



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España

### Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain

Estela Moreno-Martínez<sup>1</sup>, Javier de la Serna-Torroba<sup>2</sup>,  
Vicente Escudero-Vilaplana<sup>3</sup>, José Ángel Hernández-Rivas<sup>4</sup>,  
Marina Sánchez-Cuervo<sup>5</sup>, Raquel Sánchez-Hernández<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. <sup>5</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. <sup>6</sup>AbbVie Spain S. L. U., Madrid, España.

## Autor para correspondencia

Raquel Sánchez Hernández  
Market Access Value Proposition  
Manager Hematología  
Avda. Burgos, 91  
28050 Madrid, España.

Correo electrónico:  
raquel.sanchezhernandez@abbvie.com

Recibido el 26 de agosto de 2021;  
aceptado el 28 de enero de 2022.  
Early Access date (04/19/2022).  
DOI: 10.7399/fh.11829

## Cómo citar este trabajo

Moreno-Martínez E, De la Serna-Torroba J, Escudero-Vilaplana V, Hernández-Rivas JA, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Hernández R. Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España. *Farm Hosp.* 2022;46(3):121-32.

## Resumen

**Objetivo:** Venetoclax en combinación con obinutuzumab ha mostrado frente a la inmunoterapia mejoras significativas en términos de eficacia (supervivencia libre de progresión) en pacientes con leucemia linfocítica crónica que no han recibido tratamiento previo. El objetivo de este estudio fue evaluar su eficiencia en España a partir de un análisis de coste-utilidad.

**Método:** A partir de un modelo de análisis de la supervivencia adaptado al contexto español y basado en tres estados de salud (supervivencia libre de progresión, supervivencia tras progresión y muerte), se llevó a cabo una simulación de la evolución de los pacientes candidatos a iniciar una primera línea de tratamiento para un horizonte temporal de toda la vida. Venetoclax en combinación con obinutuzumab se comparó frente a las opciones terapéuticas más utilizadas para estos pacientes en el momento del diseño del estudio: clorambucil en combinación con obinutuzumab, ibrutinib, fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y bendamustina en combinación con rituximab. Los datos de eficacia para estimar las curvas de supervivencia fueron derivados del estudio CLL14 y

## Abstract

**Objective:** Venetoclax in combination with obinutuzumab has significantly improved efficacy versus immunochemotherapy (progression-free survival) in patients with chronic lymphocytic leukaemia who have not received prior treatment. The objective of this study was to evaluate its efficiency in Spain using a cost-utility analysis.

**Method:** Using a partitioned-survival analysis model adapted to the Spanish context and based on three health states (progression-free survival, survival after progression, and death), a simulation of the evolution of patients who were candidates for initiating first-line treatment was conducted for a lifetime time horizon. Venetoclax in combination with obinutuzumab was compared to the most commonly used therapeutic options for these patients at the time of study design: chlorambucil in combination with obinutuzumab, ibrutinib, fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and bendamustine in combination with rituximab. In order to estimate survival curves, efficacy data were derived from the CLL14 trial and a network meta-analysis. The

## PALABRAS CLAVE

Leucemia linfocítica crónica; Eficiencia; Evaluación económica; Calidad de vida; Venetoclax.

## KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukaemia; Efficiency; Economic evaluation; Quality of life; Venetoclax.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

de un metaanálisis en red. El análisis consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud incluyendo los costes sanitarios directos, en concreto los farmacológicos y su administración, y los asociados al manejo de la enfermedad y acontecimientos adversos. El uso de recursos fue validado por un grupo de expertos. Se emplearon datos de calidad de vida para estimar los años de vida ajustados por calidad obtenidos para cada alternativa. Se consideró un umbral de 25.000 €/años de vida ajustados por calidad. La robustez del modelo se evaluó mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

**Resultados:** Venetoclax en combinación con obinutuzumab se mostró como una alternativa dominante frente al resto de alternativas de tratamiento, con un menor coste por paciente (-67.869 € frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab, -375.952 € frente a ibrutinib, -61.996 € frente a fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y -77.398 € frente a bendamustina en combinación con rituximab) y una mayor ganancia en años de vida ajustados por calidad (0,551 años de vida ajustados por calidad ganados frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab e ibrutinib, 1,639 años de vida ajustados por calidad ganados frente a fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y 1,186 años de vida ajustados por calidad ganados frente a bendamustina en combinación con rituximab). Entre el 68% y el 85% de las simulaciones realizadas en el análisis de sensibilidad mostraban a venetoclax en combinación con obinutuzumab con un menor coste y un mayor número de años de vida ajustados por calidad ganados.

**Conclusiones:** Venetoclax en combinación con obinutuzumab se muestra como una alternativa eficiente y dominante como tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente frente a las alternativas disponibles y desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

## Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo que se caracteriza por la expansión de células B CD5 + de apariencia madura en la sangre periférica, los tejidos linfoides secundarios y la médula ósea<sup>1</sup>. La LLC es la forma más frecuente de leucemia en los adultos en los países occidentales, con una incidencia estimada en 4-5 casos por 100.000 habitantes-año y una prevalencia especialmente significativa en aquellas zonas donde la población está más envejecida<sup>2</sup>. Más de la mitad de los pacientes muestran comorbilidades relacionadas con la edad, como hipertensión arterial, diabetes, artrosis o afectaciones cardiorrespiratorias<sup>3</sup>. La decisión de tratamiento se basa en la presencia o no de factores pronósticos adversos (deleción[17p], deleción[11q], mutación *TP53*, estado mutacional de *IGHV*) y en el estado funcional del paciente<sup>2</sup>.

Durante los últimos años, se han logrado avances relevantes en la comprensión de la fisiopatología de la LLC y se ha progresado sustancialmente en el manejo clínico de la enfermedad gracias a la identificación de variables genéticas de mal pronóstico, particularmente aquellas asociadas con quimiorresistencia y a la progresión a formas altamente agresivas de LLC<sup>4,5</sup>. En la actualidad, la quimioinmunoterapia está siendo desplazada por terapias biológicas, como los inhibidores del receptor del linfocito B y los inhibidores de BCL2<sup>6,7</sup>.

La sobreexpresión de BCL2 contribuye a la evasión de la apoptosis, lo que hace que las células tumorales sean altamente dependientes de BCL2 para su supervivencia<sup>8</sup>. La alta expresión de BCL2 se observa de manera uniforme en todos los subtipos de LLC<sup>9</sup>. Venetoclax, el primer inhibidor selectivo de BCL2, restaura la capacidad de las células tumorales de iniciar el proceso de apoptosis y, administrado junto con obinutuzumab, presenta un mecanismo de acción complementario y sinérgico que proporciona altas tasas de eficacia y respuestas profundas, con una duración fija de un año de tratamiento<sup>5,10</sup>. En el estudio CLL14, la supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años fue de 88,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 83,7-92,6%) en los pacientes tratados con venetoclax en combinación con obinutuzumab (VenO) frente al 64,1% (IC 95%: 83,7-92,6%) en el grupo control, tratados con clorambucilo en combinación con obinutuzumab (ClbO)<sup>5</sup>. Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, estos resultados mostraron un enlentecimiento del riesgo de progresión o muerte con VenO (*hazard ratio* [HR] = 0,35; IC 95%: 0,23-0,53;  $p < 0,001$ ). En el momento del corte de datos del estudio, los resultados de supervivencia

analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Healthcare System and included direct healthcare costs (i.e. pharmaceutical costs and their administration), and those associated with the management of the disease and adverse events. The resource use was validated by an expert group. Quality of life data were used to estimate the quality-adjusted life years obtained for each alternative. A threshold of €25,000/quality-adjusted life years was used. The robustness of the model was evaluated using deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

**Results:** Venetoclax in combination with obinutuzumab was shown to be a dominant alternative compared to the rest of the treatment alternatives, with a lower cost per patient (€-67,869 compared to chlorambucil in combination with obinutuzumab, €-375,952 compared to ibrutinib, €-61,996 compared to fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and €-77,398 compared to bendamustine in combination with rituximab). It also had a greater gain in quality-adjusted life years (0.551 quality-adjusted life years gained compared to chlorambucil in combination with obinutuzumab and ibrutinib, 1.639 quality-adjusted life years gained compared to fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and 1.186 quality-adjusted life years gained compared to bendamustine in combination with rituximab). Between 68% and 85% of the simulations performed in the sensitivity analysis showed that venetoclax in combination with obinutuzumab had lower costs and more quality-adjusted life years gained.

**Conclusions:** Venetoclax in combination with obinutuzumab is an efficient and dominant alternative for treating previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia compared to the available alternatives and from the perspective of the Spanish National Health System.

global (SG) eran inmaduros, no habiéndose alcanzado la mediana en ninguno de los grupos (menos del 10% de eventos en cada uno de los brazos)<sup>5</sup>. Estos resultados se confirmaron en el momento de corte posterior, con una mediana de seguimiento de 39,6 meses, donde la SLP fue de 81,9% en el brazo de VenO y de 49,5% en el brazo de ClbO. Estos resultados mostraron un enlentecimiento del riesgo de progresión o muerte con VenO (HR = 0,31; IC 95%: 0,22-0,44;  $p < 0,001$ )<sup>11</sup>.

El objetivo de este estudio fue llevar a cabo un análisis de coste-utilidad para determinar si VenO, terapia indicada para pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo, sería una intervención eficiente para el Sistema Nacional de Salud (SNS) en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles en España.

## Métodos

### Sujetos del estudio y comparadores

La población considerada en el análisis reflejó las características de los pacientes incluidos en el estudio clínico de fase 3 CLL14<sup>5</sup>, es decir, pacientes con LLC que no habían recibido tratamiento previo, un 33% mujeres y de 71,1 años de mediana.

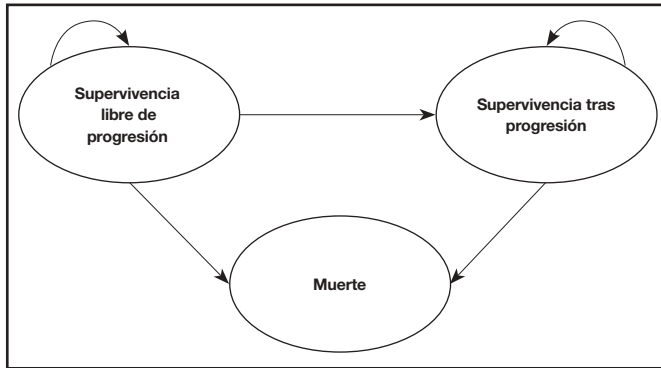
Asimismo, se comparó VenO frente a las alternativas más utilizadas en primera línea en pacientes con LLC en el momento del diseño del estudio: ClbO, fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab (FCR), bendamustina en combinación con rituximab (BR) e ibrutinib.

### Tipo de análisis

Se estimó el coste y la efectividad media por paciente asociados con cada alternativa terapéutica y se calculó la razón de coste-utilidad incremental de VenO frente al resto de comparadores para determinar el coste adicional de VenO para obtener un año de vida ajustado por calidad (AVAC).

El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del SNS, incluyendo los costes directos sanitarios (actualizados a euros del año 2020 empleando el histórico del índice de precios de consumo interanuales). El horizonte temporal se extendió a toda la vida del paciente. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% sobre costes y consecuencias clínicas<sup>12</sup>. Se consideró como umbral de coste-efectividad 25.000 €/AVAC<sup>13</sup>.

Figura 1. Esquema simplificado del modelo.



La adaptación al contexto español se hizo posible tras consultar con un grupo de expertos seleccionados por su experiencia y su conocimiento de la práctica clínica, y que son coautores del presente trabajo. Tras completar cuestionarios individuales, se planteó un caso base para su validación.

### Estructura del modelo

Se adaptó al entorno español un modelo de supervivencia participativa<sup>14,15</sup>, previamente presentado en el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) que simulaba la evolución de los pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo a través de distintas situaciones clínicas (estados de salud). La figura 1 muestra el esquema simplificado del modelo, con tres estados de salud mutuamente excluyentes: estado de libre progresión, estado tras progresión y muerte. La proporción de pacientes vivos para cada ciclo del modelo (ciclos de 28 días) fue estimada a partir del área bajo la curva de la SG, y la proporción de pacientes vivos libres de progresión fue estimada a partir del área bajo la curva de la SLP. La proporción de pacientes vivos tras progresión fue estimada a partir de la diferencia entre la curva de la SG y de la SLP. Las curvas de SG y SLP fueron estimadas mediante curvas paramétricas a partir de la evidencia clínica. Para calcular lo mejor posible el coste farmacológico, el modelo consideró la información del tiempo en tratamiento para medir la discontinuación, que puede darse por la aparición de acontecimientos adversos (AA) o debido a la progresión de la enfermedad. Cabe destacar que los tratamientos VenO, ClbO, FCR y BR tienen una duración fija en el tiempo, mientras que la duración del tratamiento con ibrutinib es indefinida hasta progresión de

la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tras discontinuación, se asumió que los pacientes pudieran recibir subsiguientes tratamientos.

### Datos clínicos

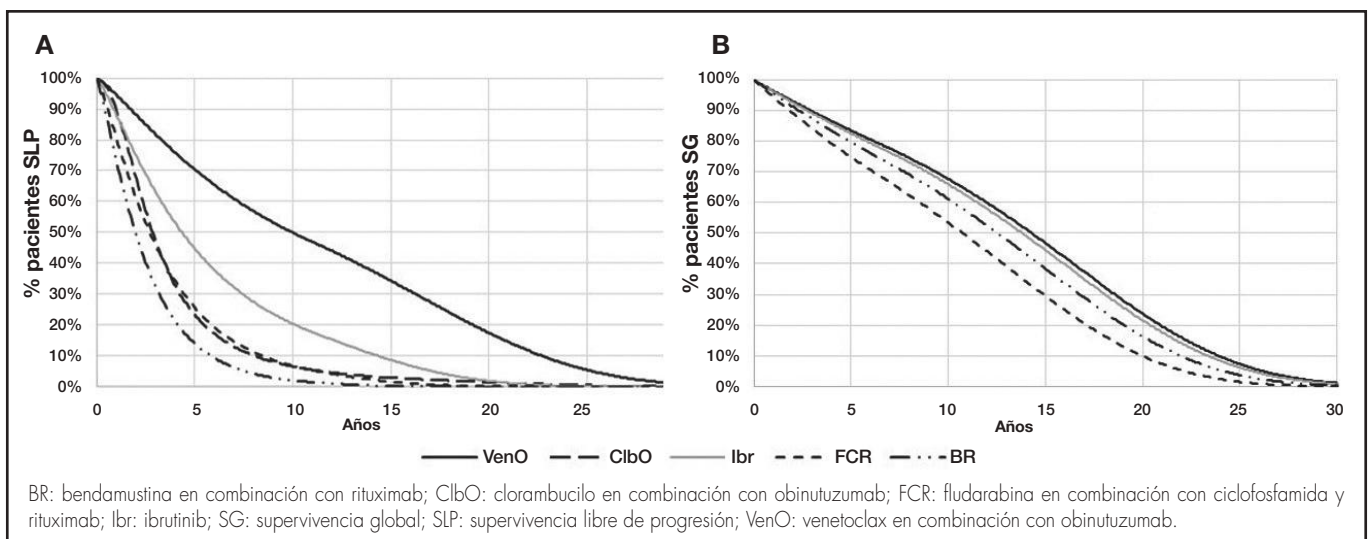
Los datos de eficacia empleados en el modelo para VenO y ClbO fueron derivados del ensayo CLL14<sup>5</sup>. Dado que el periodo de seguimiento del estudio fue menor que el horizonte considerado en los estudios económicos (horizonte recomendado de toda la vida del paciente), fue necesario extrapolar las curvas de SLP, SG y tiempo en tratamiento mediante funciones de distribución paramétrica ajustadas a las curvas de Kaplan-Meier (KM). Para decidir qué distribución paramétrica se ajustaba mejor, se siguieron criterios de bondad de ajuste, que describen cómo de bien se ajusta una determinada distribución a un conjunto de observaciones (curvas de KM). En concreto, se siguieron el criterio de información de Akaike y bayesiano<sup>15</sup> (Anexo 1). Las curvas parametrizadas fueron ajustadas según la mortalidad general de la población española<sup>16</sup>, evitando así que las curvas de supervivencia estimadas en el modelo estuvieran por encima de la supervivencia de la población general.

Para ibrutinib, FCR y BR como comparadores, ante la ausencia de evidencia directa frente a VenO, las curvas paramétricas fueron estimadas mediante HR frente a VenO (tratamiento de referencia), las cuales fueron obtenidas a partir de un metaanálisis en red bayesiano de efectos fijos<sup>17</sup>, lo que permitió realizar una comparación indirecta entre VenO e ibrutinib, FCR o BR. Para derivar la curva de SLP para ibrutinib, FCR y BR, se consideraron las correspondientes HR con respecto a VenO derivadas del metaanálisis en red realizado. En cuanto a la curva de SLP para VenO y ClbO, se consideró una distribución log-logística (Figura 2A).

Para la SG, no se consideraron diferencias entre VenO y ClbO según el ensayo CLL14 y corroborado por la opinión de expertos. Así, se consideró una distribución exponencial para su extrapolación. Para derivar la curva de SG para ibrutinib, FCR y BR, se consideraron las correspondientes HR con respecto a VenO derivadas de metaanálisis en red (Figura 2B).

El análisis consideró la información del tiempo en tratamiento para medir la discontinuación. Los tratamientos VenO, ClbO, FCR y BR tienen una duración de tiempo fija (12 ciclos para VenO y ClbO, 6 ciclos para FCR y BR), mientras que la duración de tratamiento con ibrutinib se considera indefinida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (se asumió una mediana de 60 meses en base al seguimiento a más largo plazo en el estudio RESONATE-2, en el que no se alcanzó la mediana de SLP<sup>4</sup>). Tras discontinuación, se asumió que los pacientes pudieran recibir subsiguientes tratamientos. Para ello se consideró una distribución log-logística para VenO y ClbO, mientras que para ibrutinib, FCR y BR se asumió la curva de SLP.

Figura 2. Curvas de supervivencia y tiempo hasta la necesidad del siguiente tratamiento.



**Tabla 1.** Uso de recursos y costes del análisis

Coste farmacológico								
Tratamiento	Coste <sup>21</sup>	Comentario	Tratamiento tras progresión					
			Caso base		Análisis sensibilidad			
<b>VenO<sup>5</sup></b>	101.975 €	Coste de 12 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		90% lbr, 10% VenR			
Venetoclax	70.215 €	12 ciclos de tratamiento						
Obinutuzumab	31.760 €	6 ciclos de tratamiento						
<b>lbrutinib<sup>4,22</sup></b>	400.473 €	Coste hasta progresión (asumido 60 meses según RESONATE-2 <sup>4</sup> )	100% Ven		100% VenR			
<b>FCR<sup>23</sup></b>	10.323 €	Coste de 6 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		-			
<b>BR<sup>23</sup></b>	12.499 €	Coste de 6 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		25% lbr, 75% VenR			
<b>ClbO<sup>5</sup></b>	31.778 €	Coste de 12 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		25% lbr, 75% VenR			
<b>Duración de los tratamientos tras progresión (meses)</b>			lbr: 41,0 <sup>22</sup> ; VenR: 24,4 <sup>24</sup> ; Ven: 16,0 <sup>25</sup>					
Coste de administración <sup>26</sup>								
<b>Administración intravenosa</b>		240,43 €	<b>Administración subcutánea (primera)</b>			30,13 €		
Coste, desutilidad y proporción de pacientes por acontecimiento adverso								
Acontecimiento adverso*	Coste <sup>26</sup>	Desutilidad y duración		VenO <sup>5</sup>	ClbO <sup>5</sup>	lbrutinib <sup>27</sup>	FCR <sup>28</sup>	BR <sup>23</sup>
Astenia	592,61 €	-0,115 <sup>29,30</sup>	(35,3 días) <sup>29</sup>	2,80%	0,50%	-	-	-
Diarrea	454,65 €	-0,08 <sup>19,31</sup>	(3,5 días) <sup>32</sup>	3,80%	0,50%	4,00%	-	7,00%
Disnea	178,52 €	-0,103 <sup>29,30</sup>	(12,7 días) <sup>29</sup>	2,40%	0,50%	-	-	-
Neutropenia febril	2.749,45 €	-0,15 <sup>30,32</sup>	(3,5 días) <sup>32</sup>	5,20%	3,70%	1,00%	-	-
Reacciones por infusión	892,10 €	-0,2 <sup>32</sup>	(3,5 días) <sup>32</sup>	9,00%	10,30%	-	-	-
Leucopenia	1.628,28 €	-0,09**	(14,0 días) <sup>29</sup>	2,40%	4,70%	-	24,00%	48,00%
Neutropenia	1.697,72 €	-0,09 <sup>32,33</sup>	(3,5 días) <sup>32</sup>	52,80%	47,70%	12,00%	34,00%	59,00%
Neumonía	4.460,89 €	-0,195 <sup>34</sup>	(18,2 días) <sup>35</sup>	5,70%	4,20%	-	-	9,00%
Sepsis	6.866,85 €	-0,195 <sup>34</sup>	(7,0 días) <sup>35</sup>	4,20%	1,40%	-	-	1,00%
Trombocitopenia	942,87 €	-0,108 <sup>34</sup>	(23,2 días) <sup>35</sup>	13,70%	15,00%	-	7,00%	14,00%
Coste asociado al manejo de la enfermedad								
Recurso sanitario	Coste unitario <sup>26</sup>	ESTADO DE SALUD (unidades anuales)						
		Sin progresión			Tras progresión			
Hemograma completo	4,75 €	8			10			
Análisis de lactato-deshidrogenasa	5,66 €	7			8			
Radiografía de tórax	38,20 €	1			1			
Estudio de médula ósea	357,55 €	0			1			
Visita hematólogo	86,76 €	8			10			
Otras visitas a especialista	86,76 €	1			3			
Transfusión de sangre	428,29 €	0			1			
Tomografía axial computarizada (TAC)	162,66 €	2			2			
Bioquímica	1,69 €	8			9			
Pruebas función hepática	17,51 €	7			7			
Test inmunoglobulina en sangre	11,93 €	2			3			
<b>Coste total anual</b>		<b>1.382 €</b>			<b>2.544 €</b>			
<b>Coste de cuidados terminales al final de la vida<sup>6</sup></b>	3.874,01 €	(aplicado en el ciclo anterior al fallecimiento)						

\*Considerados acontecimientos adversos graves (neutropenia, neutropenia febril, neumonía, sepsis y trombocitopenia) y de grado 3-4 con al menos un 2% de diferencia entre VenO y ClbO identificados en el estudio CLL14. Se asume que ocurren en el primer ciclo del modelo.

\*\*Asumido neutropenia.

BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; lbr: ibrutinib; Ven: venetoclax; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab; VenR: venetoclax en combinación rituximab.

## Calidad de vida

Para la estimación de los AVAC se consideraron diferentes valores de utilidad en función del estado de salud de los pacientes. Los valores de utilidad se emplearon para representar la calidad de vida asociada con un estado de salud concreto en una escala de 0 (muerte) a 1 (salud perfecta). En concreto, se empleó una utilidad de 0,80 para el estado de salud SLP (NICE TA174) y de 0,68 para el estado de supervivencia tras progresión<sup>18,19</sup>. Para representar la pérdida de utilidad (desutilidad) asociada a la creciente edad de los pacientes, las utilidades definidas se ajustaron por la utilidad según edad de la población general española, derivada de la Encuesta de Salud disponible del Instituto Nacional de Estadística para el año 2011/12<sup>20</sup>. De forma adicional, el modelo también consideró la desutilidad a causa de los AA asociados a los tratamientos. Se asumió que la ocurrencia de AA, así como sus consecuencias tanto en la calidad de vida como económicas, se producen en el primer ciclo del análisis.

## Uso de recursos y costes

El análisis consideró los costes sanitarios directos asociados al manejo de la LLC (Tabla 1). El coste farmacológico, incluyendo los tratamientos tras progresión, fue calculado a partir del precio de venta de laboratorio<sup>21</sup>. El uso de recursos y las asunciones realizadas fueron validadas mediante la opinión de expertos clínicos.

## Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar la incertidumbre de las variables utilizadas en el modelo y determinar la robustez de los resultados del caso base, se realizaron diversos análisis de sensibilidad.

En primer lugar, se obtuvieron los resultados variando la tasa de descuento del caso base a 0% y el 5%.

Ante las diferencias en cuanto al uso de recursos en el manejo de los pacientes indicadas por los expertos clínicos, se varió un  $\pm 20\%$  el coste anual del manejo del paciente tanto en el estado libre de progresión como tras progresión. También se plantearon discrepancias en cuanto a la distribución de los siguientes tratamientos tras progresión de la enfermedad para las diferentes alternativas, excepto en el caso de FCR, para el que se mantuvo igual (Tabla 1).

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico modificando de forma simultánea los parámetros del modelo según una distribución establecida (Anexo 2). En concreto, se realizaron 1.000 simulaciones por el método de Monte-Carlo<sup>36</sup>.

## Resultados

Los resultados del caso base mostraron que VenO es una alternativa con un menor coste por paciente y una mayor ganancia en AVAC frente al resto

de alternativas de tratamiento (Tabla 2), lo que en términos de evaluación económica se conoce como alternativa dominante.

El menor coste de VenO frente a ClbO, FCR y BR fue debido principalmente a un menor coste farmacológico de los siguientes tratamientos administrados tras progresión. Frente a ibrutinib como comparador, el menor coste de VenO fue debido principalmente al menor coste de tratamiento como consecuencia de un menor tiempo en tratamiento con VenO.

Los análisis de sensibilidad llevados a cabo apoyaron estos resultados. Los resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos se muestran en la tabla 3. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró cómo entre un 68% y un 85% de las simulaciones realizadas mostraban a VenO como alternativa dominante, con un menor coste y un mayor número de AVAC ganados (Figura 3).

## Discusión

Este estudio evalúa la eficiencia de VenO en el entorno español como tratamiento de la LLC en pacientes no tratados previamente frente a los comparadores que se utilizan habitualmente en la práctica clínica y que tienen indicación para tal uso. Los resultados de este análisis se presentaron en el LXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y en el XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)<sup>37</sup>.

Un hecho que a tener en cuenta es que mientras que en el ensayo CLL14 sí se incluyeron pacientes con pronóstico citogenético desfavorable (pacientes con delección 17p y mutación *TP53*), lo que puede hacer más representativa la población del ensayo de la de los pacientes en vida real. En el ensayo pivotal de ibrutinib (RESONATE-2<sup>4</sup>) no se incorporó a dicha población, lo que podría considerarse una limitación metodológica del diseño.

En el presente estudio, VenO se considera como una alternativa dominante frente a todos los comparadores por obtener beneficios en AVAC incrementales y suponer un menor coste por paciente. Estos resultados se deben principalmente a la mayor SLP lograda con VenO en cuanto a la mayor efectividad obtenida, y al coste farmacológico en cuanto al menor coste. El coste de uso de VenO es sustancialmente menor al de ibrutinib al tener VenO una duración de tratamiento fija de un año, mientras que la de ibrutinib es indefinida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (asumida una mediana de tratamiento de 60 meses en base al estudio RESONATE-2<sup>4</sup>, en el que no se alcanzó la mediana de SLP). Esto también es especialmente relevante desde el punto de vista presupuestario, ya que, además de ser eficiente, la combinación VenO puede generar ahorros en el gasto farmacéutico (un coste farmacológico de tratamiento por paciente de 101.975 € con VenO frente a 400.473 € con ibrutinib)<sup>38</sup>, a la vez que permite una predictibilidad presupuestaria al tener una duración de tratamiento fija. Con respecto al resto de comparadores, VenO conlleva un menor coste por tratamientos tras la progresión de la enfermedad. Este

**Tabla 2.** Resultados del caso base

	VenO	ClbO	lbr	FCR	BR
<b>Coste total por paciente</b>	<b>162.897 €</b>	<b>237.587 €</b>	<b>538.849 €</b>	<b>232.574 €</b>	<b>248.208 €</b>
Asociado al tratamiento	95.884 €	32.501 €	426.031 €	12.078 €	16.662 €
Asociado al seguimiento del paciente	17.973 €	24.414 €	21.759 €	19.272 €	23.100 €
Asociado a siguientes tratamientos	43.079 €	175.218 €	88.140 €	197.313 €	203.274 €
Otros costes*	5.960 €	5.455 €	2.919 €	3.912 €	5.172 €
<b>AVAC</b>	<b>7,614</b>	<b>7,063</b>	<b>7,103</b>	<b>5,975</b>	<b>6,428</b>
<b>Coste incremental</b>	<b>Referencia</b>	<b>-74.690 €</b>	<b>-375.952 €</b>	<b>-69.677 €</b>	<b>-85.311 €</b>
<b>AVAC incrementales</b>	<b>Referencia</b>	<b>0,551</b>	<b>0,511</b>	<b>1,639</b>	<b>1,186</b>
<b>RCEI</b>		<b>-135.554 €/AVAC VenO DOMINANTE</b>	<b>-735.718 €/AVAC VenO DOMINANTE</b>	<b>-42.512 €/AVAC VenO DOMINANTE</b>	<b>-71.932 €/AVAC VenO DOMINANTE</b>

\*Acontecimientos adversos, coste al final de la vida, profilaxis del síndrome de lisis tumoral.

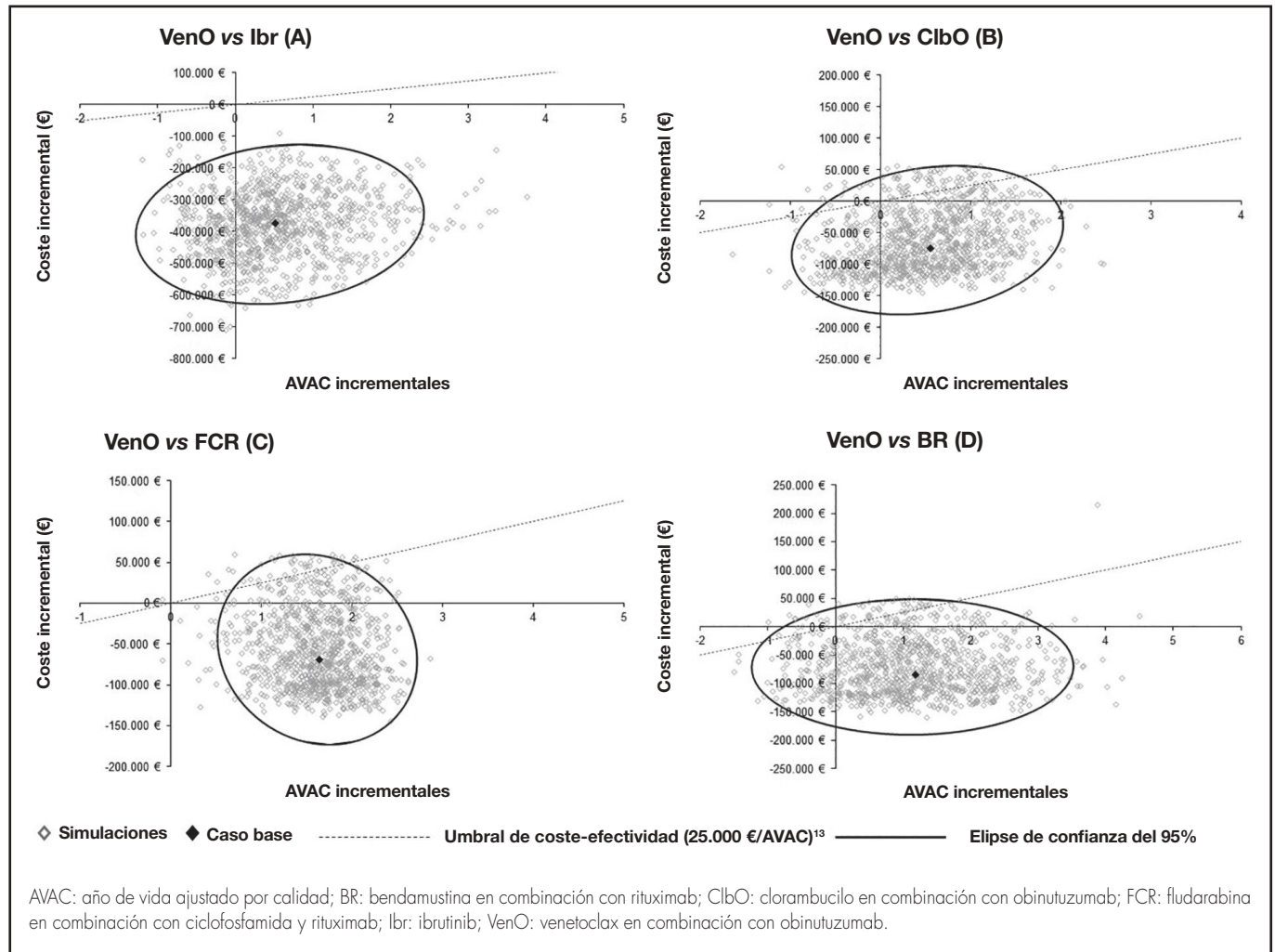
AVAC: año de vida ajustado por calidad; BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; lbr: ibrutinib; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

**Tabla 3.** Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

	Coste incremental	AVAC incremental	RCEI	
<b>VenO vs</b>				
<b>Tasa de descuento 0%</b>				
ClbO	-105.645 €	0,723	-146.131 €	Dominante
FCR	-75.703 €	2,282	-33.177 €	Dominante
BR	-86.975 €	1,613	-53.908 €	Dominante
lbr	-436.534 €	0,706	-617.890 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Tasa de descuento 5%</b>				
ClbO	-59.368 €	0,468	-126.772 €	Dominante
FCR	-63.835 €	1,345	-47.458 €	Dominante
BR	-81.565 €	0,989	-82.474 €	Dominante
lbr	-342.614 €	0,421	-814.349 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Coste del manejo del paciente libre de progresión (-20%)</b>				
ClbO	-76.223 €	0,551	-138.259 €	Dominante
FCR	-71.259 €	1,639	-43.475 €	Dominante
BR	-87.151 €	1,186	-73.460 €	Dominante
lbr	-377.024 €	0,511	-738.164 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Coste del manejo del paciente libre de progresión (+20%)</b>				
ClbO	-73.158 €	0,551	-132.700 €	Dominante
FCR	-68.096 €	1,639	-41.545 €	Dominante
BR	-83.471 €	1,186	-70.358 €	Dominante
lbr	-374.881 €	0,511	-733.968 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Coste del manejo del paciente tras progresión (-20%)</b>				
ClbO	-71.870 €	0,551	-130.363 €	Dominante
FCR	-67.836 €	1,639	-41.387 €	Dominante
BR	-82.446 €	1,186	-69.494 €	Dominante
lbr	-374.123 €	0,511	-732.486 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Coste del manejo del paciente tras progresión (+20%)</b>				
ClbO	-77.511 €	0,551	-140.596 €	Dominante
FCR	-71.519 €	1,639	-43.634 €	Dominante
BR	-88.177 €	1,186	-74.324 €	Dominante
lbr	-377.781 €	0,511	-739.646 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Coste del manejo del paciente libre de progresión y tras progresión (-20%)</b>				
ClbO	-73.402 €	0,551	-133.143 €	Dominante
FCR	-69.418 €	1,639	-42.352 €	Dominante
BR	-84.286 €	1,186	-71.045 €	Dominante
lbr	-375.195 €	0,511	-734.583 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Coste del manejo del paciente libre de progresión y tras progresión (+20%)</b>				
ClbO	-75.979 €	0,551	-137.816 €	Dominante
FCR	-69.937 €	1,639	-42.669 €	Dominante
BR	-86.337 €	1,186	-72.773 €	Dominante
lbr	-376.709 €	0,511	-737.549 €	Dominante
<b>VenO vs</b>				
<b>Distribución de siguientes tratamientos tras progresión (Tabla 1)</b>				
ClbO	-58.233 €	0,551	-105.628 €	Dominante
FCR	-73.357 €	1,639	-44.755 €	Dominante
BR	-65.630 €	1,186	-55.319 €	Dominante
lbr	-434.373 €	0,511	-850.446 €	Dominante

AVAC: año de vida ajustado por calidad; BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; lbr: ibrutinib; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico.



menor coste se debe a las altas tasas de respuestas profundas de VenO, entendiéndose éstas como el logro de la remisión completa y la negatividad de la enfermedad mínima residual, que evitan o retrasan el inicio de una segunda línea de tratamiento<sup>11</sup>. El coste relacionado con el seguimiento del paciente también se considera menor para VenO respecto a las demás alternativas debido a que el paciente permanece más tiempo en el estado libre de progresión y libre de tratamiento.

A nivel internacional, se han realizado varios estudios de coste-efectividad para la LLC en pacientes que no han recibido tratamiento previo, pero la mayoría son anteriores a la aprobación de VenO y ninguno contempla esta terapia como comparador.

Soini *et al.* (2016) estudiaron la relación coste-efectividad de los tratamientos de primera línea para la LLC en pacientes no aptos para recibir dosis completas de fludarabina<sup>39</sup>. ClbO demostró ser el tratamiento más coste-efectivo frente a las demás alternativas estudiadas, tales como clorambucilo en combinación con ofatumumab, clorambucilo en combinación con rituximab y BR.

Además, después de la aprobación de ibrutinib, diversos estudios internacionales han llevado a cabo análisis económicos sobre la eficiencia de ibrutinib como tratamiento en primera línea de la LLC<sup>40,42</sup>. Aunque los resultados de estos estudios no son directamente aplicables a España, todos ellos muestran una concordancia asumiendo que ibrutinib ofrece unos resultados satisfactorios en términos de SLP y AVAC, pero no se considera rentable en ninguno de ellos.

El presente estudio tiene como limitación debido al tipo de análisis la necesidad de extrapolar los datos de supervivencia para un horizonte a más largo plazo que el seguimiento del ensayo. Sin embargo, la extrapolación se realizó a partir de las distribuciones con mejor bondad de ajuste a las curvas de KM del estudio CLL14. Sería deseable poder realizar análisis adicionales cuando se obtengan datos del seguimiento del estudio CLL14 a más largo plazo o incluso en estudios de evidencia en el mundo real.

Por otro lado, ante la ausencia de evidencia directa con el resto de comparadores, excepto con ClbO<sup>5</sup>, se llevó a cabo una comparación indirecta mediante un metaanálisis en red. Este tipo de análisis no están exentos de limitaciones, principalmente a nivel de similitud metodológica (heterogeneidad entre estudios). Pese a ello, es la única alternativa posible para comparar tratamientos que no disponen de ensayos clínicos que los hayan comparado de forma directa. Además, las diferencias metodológicas y la selección de pacientes entre los ensayos clínicos escogidos para cada tratamiento también se han identificado como una limitación del estudio. Para aumentar la validez externa de este análisis, todos los ensayos clínicos pivotaes para los tratamientos de la LLC deberían incluir el mismo tipo de pacientes (sin excluir aquellos con pronóstico desfavorable) y mostrar datos de eficacia y seguridad en un mismo horizonte temporal. En el momento del diseño del estudio CLL14, ClbO era el tratamiento estándar para este tipo de pacientes, si bien es cierto que, hoy en día, ibrutinib es considerado como el tratamiento estándar para el subgrupo de pacientes con LLC previamente no tratados y con la mutación del17p o TP53.

En conclusión, este estudio muestra que VenO se perfila como una alternativa eficiente y dominante para el tratamiento de la LLC en pacientes no tratados previamente en España. Según nuestro análisis, la introducción de VenO en el SNS podría reducir tanto los costes de tratamiento como los costes asociados al seguimiento del paciente y a los siguientes tratamientos tras progresión, además de mejorar la esperanza de vida y la calidad de vida de los pacientes españoles con LLC.

## Financiación

El estudio se llevó a cabo con financiación de AbbVie España. No se realizaron honorarios ni pagos por autoría.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Ferrán Pérez Alcántara e Irene Ambattle Jiménez, de Oblikue Consulting, por su apoyo en el diseño del estudio, análisis de los datos y en la redacción del manuscrito. Estos servicios fueron financiados por AbbVie.

## Conflicto de intereses

Estela Moreno Martínez ha recibido honorarios por su participación en actividades formativas, ponencias y paneles de expertos de AbbVie, Amgen, Astellas, Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius Kabi, Incyte Biosciences Iberia, Ipsen, Janssen, Merck SL, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi y Tesaro.

Javier de la Serna Torroba ha recibido honorarios por su participación en actividades formativas, ponencias y paneles de expertos de AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Gilead, Janssen y Roche.

Vicente Escudero Vilaplana ha realizado actividades de apoyo a la formación u honorarios por ponencias o asesorías de AbbVie, Astellas, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis y Pfizer.

Jose Ángel Hernández Rivas ha realizado asesorías y conferencias de Janssen, AbbVie, Gilead, Roche, BMS-Celgene, Takeda, AstraZeneca y Beigene.

Marina Sánchez Cuervo ha participado en asesorías de AbbVie.

Raquel Sánchez Hernández es empleada de AbbVie y puede ser propietario de acciones de AbbVie.

## Presentación en congresos

LXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Congresos virtuales; 26 al 30 de octubre de 2020.

## Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio de coste-utilidad que evalúa la potencial eficiencia de la inclusión de venetoclax en combinación con obinutuzumab en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud como una alternativa para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados previamente en España.

### Anexo 1

Distribuciones paramétricas evaluadas para la extrapolación de las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de VenO y ClbO, así como los criterios de información de Akaike y bayesiano

Distribución	SLP				SG	
	AIC		BIC		AIC	BIC
	VenO	ClbO	VenO	ClbO	VenO y ClbO	
Exponencial	779,68	1.796,62	786,39	1.803,32	1.023,74	1.035,88
Weibull	780,45	1.766,70	790,52	1.776,74	1.025,50	1.041,68
Gompertz	778,49	1.773,38	788,56	1.783,42	1.024,99	1.041,17
Log-logística	781,14	1.759,73	791,21	1.769,77	1.024,82	1.041,00
Log-normal	783,00	1.761,13	793,07	1.771,17	1.022,97	1.039,15
Gamma	780,61	1.763,38	790,68	1.773,43	1.025,41	1.041,59
Gamma generalizada	782,08	1.763,03	795,50	1.776,42	1.024,40	1.044,62

AIC: criterios de información de Akaike; BIC: criterios de información bayesiano; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

### Anexo 2

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
<b>Características de la población</b>					
Mujeres (%)	33%	0,023	Beta	142,6690	288,3310
Edad	71,08	0,390	Normal	71,0787	0,3897
Peso	70,00	0,774	Normal	70,0000	0,7736
<b>Utilidades por estado de salud</b>					
Utilidad estado sin progresión	0,80	0,080	Beta	19,2000	4,8000
Utilidad estado tras progresión	0,68	0,068	Beta	31,3200	14,7388



**Anexo 2 (cont.)**

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
<b>Uso de recursos por estado de salud</b>					
Sin progresión: Hemograma completo	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Sin progresión: Análisis de lactato-deshidrogenasa	0,537	0,054	Gamma	100,0000	0,0054
Sin progresión: Radiografía de tórax	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Sin progresión: Visita hematólogo	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Sin progresión: Otras visitas a especialista	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Sin progresión: Tomografía computarizada (TC)	0,153	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Sin progresión: Bioquímica	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Sin progresión: Pruebas función hepática	0,537	0,054	Gamma	100,0000	0,0054
Sin progresión: Test inmunoglobulina en sangre	0,153	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Tras progresión: Hemograma completo	0,767	0,077	Gamma	100,0000	0,0077
Tras progresión: Análisis de lactato-deshidrogenasa	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Tras progresión: Radiografía de tórax	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Tras progresión: Estudio de médula ósea	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Tras progresión: Visita hematólogo	0,767	0,077	Gamma	100,0000	0,0077
Tras progresión: Otras visitas a especialista	0,230	0,023	Gamma	100,0000	0,0023
Tras progresión: Transfusión de sangre	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Tras progresión: Tomografía computarizada (TC)	0,153	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Tras progresión: Bioquímica	0,690	0,069	Gamma	100,0000	0,0069
Tras progresión: Pruebas función hepática	0,537	0,054	Gamma	100,0000	0,0054
Tras progresión: Test inmunoglobulina en sangre	0,230	0,023	Gamma	100,0000	0,0023
<b>Costes</b>					
Hemograma completo	4,75 €	0,475	Gamma	100,0000	0,0475
Análisis de lactato-deshidrogenasa	5,66 €	0,566	Gamma	100,0000	0,0566
Radiografía de tórax	38,20 €	3,820	Gamma	100,0000	0,3820
Estudio de médula ósea	357,55 €	35,755	Gamma	100,0000	3,5755
Visita hematólogo	86,76 €	8,676	Gamma	100,0000	0,8676
Otras visitas a especialista	86,76 €	8,676	Gamma	100,0000	0,8676
Transfusión de sangre	428,29 €	42,829	Gamma	100,0000	4,2829
Cuidados terminales al final de la vida	3.874,01 €	387,401	Gamma	100,0000	38,7401
Tomografía axial computarizada (TAC)	162,66 €	16,266	Gamma	100,0000	1,6266
Bioquímica	1,69 €	0,169	Gamma	100,0000	0,0169
Pruebas función hepática	17,51 €	1,751	Gamma	100,0000	0,1751
Test inmunoglobulina en sangre	11,93 €	1,193	Gamma	100,0000	0,1193
<b>Coste por administración</b>					
Administración intravenosa	240,43 €	24,043	Gamma	100,0000	2,4043
Administración subcutánea	30,13 €	3,013	Gamma	100,0000	0,3013
<b>Duración tratamientos tras progresión</b>					
Ibrutinib (meses)	41,0	4,100	Gamma	100,0000	0,4100
Venetoclax en combinación con rituximab (meses)	24,4	2,440	Gamma	100,0000	0,2440
Venetoclax monoterapia (meses)	16,0	1,600	Gamma	100,0000	0,1600

**Anexo 2 (cont.)**

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
<b>Proporción de pacientes con acontecimientos adversos</b>					
VenO: Astenia	2,80%	0,011	Gamma	6,1070	0,0046
VenO: Diarrea	3,80%	0,013	Gamma	8,3742	0,0045
VenO: Disnea	2,40%	0,011	Gamma	5,2131	0,0046
VenO: Neutropenia febril	5,20%	0,015	Gamma	11,6287	0,0045
VenO: Reacciones por infusión	9,00%	0,020	Gamma	20,9670	0,0043
VenO: Leucopenia	2,40%	0,011	Gamma	5,2131	0,0046
VenO: Neutropenia	52,80%	0,034	Gamma	237,1525	0,0022
VenO: Neumonía	5,70%	0,016	Gamma	12,8144	0,0044
VenO: Sepsis	4,20%	0,014	Gamma	9,2944	0,0045
VenO: Trombocitopenia	13,70%	0,024	Gamma	33,6547	0,0041
ClbO: Astenia	0,50%	0,005	Gamma	1,0754	0,0046
ClbO: Diarrea	0,50%	0,005	Gamma	1,0754	0,0046
ClbO: Disnea	0,50%	0,005	Gamma	1,0754	0,0046
ClbO: Neutropenia febril	3,70%	0,013	Gamma	8,2222	0,0045
ClbO: Reacciones por infusión	10,30%	0,021	Gamma	24,5730	0,0042
ClbO: Leucopenia	4,70%	0,014	Gamma	10,5540	0,0045
ClbO: Neutropenia	47,70%	0,034	Gamma	195,1778	0,0024
ClbO: Neumonía	4,20%	0,014	Gamma	9,3820	0,0045
ClbO: Sepsis	1,40%	0,008	Gamma	3,0385	0,0046
ClbO: Trombocitopenia	15,00%	0,024	Gamma	37,7647	0,0040
FCR: Leucopenia	24,00%	0,021	Gamma	127,5789	0,0019
FCR: Neutropenia	34,00%	0,024	Gamma	208,1212	0,0016
FCR: Trombocitopenia	7,00%	0,013	Gamma	30,4086	0,0023
BR: Diarrea	7,00%	0,015	Gamma	21,0000	0,0033
BR: Leucopenia	48,00%	0,030	Gamma	257,5385	0,0019
BR: Neutropenia	59,00%	0,029	Gamma	401,4878	0,0015
BR: Neumonía	9,00%	0,017	Gamma	27,5934	0,0033
BR: Sepsis	1,00%	0,006	Gamma	2,8182	0,0035
BR: Trombocitopenia	14,00%	0,021	Gamma	45,4186	0,0031
Ibrutinib: Diarrea	4,00%	0,017	Gamma	5,6667	0,0071
Ibrutinib: Neutropenia febril	1,00%	0,009	Gamma	1,3737	0,0073
Ibrutinib: Neutropenia	12,00%	0,028	Gamma	18,5455	0,0065
<b>Desutilidades y duración por acontecimiento adverso</b>					
Astenia	0,115	0,012	Gamma	100,0000	0,0012
Diarrea	0,080	0,005	Gamma	256,0000	0,0003
Disnea	0,103	0,010	Gamma	100,0000	0,0010
Neutropenia febril	0,150	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Reacciones por infusión	0,200	0,020	Gamma	100,0000	0,0020
Leucopenia	0,090	0,009	Gamma	100,0000	0,0009
Neutropenia	0,090	0,002	Gamma	3164,0625	0,0000
Neumonía	0,195	0,004	Gamma	2500,0000	0,0001
Sepsis	0,195	0,004	Gamma	2500,0000	0,0001
Trombocitopenia	0,108	0,012	Gamma	81,0000	0,0013
Duración astenia (días)	35,33	3,533	Gamma	100,0000	0,3533
Duración diarrea (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración disnea (días)	12,70	1,270	Gamma	100,0000	0,1270
Duración neutropenia febril (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración reacciones por infusión (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración leucopenia (días)	14,00	1,400	Gamma	100,0000	0,1400
Duración neutropenia (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración neumonía (días)	18,21	1,821	Gamma	100,0000	0,1821
Duración sepsis (días)	7,00	0,700	Gamma	100,0000	0,0700
Duración trombocitopenia (días)	23,20	2,320	Gamma	100,0000	0,2320

Anexo 2 (cont.)

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
<b>Coste del manejo de acontecimientos adversos</b>					
Astenia	592,61 €	59,261	Gamma	100,0000	5,9261
Diarrea	454,65 €	45,465	Gamma	100,0000	4,5465
Disnea	178,52 €	17,852	Gamma	100,0000	1,7852
Neutropenia febril	2.749,45 €	274,945	Gamma	100,0000	27,4945
Reacciones por infusión	892,10 €	89,210	Gamma	100,0000	8,9210
Leucopenia	1.628,28 €	162,828	Gamma	100,0000	16,2828
Neutropenia	1.697,72 €	169,772	Gamma	100,0000	16,9772
Neumonía	4.460,89 €	446,089	Gamma	100,0000	44,6089
Sepsis	6.866,85 €	686,685	Gamma	100,0000	68,6685
Trombocitopenia	942,87 €	94,287	Gamma	100,0000	9,4287

BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

Bibliografía

- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):16096. DOI: 10.1038/nrdp.2016.96
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Avances en cáncer hematológico [Internet]. 2020 [consultado 19/10/2021]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/publicaciones/docs/02/online/files/basic.html/page4.html>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v78-84. DOI: 10.1093/annonc/mdv303
- Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, *et al.* Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;30(3):787-98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, *et al.* Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281
- Guías de tratamiento de LLC. Versión diciembre 2021. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Disponible en: [https://www.gellic.es/images/pdf/guias\\_gellicv1.pdf](https://www.gellic.es/images/pdf/guias_gellicv1.pdf)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
- Levenson JD, Sampath D, Souers AJ, Rosenberg SH, Fairbrother WJ, Amiot M, *et al.* Found in Translation: How Preclinical Research Is Guiding the Clinical Development of the BCL2-Selective Inhibitor Venetoclax. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1376-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0797
- Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(11):11221. DOI: 10.1172/JCI28281
- Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, *et al.* Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(26):2765-75. DOI: 10.1182/blood-2019-01-896290
- Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, *et al.* High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;135(11):866-70. DOI: 10.1182/blood.2019003451
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746-61. DOI: 10.1002/hec.3633
- Bagust A, Beale S. Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):343-51. DOI: 10.1177/0272989X13497998
- Latimer NR. Response to "Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation: An Alternative Approach" by Bagust and Beale. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):279-82. DOI: 10.1177/0272989X13511302
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones [Internet]. 2020 [consultado 05/05/2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/T3/Tabla.htm?t=27153>
- Sudhapalli P, Piena M, Palaka A, Mato A, Van de Wetering G, Manzoor B, *et al.* Systematic literature review and network meta-analysis comparing therapies for treatment-naive patients with chronic lymphocytic leukemia. Póster presentado de forma virtual en el XXV Congreso de la European Hematology Association, junio-octubre 2020 [Internet]. 2020 [consultado 02/12/2021]. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294643/kavita.sail.systematic.literature.review.and.network.meta.analysis.comparing.html>
- Hornberger J, Reyes C, Shewade A, Lerner S, Friedmann M, Han L, *et al.* Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(2):225-34. DOI: 10.3109/10428194.2011.605918
- Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, *et al.* Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8(1):50. DOI: 10.1186/1477-7525-8-50
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud (ENSE) 2011/12 [Internet]. [consultado 08/05/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portal Farma. BotPLUS [Internet]. 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Byrd JC, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, *et al.* Up to 7 Years of Follow-up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First Line and Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):3133. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110847
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, *et al.* First-line chemotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, *et al.* Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):269-77. DOI: 10.1200/JCO.18.01580

25. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, *et al.* Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4371-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761
26. Gisbert R, Brosa M. Healthcare cost database eSalud. Barcelona: Oblikue Consulting, SL. Información económica del sector sanitario [Internet]. 2020 [consultado 30/05/2020]. Disponible en: <http://esalud.oblikue.com/>
27. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, *et al.* Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica.* 2018;103(9):1502-10. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328
28. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
29. National Institute for Health and Care Excellence. TA306: Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [Internet]. 2014 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306>
30. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-90. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326
31. National Institute for Health and Care Excellence. TA216: Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2011 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216>.
32. National Institute for Health and Care Excellence. TA344: Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344>
33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):84. DOI: 10.1186/1477-7525-6-84
34. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* 2013;14(5):749-59. DOI: 10.1007/s10198-012-0419-2
35. National Institute for Health and Care Excellence. TA359: Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-previously-treated-idelalisib>
36. Briggs AH. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(5):479-500. DOI: 10.2165/00019053-200017050-00006
37. Moreno Martínez E, De la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas J, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Eficiencia de Venetoclax en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo en España. *Haematologica.* 2020;(Supl 3):S221.
38. Moreno Martínez E, De la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas J, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Análisis del impacto presupuestario de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo. *Haematologica.* 2020;105(Supl 3):S214.
39. Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clin Ther.* 2016;38(4):889-904.e14. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.005
40. Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(2):e131-42. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.005
41. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of first-line vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;136(17):1946-55. DOI: 10.1182/blood.2020004922
42. Barnes JJ, Divi V, Begaye A, Wong R, Coutre S, Owens DK, *et al.* Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p. *Blood Adv.* 2018;2(15):1946-56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015461