωνα με τους οκτώ Ειδικούς (**Εικόνα 10**).



**Εικόνα 10:** Ο θεραπευτικός αλγόριθμος για την 1η γραμμή θεραπείας της ΧΛΛ την τρέχουσα περίοδο

Σημειώνεται ότι η συγκεκριμένη απεικόνιση αντικατοπτρίζει την τάση της τρέχουσας περιόδου στην Ελλάδα, σύμφωνα με τους Ειδικούς που συμμετείχαν στην έρευνα και δεν αποτελεί επίσημη οδηγία.

#### Διαχείριση υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής ΧΛΛ

Οι συμμετέχοντες κλινικοί Αιματολόγοι κατέδειξαν ότι παρόλο που η έλευση της χημειο-ανοσοθεραπείας και των νέων παραγόντων συνοδεύτηκε από βελτιωμένες εκβάσεις, η ΧΛΛ παραμένει ανίατη και επομένως μετά τη χορήγηση θεραπείας όλοι οι ασθενείς θα υποτροπιάσουν τελικά (αν και ορισμένοι θα καταλήξουν από άλλα αίτια ενόσω βρίσκονται σε ύφεση).

Φαίνεται να διαμορφώνεται ως αποδεκτό πρότυπο θεραπείας η χορήγηση των αναστολέων του υποδοχέα BCR (ibrutinib, idelalisib) με 80% μερίδιο συνταγογράφησης, λόγω των

πρόσφατων δεδομένων από τις κλινικές δοκιμές και της εμπειρίας που έχει με σαφήνεια στοιχειοθετήσει την υπεροχή τους.

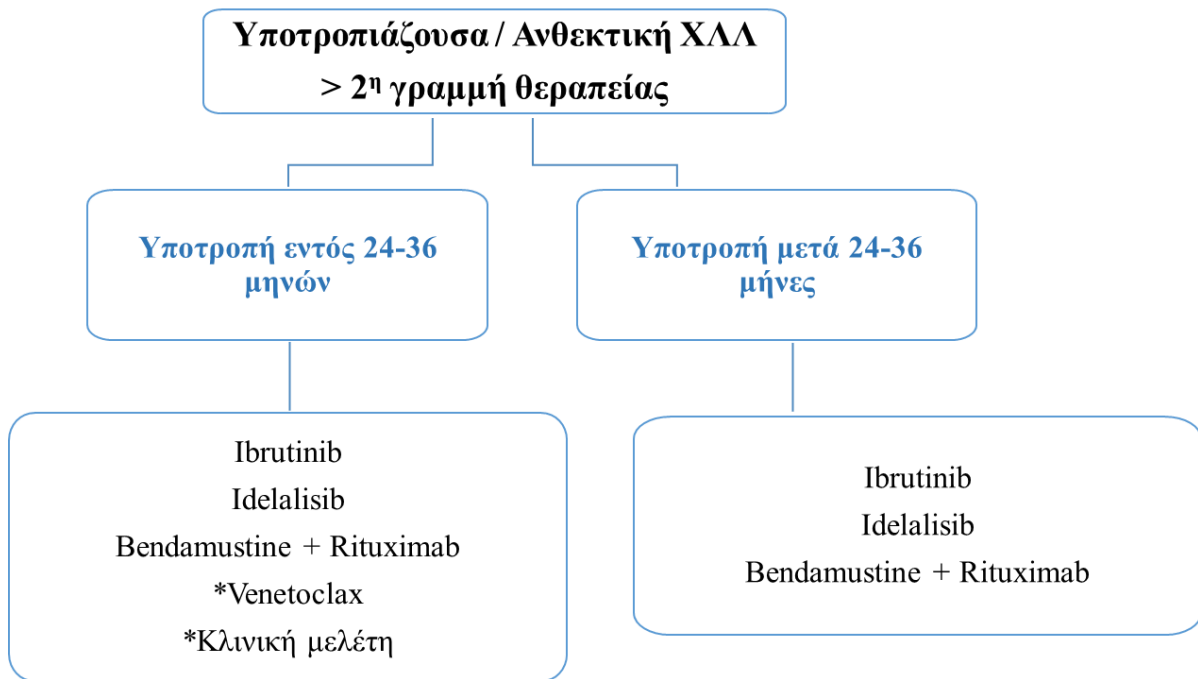
Η επιλογή θεραπείας κατά την υποτροπή εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ποιότητα και τη διάρκεια της ανταπόκρισης στην προηγούμενη θεραπεία. Άλλοι παράγοντες είναι η ηλικία, η κατάσταση απόδοσης, το αν ο ασθενής έχει αναπτύξει del(17p) και το αν θεωρείται ενδεδειγμένη η επιθετική ή ανακουφιστική προσέγγιση.

Ομάδα υψηλού κινδύνου αποτελούν οι ασθενείς που υποτροπίασαν εντός 36 μηνών (ορίζεται ως υποτροπή) ή υποτροπή εντός 12 μηνών (που ορίζεται ως ανθεκτική) ή οι ασθενείς με del(17p)/TP53 επί υποτροπής. Επιγραμματικά, για αυτές τις ομάδες υψηλού κινδύνου εξακολουθεί να υπάρχει μεγάλο θεραπευτικό κενό και οι νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις οφείλουν να υιοθετηθούν και γι' αυτό αρχίζουν να κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος. Η ενσωμάτωση των στοχευμένων θεραπειών στην κλινική πρακτική έχουν οδηγήσει στην ακόλουθη σειρά προτίμησης βάσει και της εκτίμησης για τα μερίδια αγοράς για το έτος 2017 (**Πίνακας 3**):

- Ibrutinib
- Idelalisib
- Bendamustine + Rituximab
- Venetoclax

Ασθενείς που υποτροπιάζουν ή δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στους αναστολείς της κινάσης (ibrutinib, idelalisib) θα πρέπει να αντιμετωπιστούν σε μεταγενέστερες υποτροπές με BCL2 ανταγωνιστή (venetoclax), ο οποίος πολύ πρόσφατα έγινε διαθέσιμος και στην Ελλάδα. Επιπρόσθετα, η επιλογή ένταξης των ασθενών σε κλινική δοκιμή θα πρέπει να εξετάζεται.

Ο «σύγχρονος» θεραπευτικός αλγόριθμος και το πρότυπο της περίθαλψης για την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ αποτυπώνεται ως ακολούθως σύμφωνα με την ομάδα εμπειρογνομόνων (**Εικόνα 11**).



**Εικόνα 11:** Ο θεραπευτικός αλγόριθμος για την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική της ΧΛΛ την τρέχουσα περίοδο

Υπογραμμίζεται ότι η συγκεκριμένη απεικόνιση αντικατοπτρίζει την τάση της τρέχουσας περιόδου στην Ελλάδα και αφορά στις εκτιμήσεις - προτιμήσεις των Ειδικών Αιματολόγων που συμμετείχαν στην έρευνα και δεν μπορεί να ληφθεί ως επίσημη οδηγία.



### **5.1.3.3 Εκτίμηση των Ελλήνων αιματολόγων για την επίδραση των στοχευμένων θεραπειών στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΛΛ**

Αποτέλεσε κοινή διαπίστωση όλων των συμμετεχόντων στην έρευνα ότι τα κλινικά επακόλουθα της ΧΛΛ μπορεί να έχουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις για τους ασθενείς και την ποιότητα ζωής τους (QoL) ως αποτέλεσμα:

- των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο (όπως κόπωση, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, και αναιμία),
- των ΑΕς που σχετίζονται με τη θεραπεία
- των ψυχολογικών και κοινωνικοοικονομικών επιπτώσεων
- του περιορισμού της λειτουργικότητας των ατόμων που ζουν με τη νόσο.

Η συναισθηματική ευημερία των ασθενών με ΧΛΛ αναφέρθηκε ότι είναι σημαντικά χαμηλότερη από εκείνη του γενικού πληθυσμού, καθώς η ΧΛΛ είναι μια ασθένεια χρόνια, η οποία ωστόσο είναι απειλητική για τη ζωή, λόγω της ανάπτυξης κυτταροπενιών και της μειωμένης παραγωγής κανονικών ανοσοσφαιρινών. Καταγράφηκε επιπροσθέτως ότι επηρεάζεται περισσότερο η ποιότητα ζωής των ασθενών που είναι μεγαλύτεροι από 70 ετών, οι οποίοι έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς, εξαιτίας των συνοδών παθολογικών προβλημάτων. Τέλος ένας επιπλέον παράγοντας που φαίνεται να επηρεάζει την QoL είναι η ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία ή που προοδεύει η νόσος τους σημειώθηκε ότι έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής από όσους ανταποκρίνονται στην αγωγή

Εάν και κατά τη διάρκεια της έρευνας διαπιστώθηκε ότι οι Ειδικοί δεν χρησιμοποιούν στην καθημερινή τους ιατρική πράξη ερωτηματολόγια (λόγου χάρη το EORTC QLQ-C30, το Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ή το Impact of Cancer Scale (IOC)), μετέφεραν την κλινική τους εμπειρία, υπογραμμίζοντας την σαφή θετική επίδραση των στοχευμένων θεραπειών στην ποιότητα ζωής των υπό θεραπεία ασθενών.

Τα μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης, ο βελτιωμένος χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου, η αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο (λιγότερες λοιμώξεις, υποχώρηση αναιμίας κ.α.) και το ηπιότερο προφίλ

ανεπιθύμητων ενεργειών των νέων παραγόντων σε σχέση με την ανοσο-χημειοθεραπεία αναγνωρίστηκε ότι δρουν καταλυτικά ώστε οι ασθενείς να είναι και να αισθάνονται καλύτερα.

Ωστόσο, όλοι τους κατέδειξαν ότι περισσότερες μελέτες χρειάζονται για να αποσαφηνιστεί ο αντίκτυπος της θεραπείας της ΧΛΛ στην QoL και την ευημερία των ασθενών, καθώς δεν υπάρχουν πολλά βιβλιογραφικά δεδομένα και οι ίδιοι δεν συνηθίζουν στην κλινική τους ρουτίνα να την αξιολογούν με ακρίβεια αλλά μόνο εμπειρικά.

### Η επίδραση της διαφύλαξης της ποιότητας ζωής στη θεραπευτική απόφαση

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η διατύπωση όλων των Εμπειρογνομώνων ήταν κοινή. Ιδανικά η θεραπεία της ΧΛΛ πρέπει να είναι τεκμηριωμένη (evidence based medicine), αξιολογώντας εξίσου όλες τις παραμέτρους, αποτελεσματικότητα – ασφάλεια – ποιότητα ζωής. Ωστόσο, στην πράξη οι περισσότερες αποφάσεις για τη θεραπεία εξαρτώνται από ένα συνδυασμό παραγόντων, όπως τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες, τις παραδόσεις στο νοσοκομείο, την προσωπική εμπειρία, τους οικονομικούς περιορισμούς του νοσοκομείου, «ξεχνώντας» ως δευτερεύουσας σημασίας την ποιότητα ζωής τους ασθενούς. Όταν η θεραπεία επιλέγεται με στόχο ακόμα και την ‘ίαση’, τονίστηκε ότι είναι σημαντικό να δίνεται έμφαση και ιδιαίτερη προσοχή στις πιθανές μακροπρόθεσμες παρενέργειες, ενώ και η παρηγορητική θεραπεία θα πρέπει επίσης να έχει ήπιο προφίλ τοξικότητας, καθώς επιδρούν εξίσου στην ποιότητα ζωής των θεραπευμένων.

Η ανάπτυξη και η χρήση γρήγορων εργαλείων μέτρησης HRQoL είναι ευπρόσδεκτη και θα χρησιμοποιηθούν όλο και περισσότερο στην κλινική πρακτική, καθώς η επίδραση των θεραπευτικών επιλογών στην ποιότητα ζωής του ασθενούς οφείλει να αξιολογείται εξίσου.

### **5.1.4 Αποτύπωση της χρήσης πόρων που συνδέονται με τη διαχείριση των ασθενών με ΧΛΛ - αδρή εκτίμηση των επιπτώσεων στο ελληνικό δημόσιο σύστημα υγείας**

Η αλλαγή της της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΧΛΛ με την εισαγωγή της φαρμακευτικής καινοτομίας στην κλινική πρακτική, συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην αύξηση της δαπάνης, με δεδομένο ότι όλοι οι νέοι παράγοντες έχουν υψηλό κόστος και χορηγούνται αρκετούς μήνες (μέχρι υποτροπής της νόσου έναντι 6 μηνών της χημειοθεραπείας). Στην περίοδο της οικονομικής κρίσης και των περιοριστικών μέτρων, αποτελεί συνηθισμένη πρακτική η μείωση των προϋπολογισμών από τις διοικήσεις των οργανισμών παροχής υπηρεσιών υγείας, για τον έλεγχο των σχετικών δαπανών γι' αυτό και τέθηκε το συγκεκριμένο ερώτημα στους Αιματολόγους της έρευνας.

#### **5.1.4.1 Εκτίμηση κόστους των νεότερων παραγόντων στην αντιμετώπιση της ΧΛΛ**

Από την έρευνα διαπιστώθηκε ότι το φαινόμενο αυτό είναι πιο έντονο στον δημόσιο τομέα σε σύγκριση με τον ιδιωτικό, καθώς οι αιματολόγοι που εργάζονται στο Ε.Σ.Υ. και τα πανεπιστημιακά νοσοκομεία, επηρεάζονται περισσότερο στη συνταγογράφηση των φαρμάκων, από τις οικονομικούς περιορισμούς της διοίκησης. Ωστόσο καταγράφηκε ξεκάθαρα από όλους ότι προτεραιότητά τους είναι η σύγχρονη και επιστημονική παροχή θεραπείας (evidence based medicine) στους ασθενείς τους, φροντίζοντας να γίνεται εξατομίκευση ανά περιστατικό με σκοπό την παράλληλη αποφυγή του υπέρογκου και συχνά ανώφελου κόστους άστοχων και αδόκιμων θεραπευτικών χειρισμών.

Το κόστος και η δυνατότητα αποζημίωσης πάντα συνεκτιμάται (στην πράξη όλα τα σκευάσματα για την ΧΛΛ αποζημιώνονται από τον ΕΟΠΥΥ) και δεν είναι λίγες οι φορές που εγείρονται ακόμα και ηθικά διλήμματα, ωστόσο προέχει η ασφαλή και ισότιμη πρόσβασή των ασθενών στα νεότερα στοχευμένα φάρμακα. Τονίστηκε ιδιαίτερος το γεγονός ότι πολλά νέα φάρμακα κυκλοφορούν στην Ελλάδα, μέχρι να λάβουν έγκριση αποζημίωσης, μέσω Προγραμμάτων Πρώιμης Πρόσβασης κατόπιν αδείας του ΕΟΦ με το

κόστος να το αναλαμβάνει η αντίστοιχη φαρμακευτική. Αυτό συνέβη τόσο με το ibrutinib όσο και με το idelalisib και το venetoclax.

Στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 4**) αναγράφονται οι τιμές όλων των σκευασμάτων ανά συσκευασία και το αντίστοιχο κόστος ανά χάπι ή συγκέντρωση φιαλιδίου (mg/ml) ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή, που διατίθενται στην ελληνική φαρμακευτική αγορά. Τα κόστη είναι υπολογισμένα βάσει των τιμών που ανακτήθηκαν από το αναθεωρημένο δελτίο τιμών, το οποίο εκδόθηκε από το Υπουργείο Υγείας το 2<sup>ο</sup> δεκαπενθήμερο του Δεκεμβρίου 2017 (<http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/5180-iaquo-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-noembriou-2017>). Να ληφθεί υπόψη ότι από τις ακόλουθες τιμές παραγωγού, η νοσοκομειακή τιμή είναι 8,74% κάτω, ενώ η τιμή αποζημίωσης του ΕΟΠΥΥ συμπεριλαμβάνει μια επιπλέον υποχρεωτική έκπτωση της τάξης του 5%.

Σκεύασμα	Τιμή ανά συσκευασία (€)	Συγκέντρωση/Περιεκτικότητα (ανά φιαλίδιο ή χάπι)	Περιεκτικότητα Συσκευασίας	Κόστος ανά χάπι ή mg/ml (€)	Οδός χορήγησης
<b>Ibrutinib</b>	5281,53	140 mg	90 tab	58,68	Oral
<b>Bendamustine</b>	35,23	2,5 mg/mL	10 mL	14,09	IV
<b>Chlorambucil</b>	64,34	2 mg	25 tab	2,57	Oral
<b>Cyclophosphamide</b>	4,86	500 mg/vial	1 vial	0,01	IV
<b>Fludarabine (oral)</b>	234,33	10 mg	20 tab	11,71	Oral
<b>Idelalisib</b>	3552,58	150 mg	60 tab	59,21	Oral
<b>Obinutuzumab</b>	3147,93	1000 mg/vial	1 vial	3,15	IV
<b>Ofatumumab</b>	611,67	20 mg/mL	15 mL	30,58	IV
<b>Rituximab</b>	410,93	10 mg/mL	20 mL	41,09	IV
<b>Fludarabine (IV)</b>	13,66	25 mg/mL	2 mL	0,55	IV
<b>Venetoclax</b>	5830,32	100 mg	112 tab	52,06	Oral
<b>Venetoclax</b>	728,79	100 mg	14 tab	52,06	Oral
<b>Venetoclax</b>	364,39	100 mg	7 tab	52,06	Oral
<b>Venetoclax</b>	72,88	10 mg	14 tab	5,26	Oral
<b>Venetoclax</b>	182,2	50 mg	7 tab	26,03	Oral

**Πίνακας 4:** Κόστος σκευασμάτων ανά συσκευασία και ανά χάπι ή συγκέντρωση φιαλιδίου mg/ml, βάσει των τιμών παραγωγού.

Στη συνέχεια για να μπορεί να γίνει σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών σκευασμάτων και των συνδυασμών τους, υπολογίστηκε το κόστος για το πρώτο έτος της θεραπείας στο στάδιο της συγκεκριμένης ασθένειας που απαιτείται φαρμακευτική αγωγή δηλ. όταν οι ασθενείς έχουν πλέον συμπτωματική νόσο (ανεξαρτήτου γραμμής θεραπείας) (**Πίνακας 5**).

Σχήμα θεραπευτικής αγωγής	Κόστος αγωγής για τον 1ο χρόνο (€)
<b>Bendamustine</b>	3212,98
<b>Bendamustine + Rituximab (BR)</b>	13969,88
<b>Chlorambucil</b>	1544,16
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>	25955,52
<b>Chlorambucil + Ofatumumab</b>	27903,08
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>	11867,19
<b>FCR</b>	11411,00
<b>FCR lite</b>	14340,68
<b>Ibrutinib</b>	68848,52
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	58180,91
<b>Venetoclax</b>	71312,31

**Πίνακας 5:** Κόστος θεραπευτικών σχημάτων για το 1<sup>ο</sup> έτος θεραπείας, σύμφωνα με το εγκεκριμένο σχήμα χορήγησής τους.

Σημειώνεται ότι ο υπολογισμός του κόστους ανά σχήμα θεραπευτικής αγωγής πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την εγκεκριμένη δοσολογία, γεγονός που σημαίνει ότι λόγω χάρη για το Venetoclax ελήφθη υπόψη η αρχική τιτλοποίηση που συστήνεται για τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες και για το FCR και FCR lite υπολογίστηκαν μόνο έξι (6) κύκλοι θεραπείας έναντι της συνεχούς χορήγησης του Ibrutinib.

Κατά αυτό τον τρόπο, επιχειρώντας τη σύγκριση μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, διαπιστώνει κανείς εύκολα ότι:

- οι συνδυασμοί είναι πιο ακριβοί από τη μονοθεραπεία, με εξαίρεση τη μονοθεραπεία με ibrutinib ή venetoclax

- μεταξύ των συνδυασμών της χημειο-ανοσοθεραπείας, αυτοί που εμπεριέχουν τα νεότερα μονοκλωνικά (Obinutuzumab, Ofatumumab) είναι πιο δαπανηροί από τους πιο συμβατικούς συνδυασμούς BR, FCR, FCR lite
- οι νεότερες στοχευμένες θεραπείες ibrutinib, idelalisib και venetoclax ανεβάζουν σημαντικά το κόστος, φτάνοντας για ένα έτος στα 68848,52€, 58180,91€ (συμπεριλαμβανομένου του κόστους του Rituximab, βάσει ένδειξης) και 71312,31€ αντίστοιχα.

### 1<sup>η</sup> Γραμμή Θεραπείας

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα που ανέφεραν οι εμπειρογνώμονες για την ποσόστωση συνταγογράφησης των αντίστοιχων σχημάτων και το γεγονός ότι από τις 400 νέες περιπτώσεις με ΧΛΛ κάθε χρόνο το 20% αυτών (80 ασθενείς) διαγιγνώσκεται εξ αρχής με συμπτωματική νόσο και χρήζει θεραπείας, επιχειρήθηκε να προσεγγιστεί το κόστος τους. Στους επόμενους δύο πίνακες, **Πίνακας 6** και **Πίνακας 7**, αναφέρονται τα κόστη των θεραπευτικών σχημάτων για το 1ο έτος θεραπείας, σύμφωνα πάντα με τα εγκεκριμένα σχήματα χορήγησής τους για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις και για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις, αντίστοιχα. Σημειώνεται ότι η διαστρωμάτωση μεταξύ αυτών των δύο υποομάδων των πρωτοθεραπευόμενων είναι 85% χωρίς και 15% με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις. Δηλαδή από τους 80 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που θα ξεκινήσουν άμεσα θεραπεία, οι 12 εμπίπτουν στην ομάδα με τις μεταλλάξεις, συνεπώς έχουν πιο επιθετική νόσο και φτωχότερη πρόγνωση.

Στο σημείο αυτό, πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η εκτίμηση του κόστους πραγματοποιήθηκε αυστηρά και μόνο βάσει του αριθμού των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με συμπτωματική νόσο, χωρίς να συνυπολογιστεί ο ετήσιος ρυθμός μετάβασης από ασυμπτωματική νόσο σε συμπτωματική (και κατά συνέπεια το ποσοστό των υποψήφιων ασθενών για θεραπεία 1ης γραμμής) το οποίο αντικατοπτρίζει το 7% του πληθυσμού των ήδη διαγνωσθέντων ασυμπτωματικών. Αυτό θα απαιτούσε ένα πιο πολύπλοκο μοντέλο υπολογισμού και περισσότερα δεδομένα διαστρωμάτωσης και επιδημιολογίας, τα οποία δεν είχαν ζητηθεί εξ αρχής.

Μελετώντας τον **Πίνακα 6** και σύμφωνα με την παραπάνω παραδοχή, διαπιστώνεται ότι το συνολικό κόστος για το 1<sup>ο</sup> έτος στην 1<sup>η</sup> γραμμή θεραπείας των ασθενών χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις εκτιμάται στα 1274811,07€, με το 26% να προέρχεται από τη χορήγηση των νέων στοχευμένων θεραπειών οι οποίες αποτελούν μόλις το 8% της συνταγογραφίας.

Πρώτη γραμμή χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών	Κόστος για το 1ο έτος (μόνο φαρμακευτική δαπάνη θεραπείας ΧΛΛ)
<b>Bendamustine</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>BR (Bendamustine + Rituximab)</b>	20	<b>14</b>	<b>195578,32</b>
<b>Chlorambucil</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Chlorambucil + Obinutuzumab</b>	5	<b>3</b>	<b>77866,56</b>
<b>Chlorambucil + Ofatumumab</b>	12	<b>8</b>	<b>223224,64</b>
<b>Chlorambucil + Rituximab</b>	35	<b>24</b>	<b>284812,56</b>
<b>FCR lite (Fludarabine oral + Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>FCR (Fludarabine IV + Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	20	<b>14</b>	<b>159754,00</b>
<b>Ibrutinib</b>	6	<b>4</b>	<b>275394,08</b>
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	2	<b>1</b>	<b>58180,91</b>
<b>Σύνολο</b>	100%	68	<b>1274811,07</b>

**Πίνακας 6:** Κόστος θεραπευτικών σχημάτων για το 1<sup>ο</sup> έτος θεραπείας, σύμφωνα με το εγκεκριμένο σχήμα χορήγησής τους για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς **χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις**.

Ανάλογα, η συμβατική χημειο-ανοσοθεραπεία (FCR, Chlorambucil + Rituximab και BR) που εξακολουθεί να θεωρείται η θεραπεία επιλογής για το 75% της συγκεκριμένης υπο-ομάδας ασθενών, αντιστοιχεί στο 50% της συνολικής δαπάνης.

Αναφορικά με τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις, το αντίστοιχο συνολικό κόστος για το 1<sup>ο</sup> έτος της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης αγγίζει τα 666331,79€, με τις νέες θεραπείες (ibrutinib και Idelalisib + Rituximab) να απορροφούν το 91% αυτού, αντιπροσωπεύοντας το 70% της συνταγογραφικής πίτας.

Πρώτη γραμμή με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών	Κόστος για το 1ο έτος (μόνο φαρμακευτική δαπάνη θεραπείας ΧΛΛ)
<b>Ibrutinib</b>	65	<b>8</b>	<b>550788,16</b>
<b>Bendamustine</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>BR (Bendamustine + Rituximab)</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	5	<b>1</b>	<b>58180,91</b>
<b>FCR lite (Fludarabine oral +Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	30	<b>4</b>	<b>57362,72</b>
<b>Ofatumumab</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Σύνολο</b>	100%	13	<b>666331,79</b>

**Πίνακας 7:** Κόστος θεραπευτικών σχημάτων για το 1<sup>ο</sup> έτος θεραπείας, σύμφωνα με το εγκεκριμένο σχήμα χορήγησής τους για τους πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις.

Αξιολογώντας περαιτέρω τα συγκεκριμένα ευρήματα, αυτό που αναδεικνύεται ως κύριο ζήτημα, με τάση τα επόμενα χρόνια να εξελιχθεί σε μείζον οικονομικό πρόβλημα, είναι η βαθμιαία αύξηση του ποσοστού χορήγησης των στοχευμένων θεραπειών σε όλο το φάσμα των ασθενών που χρήζουν 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπεία. Διαφαίνεται ότι οι συγκεκριμένες θεραπείες θα καθιερωθούν σύντομα ως θεραπείες εκλογής κάνοντας το παραπάνω σενάριο πολύ γρήγορα πραγματικότητα, εάν λάβει κανείς κατά νου ότι το ibrutinib έχει ήδη την έγκριση, το venetoclax πολύ σύντομα θα την αποκτήσει επίσης χάρις στα ενθαρρυντικά



αποτελέσματα των κλινικών μελετών του και παράλληλα συνοδεύονται από ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας που επιτρέπει στην πλειοψηφία των ασθενών να λάβει την αγωγή χωρίς τροποποιήσεις.

### Υποτροπιάζουσα/Ανθεκτική νόσος

Τα οικονομικά μεγέθη αυξάνονται ακόμα περισσότερο στη διαχείριση των ασθενών που η νόσος τους εξελίσσεται και απαιτείται εκ νέου θεραπεία μετά από μια περίοδο ύφεσης. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων για την τρέχουσα περίοδο προσδιόρισε το πλήθος των ασθενών που λαμβάνουν 2<sup>η</sup> ή και μεταγενέστερη γραμμή θεραπείας σε 900 άτομα.

Ακολουθώντας την ίδια προσέγγιση, επιχειρήθηκε να εκτιμηθεί το αντίστοιχο κόστος για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο, σύμφωνα με τη συχνότητα συνταγογράφησης των διαφόρων θεραπευτικών επιλογών και τα εγκεκριμένα σχήματα χορήγησής τους. Στον επόμενο πίνακα, **Πίνακας 8**, αναφέρονται τα κόστη των θεραπευτικών σχημάτων για το 1ο έτος θεραπείας με την παραδοχή της 12μηνιαίας αγωγής.

Είναι γνωστό ότι εξελισσόμενης της νόσου και αυξανόμενης της ηλικίας των ασθενών, όσο αθροίζονται οι γραμμές θεραπείας, τόσο οι ασθενείς δυσκολεύονται να ολοκληρώσουν τους κύκλους θεραπείας και πολύ συχνά τροποποιούν τη δοσολογία ή και διακόπτουν την αγωγή πριν την ολοκλήρωση της, λόγω συννοσηρότητας ή εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο ακριβής προσδιορισμός του κόστους θα απαιτούσε την ποσοστιαία διαστρωμάτωση των ασθενών ανά γραμμή θεραπείας και τη διάμεση διάρκεια θεραπείας. Ωστόσο αυτά τα δεδομένα δεν βρέθηκαν στην βιβλιογραφία και δεν τέθηκαν τα αντίστοιχα ερωτήματα στην ομάδα των Εμπειρογνομόνων.

Κατά συνέπεια τα κόστη στον ακόλουθο πίνακα είναι υπερεκτιμημένα. Εντούτοις, καταγράφουν την έντονη τάση να επιλέγεται για στην πλειοψηφία των ασθενών (70% των περιστατικών) η θεραπεία με τους στοχευμένους παράγοντες, με αποτέλεσμα το 91% της συνολικής δαπάνης να αφορά το κόστος αυτών των παραγόντων. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχει αποτυπωθεί το μερίδιο του venetoclax του οποίου το κόστος του 1<sup>ου</sup>

έτους ανά ασθενή αγγίζει τα 71312,31€, καθώς το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε Μάιο-

Υποτροπιάζουσα/ Ανθεκτική νόσος	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Εκτιμώμενος αριθμός ασθενών σε θεραπεία >2 <sup>η</sup> γραμμή	Κόστος για ένα έτος (μόνο φαρμακευτική δαπάνη θεραπείας ΧΛΛ)
<b>Ibrutinib</b>	40	<b>360</b>	<b>24785467,20</b>
<b>Bendamustine</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>BR (Bendamustine + Rituximab)</b>	20	<b>180</b>	<b>2514578,40</b>
<b>Idelalisib + Rituximab</b>	30	<b>270</b>	<b>15708845,70</b>
<b>FCR lite (Fludarabine oral + Cyclophosphamide + Rituximab)</b>	10	<b>90</b>	<b>1290661,20</b>
<b>Ofatumumab</b>	0	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Σύνολο</b>	100%	<b>900</b>	<b>44299552,50</b>

Ιούνιο του 2017, πριν την κυκλοφορία του σκευάσματος.

**Πίνακας 8:** Κόστος θεραπευτικών σχημάτων για τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο (θεραπεία >2<sup>ης</sup> γραμμής), σύμφωνα με το εγκεκριμένο σχήμα χορήγησής τους (παραδοχή: 12μηνη αγωγή).

Συμπερασματικά, αυτός ο οικονομικός αντίκτυπος θα μπορούσε μακροπρόθεσμα να οδηγήσει σε περιορισμένη πρόσβαση και χαμηλότερη συμμόρφωση στις από του στόματος θεραπείες, και ενδεχομένως να υπονομεύσει την κλινική τους αποτελεσματικότητα.

Δεδομένου του συνεχώς αυξανόμενου αριθμού των ασθενών σε θεραπεία με στοχευμένους παράγοντες, που η χορήγησή τους έχει παρατεταμένη διάρκεια και είναι ανεξαρτήτου γραμμής θεραπείας, μια πιο βιώσιμη διαχείριση αυτών των θεραπειών είναι απαραίτητη.

#### 5.1.4.2 Διαχείριση ανεπιθύμητων ενεργειών και χρήση πόρων

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, με σχεδόν το 70% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών, η ΧΛΛ επηρεάζει δυσανάλογα τον ηλικιωμένο πληθυσμό που συχνά έχει

εξουθενωτικά συνοδά νοσήματα που αυξάνονται περαιτέρω με την πάροδο του χρόνου και την πρόοδο της νόσου. Ουσιαστικά αυτό οδηγεί σε περιορισμένη ανοχή στην ανοσο-χημειοθεραπεία στο στάδιο της υποτροπής, η οποία είναι μη ειδική και άκρως τοξική, οδηγώντας σε αύξηση χρήσης των πόρων υγείας. Είναι αντιληπτό ότι η χρήση των πόρων υγείας σχετίζεται άμεσα με τις δαπάνες:

- Ιατρικές Δαπάνες, οι οποίες αναφέρονται σε αμοιβές γιατρών, έξοδα μεταφοράς ασθενών, έξοδα για διάφορες θεραπείες
- Νοσοκομειακές Δαπάνες που αφορούν έξοδα νοσηλείας, δαπάνες φαρμάκων, δαπάνες παρακλινικών εξετάσεων (FISH, κυτταρομετρία ροής) κ.α
- Φαρμακευτικές Δαπάνες, οι οποίες αφορούν δαπάνες για φάρμακα

Στο συγκεκριμένο τμήμα του ερωτηματολογίου, έγινε μια προσπάθεια αξιολόγησης της σημασίας του προφίλ ασφάλειας των χορηγουμένων συνδυασμών/φαρμάκων στην επιλογή τους, καταγραφής του ποσοστού των ασθενών που εκδηλώνουν ΑΕς, καθώς επίσης και των άμεσων ιατρικών δαπανών που απορρέουν της διαχείρισής τους. Στην παρούσα ανάλυση, ως άμεσες ιατρικές δαπάνες εξετάστηκαν το κόστος των φαρμάκων, των ημερών νοσηλείας, των ιατρικών επισκέψεων και των εργαστηριακών/διαγνωστικών εξετάσεων που απαιτούνται για την αντιμετώπισή τους.

#### Ο ρόλος του προφίλ τοξικότητας στην επιλογή θεραπείας

Οι Ειδικοί, ανέφεραν ότι η χρήση των στοχευμένων θεραπειών ξεκάθαρα οδηγεί σε περιορισμό της χρήσης παρηγορητικής θεραπείας, σε λιγότερες ΑΕς σχετιζόμενες με τη χημειοθεραπεία, και περιορίζει δυνητικά την ανάγκη για την ενδοноσοκομειακή θεραπεία ή την ανάγκη για διαχείριση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΧΛΛ. Οι νεότεροι παράγοντες καθώς είναι από του στόματος χορηγούνται άπαξ ημερησίως, ακίνδυνα και αποτελεσματικά στο σπίτι, αποφεύγοντας τις αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση.

Το προφίλ ΑΕ των νεότερων παραγόντων, όπως το ibrutinib και το idelalisib, επιτρέπει επίσης να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με

συνοδά νοσήματα που σε άλλη περίπτωση θα λειτουργούσαν περιοριστικά ως προς την επιλογή θεραπείας και ανοχή.

Όσον αφορά στην ασφάλεια των φαρμάκων και ειδικότερα τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τα αποτελέσματα της έρευνας ανέδειξαν τη σχέση που υπάρχει μεταξύ της επαγγελματικής εμπειρίας των Αιματολόγων και της επίδρασης του συγκεκριμένου παράγοντα, ως κριτήριο που επηρεάζει τις συνταγογραφικές τους επιλογές. Ουσιαστικά, σαφέστατα και το προφίλ τοξικότητας ενός θεραπευτικού σχήματος παίζει πολύ μεγάλο ρόλο στην επιλογή του ή μη, ωστόσο η εξοικείωση του κλινικού γιατρού με αυτό συνυπολογίζεται. Όσο μεγαλύτερη η κλινική εμπειρία τόσο πιο εύκολα ο θεράπων ιατρός θα το επιλέξει αφού γνωρίζει τι να αναμένει και πως να το διαχειριστεί.

#### **5.1.4.3 Ανεπιθύμητες ενέργειες και κόστος χρήσης των πόρων υγείας**

Βάσει των συμπληρωμένων ερωτηματολογίων, η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων που απαιτούν νοσηλεία για ενδοφλέβια (IV) αντιβιοτικά σε ασθενείς με ΧΛΛ είναι εξαιρετικά υψηλό και προσδιορίστηκε στο 90% των ασθενών με κύρια λοίμωξη εκδήλωσης την πνευμονία. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, η ουδετεροπενία (20% των ασθενών) εξαιτίας της κυτταροτοξικής θεραπείας μπορεί επίσης να συμβάλει στον αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης λόγω εμπύρετου και κατά συνέπεια αυξημένη νοσηρότητα και λήψη μέτρων. Τόσο η εκδήλωση πνευμονίας όσο και η εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε ότι χρειάζονται κατά μέσο όρο περίπου πέντε (5) μέρες νοσηλείας. Τέλος, η αναιμία και λιγότερο η κοιλιακή μαρμαρυγή μπορεί να εγείρουν ζητήματα άμεσης επέμβασης.

Στον ακόλουθο πίνακα (**Πίνακας 9**) αναφέρονται αναλυτικά τα εκτιμώμενα ποσοστά των ασθενών που μπορεί να εκδηλώσουν κάποια από τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία, καθώς και η μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες).

Το κόστος της νοσηλείας που επίσης συμπεριλαμβάνεται, υπολογίστηκε σύμφωνα με τα Κλειστά Ενοποιημένα Νοσήλια (ΚΕΝ) που είναι σε ισχύ από 1-3-2012. Βάσει της σχετικής λίστας, για τον κωδικό Σ21Α με περιγραφή *Λέμφωμα και μη-οξεία λευχαιμία, ημερήσια νοσηλεία*, το κόστος καθορίζεται στα 200€.

Στους επόμενους πίνακες, **Πίνακας 10, Πίνακας 11, Πίνακας 12 και Πίνακας 13**, καταγράφονται οι κλινικές παρεμβάσεις που απαιτούνται (φαρμακευτική αγωγή, εξετάσεις και ιατρικές επισκέψεις) για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένου του εκτιμώμενου κόστους τους.

Σημειώνεται ότι για τον προσδιορισμό των δαπανών χρησιμοποιήθηκε το κρατικό τιμολόγιο διαγνωστικών εξετάσεων (ΦΕΚ Β 2816/2015 και ΦΕΚ 3458/Β'/26-10-2016), λαμβάνοντας υπόψη την τιμή αποζημίωσης ΕΟΠΥΥ. Αναφορικά με τις ιατρικές επισκέψεις, έγινε η παραδοχή ότι ο ασθενής απευθύνεται σε ιδιώτη ιατρό, οπότε ο υπολογισμός έγινε βάσει του «άτυπου τιμοκατάλογου» για τις εκτός πλαφόν επισκέψεις ο οποίος εξαρτάται από τις υπηρεσίες (συνταγή φαρμάκων και παραπεμπτικό διαγνωστικών εξετάσεων: 20 ευρώ ή και περισσότερο). Θεωρητικά το κόστος για επίσκεψη σε Νοσοκομειακό Αιματολόγο λογίζεται ως μηδενικό. Τέλος, τα κόστη ανά μονάδα σκευάσματος έχουν ανακτηθεί από επίσημα δημοσιευμένες πηγές. Ως κύρια πηγή χρησιμοποιήθηκε ο Οδηγός Φαρμάκων Γαληνός <https://www.galinos.gr/> και η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις νοσοκομειακές τους τιμές τους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Περιβάλλον νοσηλείας		Συνολικό Κόστος απαιτούμενης νοσηλείας
	% Ασθενών	Μέση διάρκεια παραμονής (ημέρες)	
Αντίδρασεις σχετιζόμενες με την έγχυση	0%	0	0€
Ουδετεροπενία/κοκκιοκυτταροπενία	1%	2	400€
Εμπύρετη ουδετεροπενία	15%	5	1000€
Αναιμία	10%	2	400€
Θρομβοπενία	3-5%	3	600€
Λοίμωξη (κυρίως πνευμονία))	70%	5	1000€
Κόπωση	0%	0	0€
Υπέρταση	0%	0	0€
Κολπική μαρμαρυγή	7%	3	600€

**Πίνακας 9:** Ποσοστό ασθενών που εκδηλώνει τις συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία, μέση διάρκεια νοσηλείας (ημέρες) και κόστος

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Χρήση πόρων		Απαιτούμενη Δαπάνη
	Φαρμακευτική αγωγή		Κόστος (€)
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Δραστική ουσία	Δοσολογικό σχήμα	
	Filgrastim	30mcg/day x 5 days	389,05
	Amikacin	500 mg/day x 1 day	2,95
	Tazocin	4,5g/day x 4 days	58,05
	Παρακολούθηση		
	Εργαστηριακές εξετάσεις	Αριθμός εξετάσεων	
	CBC (γενική εξέταση αίματος)	4	6,76
	CRP (C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη)	4	16,48
	Διαγνωστικές εξετάσεις	Αριθμός εξετάσεων	
	Εξέταση επιπέδων Κρεατινίνης και SGOT-SGPT	4	19,13
Αιμοκαλλιέργεια	3	39,96	
Ιατρικές επισκέψεις	Αριθμός επισκέψεων		
Αιματολόγο	2	40,00	
<b>ΣΥΝΟΛΟ Δαπανών διαχείρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας</b>			<b>572,83</b>

Πίνακας 10: Διαχείριση εμπύρετης ουδετεροπενίας

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Χρήση πόρων	Απαιτούμενη Δαπάνη	
	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	<b>Κόστος (€)</b>	
	Δραστική ουσία	Δοσολογικό σχήμα	
	Levofloxacin	500 mg x 7 days	
		12,25	
	<b>Παρακολούθηση</b>		
	Εργαστηριακές εξετάσεις	Αριθμός εξετάσεων	
Λοίμωξη (Πνευμονία)	CBC (γενική εξέταση αίματος)	4	
			6,76
	CRP (C Αντιδρώσα Πρωτεΐνη)	4	
			16,48
	Διαγνωστικές εξετάσεις	Αριθμός εξετάσεων	
	Εξέταση επιπέδων Κρεατινίνης και SGOT-SGPT	4	
			19,13
Αιμοκαλλιέργεια	3		
		39,96	
	Ιατρικές επισκέψεις	Αριθμός επισκέψεων	
	Αιματολόγο	2	
			40,00
<b>ΣΥΝΟΛΟ Δαπανών διαχείρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας</b>		<b>134,58</b>	

Πίνακας 11: Διαχείριση Πνευμονίας

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Χρήση πόρων	Απαιτούμενη Δαπάνη
	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	<b>Κόστος (€)</b>
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	Erythropoietin	40000IU/week x 4 weeks
		959,66
	<b>Παρακολούθηση</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
<b>Αναιμία</b>	CBC (γενική εξέταση αίματος)	2
	Φερριτίνη ορού	1
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	Εξέταση επιπέδων B12	1
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>
	Αιματολόγο	1
<b>ΣΥΝΟΛΟ Δαπανών διαχείρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας</b>		<b>1001,32</b>

Πίνακας 12: Διαχείριση αναιμίας



<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	<b>Απαιτούμενη Δαπάνη</b>
	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	<b>Κόστος (€)</b>
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	Digoxin ή Amiodarone	1 x 10 days 1,42 ή 3,00
	<b>Παρακολούθηση</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
<b>Κολπική μαρμαρυγή</b>	ECG (Ηλεκτροκαρδιογράφημα)	3 12,15
	Εξετάσεις επιπέδων K, Na, Cr	3 9,48
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	Υπερηχογράφημα καρδιάς	1 14,23
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>
Αιματολόγο ΚΑΙ Καρδιολόγο	4 80,00	
<b>ΣΥΝΟΛΟ Δαπανών διαχείρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας</b>		<b>117,28 ή 118,86</b>

**Πίνακας 13:** Διαχείριση κολπικής μαρμαρυγής

Επιχειρώντας να προσεγγιστεί το συνολικό κόστος των άμεσων ιατρικών δαπανών συμπεριλαμβανομένης της απαιτούμενης νοσηλείας, τα συγκεντρωτικά κόστη διαμορφώνονται ως ακολούθως (Πίνακας 14):

<b>Ανεπιθύμητη Ενέργεια</b>	<b>Σύνολο Άμεσων Ιατρικών Δαπανών διαχείρισης της ΑΕ (€)</b>
Εμπύρετη ουδετεροπενία	1572,83
Λοίμωξη (Πνευμονία)	1134,58
Αναιμία	1401,32
Κολπική μαρμαρυγή	717,28 ή 718,86

**Πίνακας 14:** *Ανεπιθύμητες ενέργειες και χρήση των πόρων υγείας-σύνολο άμεσων ιατρικών δαπανών διαχείρισης της ανεπιθύμητης ενέργειας (€) (κόστος φαρμάκων, ημερών νοσηλείας, ιατρικών επισκέψεων και εργαστηριακών/διαγνωστικών εξετάσεων)*

Διαπιστώνεται ευκολά ότι κάθε μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως και ήταν αναμενόμενο, αυξάνει το άμεσο κόστος της συνολικής θεραπευτικής αντιμετώπισης του ασθενούς, με την εμπύρετη ουδετεροπενία και την πνευμονία να φέρουν το μεγαλύτερο φορτίο συνυπολογίζοντας και τις περισσότερες ημέρες περίθαλψης που απαιτούν.

Επιπροσθέτως, οι Ειδικοί σημείωσαν ότι οι αναφερόμενοι τρόποι διαχείρισης αφορούν στη συνήθη πρακτική, ωστόσο οι παρεμβάσεις μπορεί να διαφοροποιηθούν από κλινικό ιατρό σε κλινικό ιατρό και είναι πάντα σε συνάρτηση με τον ασθενή που διαχειρίζονται. Τέλος, καθώς ενέχεται πάντα η περίπτωση ο ασθενής να εκδηλώσει κάποιου άλλου είδους ανεπιθύμητη ενέργεια (πχ Υπέρταση), συνίσταται ο τακτικός έλεγχος, η συχνή επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό και η λεπτομερής διερεύνηση συμπτωμάτων τα οποία εάν εντοπιστούν έγκαιρα μπορεί να αποτρέψουν την εκδήλωση της και κατά συνέπεια να αποφευχθούν επιπρόσθετες δαπάνες.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

### 6.1 Συζήτηση

Είναι κοινώς αποδεκτό ότι τα τελευταία χρόνια η θεραπεία για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) υφίσταται ένα σημαντικό μετασχηματισμό. Ωστόσο, η εξέλιξη στην καλύτερη γνώση της βιολογίας της νόσου και η εισαγωγή των νέων στοχευμένων παραγόντων, πρόσφερε μεν λύσεις στους ασθενείς, αλλά δημιούργησε παράλληλα καινούργια αναπάντητα ερωτήματα στην κλινική πρακτική.

Σήμερα πλέον η πρώτη πρόκληση είναι να εφαρμοστούν οι αρχές της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με τις διαφορετικές στοχευμένες θεραπείες, ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο θεραπευτικό όφελος για τον ασθενή με τη λιγότερη δυνατή τοξικότητα. Αυτή η προσέγγιση δεν είναι πιθανό να αλλάξει αμέσως το πρότυπο φροντίδας της ΧΛΛ, ωστόσο, δημιουργεί έντονο προβληματισμό σχετικά με τη βέλτιστη στρατηγική για την ενσωμάτωση νέων παραγόντων για τη θεραπεία των ΧΛΛ. Δεδομένου του αυξανόμενου αριθμού των ασθενών που έχουν πρόσβαση στις θεραπείες και της παρατεταμένης διάρκειας των νεότερων θεραπειών, η αναζήτηση μιας πιο οικονομικά βιώσιμης διαχείριση της νόσου αποτελεί τη δεύτερη και πιο δύσκολη πρόκληση.

Τα αποτελέσματα της εκτεταμένης βιβλιογραφικής έρευνας έδειξαν ότι οι κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις της νόσου είναι πολλές και βαθιές. Η διάγνωση της ΧΛΛ μπορεί να έχει βαθιές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών τόσο εξαιτίας των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου όσο και εξαιτίας των τοξικών επιδράσεων της θεραπείας. Αντίστοιχα σημαντικές είναι οι συναισθηματικές και κοινωνικές συνέπειες, καθώς το άτομο και οι οικείοι θα πρέπει να λειτουργούν υπό το καθεστώς μια ανίατης ασθένειας, την ίδια στιγμή που ενδεχομένως να απαιτείται η αντιμετώπιση και άλλων παράλληλων προβλημάτων υγείας λόγω του προχωρημένου της ηλικίας.

Σε ότι αφορά τις οικονομικές διαστάσεις της νόσου, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η ενσωμάτωση των νέων θεραπειών θα επιβαρύνει το κοινωνικό κόστος της ΧΛΛ εξαιτίας

της αύξησης φαρμακευτικής δαπάνης κατά 70% και 38% όταν το ibrutinib και το idelalisib αντίστοιχα, καθιερωθούν ως η βασική επιλογή της δεύτερης γραμμής. Ενώ αναμένεται πολύ μεγαλύτερη αύξηση όταν το ibrutinib γίνει το πρότυπο θεραπεία στην πρώτη γραμμή. Αυτή η παρατήρηση συνιστά μια πολύ ανησυχητική εξέλιξη, με δεδομένο ότι η πληθώρα των αξιολογών δεδομένων το έχουν φέρει πολύ κοντά χρονικά.

Παράλληλα θα πρέπει να αναδειχθεί ότι η διαθεσιμότητα των αποτελεσματικότερων καινοτόμων φαρμάκων μπορεί να βοηθήσει στο να αποτραπούν ή να καθυστερήσουν οι επιπτώσεις της νόσου και να αποφευχθούν οι τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας και επομένως να αυξήσει το όφελος για τους ασθενείς και παράλληλα να μειώσει το κόστους της υποστηρικτικής αγωγής και των απαιτούμενων νοσηλειών εξαιτίας της σχετιζόμενης με τη χημειοθεραπεία τοξικότητας.

Κάτω από αυτό το γενικό πλαίσιο, τα αποτελέσματα της έρευνας κατέδειξαν ότι οι Έλληνες Αιματολόγοι έχουν υιοθετήσει τους νέους θεραπευτικούς παράγοντες στην καθημερινή κλινική πρακτική των ασθενών τους με ΧΛΛ, ίσως όχι στο βαθμό που ορίζουν οι εγκρίσεις των ενδείξεων και οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Η ενσωμάτωσή τους στην 1η γραμμή θεραπείας είναι ακόμα περιορισμένη σε σχέση με την υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο. Ωστόσο όσο τα βιβλιογραφικά δεδομένα πολλαπλασιάζονται, η κλινική τους εμπειρία αυξάνεται και εξοικειώνονται με τη διαχείριση των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών, τόσο πιο ευρεία θα γίνεται η χρήση τους και κατά συνέπεια η οικονομική επιβάρυνση του ελληνικού συστήματος υγείας θα διογκώνεται.

Ως κλινικοί γιατροί αναδείχθηκε ότι οφείλουν να τα αξιολογούν σε κάθε περίπτωση τα δεδομένα του κάθε ασθενούς ξεχωριστά και να αναπτύσσουν στρατηγικές που θα τους επιτρέπουν να εντοπίζουν τα σημαντικά από τα λιγότερο σημαντικά ώστε να οδηγούνται σε θεραπευτικές αποφάσεις εστιασμένες στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής του εκάστοτε ασθενή. Η επίδραση των νέων παραγόντων είναι φανερή και επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό την θεραπευτική προσέγγιση, ωστόσο τα επιστημονικά δεδομένα και τα κλινικά αποτελέσματα καταφθάνουν με καταγιστικό ρυθμό και απαιτείται περισσότερος

χρόνος για την αξιολόγηση τους και την εφαρμογή τους σε μεγαλύτερο βαθμό στην κλινική πρακτική για απόκτηση εμπειρίας και διαμόρφωση εμπειριστατωμένης άποψης.

Η χρήση προγνωστικών δεικτών, η λεπτομερής καταγραφή των ασθενών σε ένα εθνικό μητρώο και η κατάρτιση επίσημου θεραπευτικού πρωτοκόλλου της νόσου διαφαίνεται ότι θα βοηθήσουν στην οργάνωση της γνώσης, στην αναζήτηση κατευθύνσεων στις προκλήσεις της κλινικής πρακτικής και ίσως στον εξορθολογισμό των δαπανών.

Η πραγματική όμως πρόκληση για το μέλλον θα είναι να καθιερωθεί η ιατρική ακριβείας, που θα ενισχύσει την τεκμηριωμένη προσέγγιση για τη χρήση αυτών των παραγόντων για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων του ασθενούς και την ελαχιστοποίηση του κόστους.

## **6.2 Περιορισμοί της έρευνας**

Για να αναλυθούν και να ερμηνευτούν τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και κατεγράφησαν, έγιναν συγκρίσεις ανά ερευνητικό ερώτημα ώστε να διαπιστωθούν οι κοινές και οι αντίθετες τοποθετήσεις και να εξαχθούν ολοκληρωμένα συμπεράσματα. Το μικρό μέγεθος του δείγματος επιτρέπει να διατυπωθούν διαπιστώσεις και ερμηνείες, όχι όμως γενικευμένα συμπεράσματα.

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα αυτής της έρευνας, ενδέχεται να περιλαμβάνουν ορισμένες εγγενείς προκαταλήψεις από τους συμμετέχοντες ιατρούς, καθώς βασίζονται στην υποκειμενική αυτό-αναφερόμενη συμπεριφορά κλινικής πρακτικής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

### 7.1 Συμπεράσματα - Προτάσεις

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία αποτελεί μια ανίατη νόσο με σημαντικό φορτίο νόσου και στην Ελλάδα αφορά σε 400 νέες περιπτώσεις κάθε χρόνο, ενώ ο συνολικός πληθυσμός που βρίσκεται υπό θεραπεία ετησίως προσεγγίζει τις 900 περιπτώσεις γίνεται αντιληπτό ότι το ραγδαία μεταβαλλόμενο τοπίο θεραπευτικών επιλογών δυσκολεύει σημαντικά την κλινική απόφαση του Έλληνα αιματολόγου και φέρει πρόσθετο οικονομικό βάρος στο σύστημα υγείας.

Υπάρχει σαφής και επείγουσα ανάγκη για τους νέους παράγοντες, οι οποίοι αξιοποιούν τις πρόσφατες εις βάθος γνώσεις που αφορούν τη μοριακή παθολογία της ΧΛΛ. Οι νέες, στοχευμένες θεραπείες μπορεί να μειώσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και η ιδιότητα αυτή είναι μεγάλης σπουδαιότητας στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Επιπλέον, υπάρχει η ελπίδα ότι αυτοί οι νέοι παράγοντες, μόνοι ή σε συνδυασμό (ενδεχομένως σε συνδυασμούς που δεν θα περιέχουν χημειοθεραπεία), μπορούν να δώσουν ελπίδα σε ασθενείς με ΧΛΛ που έχουν νόσο υψηλού κινδύνου (πρώιμη υποτροπή, έλλειψη ανταπόκρισης σε προηγούμενη θεραπεία ή κυτταρογενετικά ευρήματα που είναι ενδεικτικά κινδύνου, λ.χ. del(17p)), ηλικιωμένους ασθενείς που δεν μπορούν να δείξουν ανοχή στη χημειοθεραπεία, ή ακόμα και σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς.

Η κάθε θεραπευτική επιλογή του Αιματολόγου θα πρέπει να αποτελεί τη «λύση» σε μία δύσκολη πολυπαραγοντική εξίσωση. Η βελτιστοποίηση του κλινικού αποτελέσματος ανά προφίλ ασθενούς, η αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών, η καλύτερευση της ποιότητας ζωής του πάσχοντα και το σταθμισμένο κόστος σε σχέση με το όφελος, συνυπολογίζονται σχεδόν ισότιμα πριν την χάραξη της θεραπευτικής στρατηγικής.

Παρόλο που η δεδομένη τρέχουσα διαμορφωμένη κατάσταση, με τους σοβαρούς οικονομικούς περιορισμούς, την έλλειψη Εθνικού Μητρώου Καταγραφής ασθενών με

ΧΛΛ και την απουσία επικαιροποιημένου Εθνικού Θεραπευτικού Πρωτοκόλλου, δεν βοηθά ιδιαίτερα, οφείλουμε να αναγνωρίσουμε ότι οι παρεχόμενες φροντίδες υγείας στους Έλληνες ασθενείς με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία εκπληρώνουν τις θεραπευτικές τους ανάγκες καθώς φαίνεται να έχουν απρόσκοπτη πρόσβαση στις νεότερες θεραπείες συμβάλλοντας στην παράταση της επιβίωσης τους, αλλά και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Το υψηλό κόστος των νεότερων παραγόντων και το ενδεχόμενο συνδυασμού τους ή η υιοθέτησή τους σε πρωιμότερες γραμμές θεραπείας, εγείρει το ζήτημα της δυνατότητας των ασφαλιστικών ταμείων να καλύψουν τόσο ακριβές θεραπείες σε σχέση με το όφελος που αναμένεται να προσφέρουν στο απώτερο μέλλον.

Προτείνεται η αξιοποίηση των συγκεκριμένων δεδομένων σε ένα μεταγενέστερο στάδιο, που θα έχει ως σκοπό να εκτιμηθούν με ακρίβεια οι δημοσιονομικές συνέπειες της χρήσης των νέων παραγόντων στη θεραπεία της ΧΛΛ σε τοπικό επίπεδο, προς την ανεύρεση ενός βιώσιμου οικονομικά πλάνου διαχείρισης της νόσου.

Γενικότερα, η στρατηγική για τη λήψη ορθολογικών και επιστημονικά τεκμηριωμένων αποφάσεων στην αντιμετώπιση των ασθενών με Χρόνια Λεμφοκυτταρική Λευχαιμία, επιβάλλει την διεξαγωγή τοπικών οικονομικών μελετών αξιολόγησης της επίπτωσης χρήσης των νέων θεραπειών, αλλά και την κρατική μέριμνα για την ίδρυση ενός επίσημου φορέα αξιολόγησης και αποζημίωσης των θεραπευτικών σχημάτων που ως κύριο στόχο θα έχει την βελτιστοποίηση των παρεχόμενων υπηρεσιών ελαχιστοποιώντας τη δαπάνη.

## Πηγές

<http://www.lymphoma.org> CLL/SLL - Lymphoma Research Foundation

<http://www.lls.org> Leukemia & Lymphoma Society

[https://en.wikipedia.org/.../B-cell\\_chronic\\_lymphocytic](https://en.wikipedia.org/.../B-cell_chronic_lymphocytic) Wikipedia

[https://www.cancerresearchuk.org/...cancer/chronic-lymphocytic\\_leukemia](https://www.cancerresearchuk.org/...cancer/chronic-lymphocytic_leukemia) Cancer

Research UK

<https://cllsociety.org/> CLL Society

<https://www.fda.gov/> US Food and Drug Administration Home Page

<http://idelhema.gr/> Ίδρυμα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας

<http://www.eae.gr/> Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία

[www.cancer.net/](http://www.cancer.net/) Cancer Net

<https://www.nccn.org/> National Comprehensive Cancer Network

<https://www.cancer.org/cancer> Cancer.org website

<http://seer.cancer.gov> Institute National Cancer Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)

<http://www.leukaemia.org.au/> Leukaemia Foundation

<http://www.uptodate.com/> UpToDate

<https://www.galinos.gr/> Φαρμακευτικός οδηγός Γαληνός

<http://www.moh.gov.gr> Υπουργείο Υγείας

<http://www.eopyy.gov.gr> Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας



## Βιβλιογραφία

1. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyo¨gg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013;8:32.
2. Campo, E., Pileri, S.A. (2010). Postgraduate Haematology. In: Hoffbrand, A., Catovsky, D., et al., eds. Oxford: Wiley-Blackwell; p614-38.
3. Catovsky, D., Montserrat, E. (2011). Postgraduate Haematology In: Hoffbrand, A., Catovsky, D., et al., eds.. Oxford: Wiley-Blackwell; p530-57.
4. Chanan-Khan, A., Miller, K.C., et al. (2006). Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol*, 24: 5343–5349.
5. Chial, H. (2008) Cytogenetic Methods and Disease: Flow Cytometry, CGH, and FISH (<http://www.nature.com/scitable/topicpage/cytogenetic-methods-and-disease-flow-cytometry-cgh-772>)
6. Cook, J.R. (2013). Nodal and leukemic small B-cell neoplasms. *Mod Pathol.* 26 Suppl 1: S15-28.
7. Cortelazzo, S., Ponzoni, M., et al. (2011). Mantle cell lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 82: 78-101.
8. Craig, F., et al. (2008). Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood.* 111(8): 3941-67.
9. Cramer, P., Hallek, M. (2011) Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia- what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol.* 8:38-47.
10. Davids, M.S., Letai, A. (2013). ABT-199: taking dead aim at BCL-2. *Cancer Cell.* 23(2): 139-41.
11. De Wreede LC, Watson M, van Os M, Milligan D, van Gelder M, Michallet M, et al. Improved relapse-free survival after autologous stem cell transplantation does not translate into better quality of life in chronic lymphocytic leukemia: lessons from the randomized European Society for Blood and Marrow Transplantation-Intergroup study. *Am J Hematol.* 2014;89:174–80.

12. Döhner, H., Stilgenbauer, S., et al. (1997). 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*. 89(7): 2516-22.
13. Eichhorst, B., Dreyling, M., et al. (2011). Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 22 Suppl 6: vi50-54.
14. Eichhorst, B., T. Robak., et al. (2015). Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v78–v84, 2015.
15. Ferrajoli, A., Lee, B.N., et al. (2008). Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 111: 5291–5297.
16. Fleming, AF (1985). The epidemiology of lymphomas and leukaemias in Africa--an overview. *Leukemia Research*, 9 (6) 735-740.
17. Goor KM, Schaafsma MR, Huijgens PC, van Agthoven M. Economic assessment on the management of chronic lymphocytic leukaemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:1179–89.
18. Gribben, J.G., O'Brien, S. (2011). Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 29(5): 544-50.
19. Hallek, M., Cheson, B.D., et al. (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 111(12): 5446-56.
20. Holtzer-Goor KM, Bouwmans-Frijters CAM, Schaafsma MR, de Weerd O, Joosten P, Posthuma EFM, et al. Real-world costs of chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands. *Leuk Res*. 2014;38:84–90.
21. Howlander N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al., editors. SEER cancer statistics review, 1975-2011. Bethesda: National Cancer Institute: 2014. [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011). Accessed 11 Dec 2015

22. Hsu, C.C. and Sandford, B.A. (2007) The Delphi Technique: Making Sense of Consensus.
23. Practical Assessment , Research & Evaluation, 12, 1-8.
24. Jaffe, E.S., Harris, N.L., et al. (2008). Introduction and Overview of the Classification of the Lymphoid Neoplasms. In: Swerdlow, S.H., Campo, E., et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; p157-66.
25. Jaffe, E.S., Harris, N.L., et al. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow, S.H., Campo, E., et al., eds. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
26. Jain, P., O'Brien, S. (2012). Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology (Williston Park)*. 26(12): 1146-52.
27. Kasteng F, Sobocki P, Svedman C, Lundkvist J. Economic evaluations of leukemia: a review of the literature. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23:43–53.
28. Kindt, T., Goldsby, R., et al. (2007). *Kuby Immunology*. 6th edn. New York: WH Freeman.
29. Kuppers, R. (2005). Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 5(4): 251-62.
30. Lafeuille MH, Vekeman F, Wang ST, Kerrigan M, Menditto L, Duh MS. Lifetime costs to Medicare of providing care to patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:1146–54.
31. Lamanna, N. (2012). Treatment of older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 7(1): 21-5.
32. Landau, D.A., Carter, S.L., et al. (2013). Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell*. 152(4): 714-26.
33. Levin TT, Li YL, Riskind J, Rai K. Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29:251–6.
34. Lobetti-Bodoni, C., Bertoni, F., et al. (2013). The changing paradigm of chronic lymphocytic leukemia management. *Eur J Intern Med*. 24(5): 401-10.

35. Macias-Perez, I.M., Flinn, I.W. (2013). GS-1101: a delta-specific PI3K inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 8(1): 22–27.
36. Mandrik O, Corro Ramos I, Zalis'ka O, Gaisenko A, Severens JL. Cost for treatment of chronic lymphocytic leukemia in specialized institutions of Ukraine. *Value Health Reg Issues*. 2013;2:205–9.
37. Mason JM, Drummond MF, Bosanquet AG, Sheldon TA. The DiSC assay—a cost-effective guide to treatment for chronic lymphocytic leukemia? *Int J Technol Assess Health Care*. 1999;15:173–84.
38. McKay, P., Leach, M., et al. (2012). Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 159: 405-426.
39. Montserrat, E. (2006). New prognostic markers in CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 279-84
40. Morschhauser, F., Leonard, J.P., et al. (2009). Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II results. *J Clin Oncol*, 27: 3346–3353.
41. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:2265–76.
42. NCCN Guidelines for patients v1 (2018). Chronic lymphocytic leukemia. Available at: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/cll/42/>
43. NCCN Guidelines v1 (2013). Non-Hodgkin's Lymphomas. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf)
44. Nitin Jain et al. (2015) Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status. *Blood*;126:463-70
45. Pallister, C. and Watson, M. (2011). *Haematology*. 2nd edn. Banbury: Scion Publishing .
46. Reis A, Ihle P, Paulus U, Ferber LV, Diehl V, Walshe R. Cost of illness of malignant lymphoma in Germany. *Eur J Cancer Care Engl*. 2006;15:379–85.

47. Rosenwald, A., Chuang, E.Y., et al. (2004). Fludarabine treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia induces a p53-dependent gene expression response. *Blood*. 104(5): 1428-34.
48. Sant, M., Allemani, C., et al. (2010). Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 116(19): 3724-34.
49. Schnaiter, A., Stilgenbauer, S. (2013). 17p deletion in chronic lymphocytic leukemia: risk stratification and therapeutic approach. *Hematol Oncol Clin North Am*. 27(2): 289-301.
50. Sellner, L., Denzinger, S., et al. (2013). What do we do with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion? *Curr Hematol Malig Rep*. 8(1):81-90.
51. Shaffer, A.L., Rosenwald, A., et al. (2002). Lymphoid malignancies: the dark side of B-cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2(12): 920–32.
52. Shah, B., Martin, P., et al. (2012). Mantle cell lymphoma: a clinically heterogeneous disease in need of tailored approaches. *Cancer Control*. 19(3): 227-235.
53. Shanafelt TD, Borah BJ, Finnes HD, Chaffee KG, Ding W, Leis JF, et al. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *J Oncol Pract*. 2015;11:252–8.
54. Shang-Ju, W (2010). The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood* 116(22): 4430-5.
55. Sher, T. Miller, K.C., et al. (2010). Efficacy of lenalidomide in patients with chronic lymphocytic leukemia with high-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*, 51: 85–88.
56. Smedby, K., Hjalgrim, H., et al. (2011). Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Seminars in Cancer Biology*. 21: 293-298.
57. Stephens JM, Gramegna P, Laskin B, Botteman MF, Pashos CL. Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review. *Am J Ther*. 2005;12:460–6.

58. Treon, S.P., Xu, L., et al. (2012). MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 367(9): 826-33
59. Ujjani, C., Cheson, B.D. (2013). The current status and future impact of targeted therapies in non-Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol*, 6(2): 191–203.
60. Vose, J. (2012). Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol.* 87:605–9.
61. Wierda, W.G., Kipps, T.J., et al. (2010). Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 28: 1749–1755.
62. Young, R.M., Staudt, L.M. (2013). Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov.* 12(3): 229-43.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

# ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

## *Διαχείριση της χρόνιας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας στην Ελλάδα*

### 1. Στοιχεία Επιδημιολογίας

**1.1** Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις σας, ποιος είναι ο 5-ετής επιπολασμός της ΧΛΛ στην Ελλάδα;

/\_\_/\_/\_/\_/ ΧΛΛ ασθενείς ανά 100,000

**1.2** Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις σας, ποιος είναι ο ετήσιος αριθμός των νεοδιαγνωσθεισών περιπτώσεων ΧΛΛ στην Ελλάδα;

/\_\_/\_/\_/\_/ νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΛΛ

**1.3** Μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΧΛΛ στην Ελλάδα, τι ποσοστό (%) από αυτούς είναι συμπτωματικοί κατά τη διάγνωση;

/\_\_/\_/\_/\_/ (%) συμπτωματικών ασθενών με ΧΛΛ

**1.4** Ποιο είναι το ποσοστό κινδύνου εξέλιξης από ασυμπτωματική σε συμπτωματική νόσο (ώστε ο ασθενής να κριθεί κατάλληλος για θεραπεία 1ης γραμμής);

/\_\_/\_/\_/\_/ (%) συμπτωματικών ασθενών με ΧΛΛ (watch and wait)

**1.5** Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις σας, ποιο είναι το ποσοστό των ασθενών με ΧΛΛ με del17p και/ή TP53 μεταλλάξεις κατά την έναρξη της 1ης γραμμής θεραπείας;

/\_\_/\_/\_/\_/ (%) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με μεταλλάξεις



**1.6 Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις σας, ποιο είναι το ποσοστό των ασθενών με ΧΛΛ με del17p και/ή TP53 μεταλλάξεις κατά την έναρξη της 1ης γραμμής θεραπείας συνεκτιμώντας και τη φυσική κατάσταση;**

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/ (%) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με μεταλλάξεις και καλή φυσική κατάσταση

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/ (%) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών χωρίς μεταλλάξεις και καλή φυσική κατάσταση

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/ (%) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με μεταλλάξεις και κακή φυσική κατάσταση

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/ (%) πρωτοθεραπευόμενων ασθενών χωρίς μεταλλάξεις και κακή φυσική κατάσταση

**1.7 Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις σας, πόσοι ασθενείς με ΧΛΛ είναι επί του παρόντος με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο (δηλαδή σε θεραπεία > 2ης γραμμής);**

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/ τρέχων αριθμός ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ;

**1.8 Στους ασθενείς αυτούς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική ΧΛΛ, ποια είναι η κατανομή από γραμμή θεραπείας και η διάρκεια της θεραπείας;**

Γραμμή της θεραπείας υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο	% ασθενών	Διάμεσος χρόνος ύφεσης (μήνες)
2ης γραμμής θεραπεία		
>3ης γραμμής θεραπεία		

## 2. Τρέχουσες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές ανά υποομάδα ασθενών με ΧΛΛ

2.1 Ποιος ο κύριος στόχος της θεραπείας;

2.2 Αναφέρετε τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές στην Ελλάδα

2.3 Αναφέρετε τη συχνότητα χορήγησης των αναφερόμενων φαρμάκων (%) σε ασθενείς με ΧΛΛ στις υποδεικνυόμενες ενδείξεις (Πρώτη γραμμή με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις) και Υποτροπιάζουσα/Ανθεκτική νόσο. «Μην ξεχνάτε» ότι ποσοστά έχουν άθροισμα έως και 100% για κάθε ένδειξη.

Πρώτη γραμμή χωρίς del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Πρώτη γραμμή με del17p ή/και TP53 μεταλλάξεις	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)	Υποτροπιάζουσα/Ανθεκτική	Συχνότητα φαρμακευτικής αγωγής (%)
Bendamustine	0	Ibrutinib	0	Ibrutinib	0
Bendamustine + Rituximab	0	Bendamustine	0	Bendamustine	0
Chlorambucil	0	Bendamustine + Rituximab	0	Bendamustine + Rituximab	0
Chlorambucil + Obinutuzumab	0	Idelalisib + Rituximab	0	Idelalisib + Rituximab	0
Chlorambucil + Ofatumumab	0	FCR lite (Fludarabine oral + Cyclophosphamide + Rituximab)	0	FCR lite (Fludarabine oral + Cyclophosphamide + Rituximab)	0
Chlorambucil + Rituximab	0	Ofatumumab	0	Ofatumumab	0
FCR lite (Fludarabine oral + Cyclophosphamide +	0	Άλλη (περιγράψτε)	0	Άλλη (περιγράψτε)	

FCR (Fludarabine IV + Cyclophosphamide + Rituximab)	0	Άλλη (περιγράψτε)		Άλλη (περιγράψτε)	
Ibrutinib	0	Άλλη (περιγράψτε)	-	Άλλη (περιγράψτε)	
Idelalisib/Rituximb	0	Άλλη (περιγράψτε)	-	Άλλη (περιγράψτε)	-
Άλλη (περιγράψτε)	0	Άλλη (περιγράψτε)	-	Άλλη (περιγράψτε)	-
Σύνολο	100%	Σύνολο	100%	Σύνολο	100%

**2.4 Πώς επιδρά το κόστος των νεότερων μη χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων στην Ελλάδα της κρίσης στη θεραπευτική σας απόφαση;**

**2.5 Ποια τα κλινικά επακόλουθα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών; Πώς επιδρούν οι νέοι παράγοντες στην ποιότητα ζωής;**

**2.6 Πώς επηρεάζει την θεραπευτική σας στρατηγική η διαφύλαξη της ποιότητας ζωής των ασθενών σας;**

### 3. Διαχείριση Ανεπιθύμητων Ενεργειών

3.1 Πώς επηρεάζει την θεραπευτική σας προσέγγιση η πιθανότητα εκδήλωσης ΑΕς;

3.2 Παρακαλώ αναφέρετε το ποσοστό των ασθενών που αντιμετωπίζονται σε ένα περιβάλλον νοσηλείας για ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού III/IV και τη μέση διάρκεια παραμονής.

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Περιβάλλον νοσηλείας	
	% Ασθενών	Μέση διάρκεια παραμονής
Αντίδρασεις σχετιζόμενες με την έγχυση		
Ουδετεροπενία/κοκκιοκυτταροπενία		
Εμπύρετη ουδετεροπενία		
Αναιμία		
Θρομβοπενία		
Λοίμωξη (παρακαλώ διευκρινίστε)		
Κόπωση		
Υπέρταση		
Κολπική μαρμαρυγή		

**3.3 Παρακαλώ αναφέρετε τη χρήση πόρων για τη διαχείριση των ΑΕς ασθενών σε ένα νοσοκομείο.**

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Χρήση πόρων	
<b>Αντίδρασεις σχετιζόμενες με την έγχυση</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Χρήση πόρων	
<b>Ουδετεροπενία/κοκκιοκυτταροπενία</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Αναμία</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Θρομβοπενία</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>



<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Λοίμωξη (παρακαλώ διευκρινίστε)</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Κόπωση</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Υπέρταση</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Κολπική μαρμαρυγή</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Χρήση πόρων</b>	
<b>Εμπύρετη Ουδεροπενία</b>	<b>Φαρμακευτική αγωγή</b>	
	<b>Δραστική ουσία</b>	<b>Δοσολογικό σχήμα</b>
	<b>Κόστος παρακολούθησης</b>	
	<b>Εργαστηριακές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Διαγνωστικές εξετάσεις</b>	<b>Αριθμός εξετάσεων</b>
	<b>Ιατρικές επισκέψεις</b>	<b>Αριθμός επισκέψεων</b>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

## **B-Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία**

### ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η Β-Χρόνια Λεμφογενής Λευχαιμία (Β-ΧΛΛ ) αποτελεί νόσημα με συνήθως βραδεία εξέλιξη. Οι περισσότεροι ασθενείς κατ' αρχήν δεν απαιτούν θεραπεία, αλλά μπορούν να παραμείνουν εκτός θεραπείας έως ότου πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια για την έναρξή της (στρατηγική watch and wait). Έτσι η έναρξη κυτταροστατικής αγωγής ενδείκνυται σε ασθενείς με συμπτώματα (γενικά συμπτώματα ή έντονη κόπωση), επαπειλούμενη βλάβη «ευγενών οργάνων», διπλασιασμό του αριθμού των λεμφοκυττάρων σε <6 μήνες, προοδευτικώς επιδεινούμενη ή ογκώδη λεμφαδενοπάθεια ή/και σπληνομεγαλία, αναιμία ή/και θρομβοπενία.

Η αρχική χημειοθεραπευτική αντιμετώπιση της Β-ΧΛΛ δεν είναι τυποποιημένη και τα στοιχεία για την υπεροχή κάποιου συνδυασμού έναντι των άλλων όσον αφορά τη συνολική επιβίωση είναι πολύ περιορισμένα. Κατά συνέπεια τα διάφορα αποδεκτά σχήματα πρώτης γραμμής μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ως σχήματα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Η αντιμετώπιση της Β-ΧΛΛ εξαρτάται από την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς.

Ο ρόλος συγκεκριμένων κυτταρογενετικών ανωμαλιών με δυσμενή προγνωστική σημασία είναι συζητήσιμος [ιδίως της del(17p)].

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

*Ασθενείς ηλικιωμένοι ή/και σε κακή φυσική κατάσταση για χορήγηση αναλόγων πουρινών*

- Από του στόματος χορήγηση χλωραμβουκίλης μόνης ή σε συνδυασμό με Rituximab. Προσθήκη κορτικοειδών σε επιλεγμένους ασθενείς.

*Λοιποί Ασθενείς*

- Rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού.
- Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα πρώτης γραμμής •
- Rituximab-FC (FCR)
- Rituximab-Φλουνταραμίνη
- Rituximab-Χλωραμβουκίλη (κορτικοειδή σε επιλεγμένους ασθενείς)
- Rituximab-Μπενδαμουςτίνη, εάν η χορήγηση θεραπείας με βάση τη φλουνταραμίνη θεωρείται επισφαλής
- Rituximab-C(V)P
- Alemtuzumab (Campath-1H). Έχει λάβει ένδειξη ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Μειωμένη είναι η αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς με σχετικά ογκώδη λεμφαδενοπάθεια  $\geq 5$  εκ. Έχει ιδιαίτερη θέση σε ασθενείς με del(17p).
- Υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης με ή χωρίς Rituximab. Ίσως έχει ιδιαίτερη θέση σε ασθενείς με del(17p), που θεωρούνται ως οι πλέον ανθεκτικές στη χημειοθεραπεία.
- Επί αυτοανόσου αιμολυτικής αναιμίας ανθεκτικής στα κορτικοειδή είναι αποτελεσματική η χορήγηση κυκλοσπορίνης ή εβδομαδιαίων εγχύσεων Rituximab.

#### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΓΡΑΜΜΗΣ

- Χημειοθεραπεία συνήθως σε συνδυασμό με Rituximab. Το χημειοθεραπευτικό σχήμα επιλέγεται με βάση τη διάρκεια της αρχικής ανταπόκρισης, το είδος της αρχικής θεραπείας, τα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, την ηλικία και τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και τη στρατηγική του θεράποντος ιατρού. Σε ασθενείς με μακρά πρώτη ύφεση μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου η αρχική θεραπεία.
- Συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα δεύτερης γραμμής
  - Rituximab-FC (FCR) στις συνήθεις ή σε ελαττωμένες δόσεις
  - Rituximab-Φλουνταραμίνη
  - Rituximab-Μπενδαμουςτίνη



- Rituximab-PC (PCR)
- Κλαδριβίνη (2-CdA) με ή χωρίς Rituximab
- Rituximab-CHOP
- Rituximab-C(V)P
- Alemtuzumab (Campath-1H)
- Υψηλές δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης με ή χωρίς Rituximab
- Rituximab-Χλωραμβουκίλη, εφ' όσον είχε χορηγηθεί αρχικά με σχετικώς μακρά ύφεση
- Ofatumumab, σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και έχουν ογκώδη/μαζική λεμφαδενοπάθεια (Bulky disease) για τους οποίους δεν είναι κατάλληλη η χορήγηση Alemtuzumab, καθώς και σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και για τους οποίους αντενδείκνυται η χορήγηση Alemtuzumab (π.χ. υπερευαισθησία στο Alemtuzumab). Τέλος, η χορήγηση του Ofatumumab αξιολογείται και σε περιπτώσεις ασθενών που είναι ανθεκτικοί στη φλουνταραμπίνη και έχουν υψηλή συννοσηρότητα για τους οποίους κρίνεται επισφαλής η χορήγηση Alemtuzumab λόγω κινδύνου ενεργοποίησης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV).
  - Επιλεγμένοι νέοι σε ηλικία ασθενείς, ιδίως δε αυτοί που φέρουν del(17p), μπορούν να είναι υποψήφιοι αλλογενούς μεταμόσχευσης.

Ως θεραπεία τρίτης και περαιτέρω γραμμής, πέραν των ανωτέρω επιλογών, θα μπορούσαν να χορηγηθούν (οι τελευταίες επιλογές συνηθέστερα αφορούν περιπτώσεις ιστολογικής μετατροπής, που τυπικά αρχικά αντιμετωπίζονται με R-CHOP):

- Ofatumumab, εφόσον πρόκειται για υποτροπή μετά από χορήγηση φλουνταραμπίνης και Alemtuzumab. Θα πρέπει όμως να σημειωθεί ότι η αποτελεσματικότητα της χορήγησης Alemtuzumab είναι αμφίβολη σε ασθενείς με σχετικά ογκώδη λεμφαδενική νόσο (ιδέ ανωτέρω).
- Hyper-CVAD με ή χωρίς Rituximab
- ESHAP με ή χωρίς Rituximab Dose-Adjusted
- EPOCH με ή χωρίς Rituximab