

Impacto económico de la secuenciación de tratamientos con terapias orales para la leucemia linfocítica crónica en España

Economic impact of sequencing treatments with oral therapies for chronic lymphocytic leukemia in Spain

Tycho Baumann¹, Rafael Lluch-García², Virginia Martínez-Callejo³, Carlos Ulibarrena⁴,
M.^a Micaela Viña-Romero⁵, Carmen Barrull⁶, María Gómez-de Salazar⁷ y Eduardo Villa^{7*}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Ribera, Alzira, Valencia; ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander; ⁴Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario de Orense, Orense; ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife; ⁶Health Economics & Outcomes Research, IQVIA España, Barcelona; ⁷AbbVie Spain S. L. U., Madrid. España

Resumen

Introducción: La leucemia linfocítica crónica supone una carga para el Sistema Nacional de Salud (SNS) español. **Objetivo:** Este estudio estimó los costes totales por paciente acumulados durante 10 años de diferentes secuencias de tratamiento con terapias orales financiadas en España para adultos con leucemia linfocítica crónica. **Método:** Se empleó un modelo de supervivencia que contemplaba hasta tres líneas de tratamiento. Los pacientes se distribuyeron en cuatro estados: terapia de primera línea, de segunda línea, de tercera línea y muerte. La distribución para cada estado se basó en los datos de eficacia de los ensayos clínicos. Se incluyeron las secuencias de tratamiento con terapias orales más comúnmente utilizadas en la práctica clínica española y solo se consideraron los costes directos. Se contemplaron dos escenarios poblacionales: pacientes con y sin delección 17p [del(17p)]. **Resultados:** En el escenario con del(17p) se estimó una media de costes totales de 589.685,67 €, siendo 411.826,29 € para las secuencias iniciadas con venetoclax + obinutuzumab y 678.615,36 € para el resto de las secuencias. Para el escenario sin del(17p) se estimó una media de costes de 556.115,80 €, siendo 269.148,58 € para las secuencias iniciadas con venetoclax + obinutuzumab y 670.902,69 € para el resto de las secuencias. **Conclusiones:** El inicio del tratamiento con venetoclax + obinutuzumab, independientemente de del(17p), supondría un ahorro para el SNS español de entre 265.000 € y 405.000 € por paciente.

Palabras clave: Carga de la enfermedad. España. Leucemia linfocítica crónica. Modelo económico. Administración de terapias orales. Sistema Nacional de Salud.

Abstract

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia represents a burden for the Spanish National Health System (NHS). **Objective:** This study estimated the total cumulative costs per patient over 10 years of different treatment sequences containing oral therapies for adults with chronic lymphocytic leukemia financed by the Spanish NHS. **Method:** A survival model, which contemplated up to three lines of treatment, was employed. Patients were distributed into four alternative states: first-line therapy, second-line, third-line, and death. The distribution to each state was determined based on data from clinical trials. The treatment sequences containing oral chronic lymphocytic leukemia therapies most commonly used in clinical practice in Spain, were included. Only direct costs were contemplated. The study analyzed two population scenarios: patients with and without deletion in 17p (del[17p]).

*Correspondencia:

Eduardo Villa
E-mail: eduardo.villaalegre@abbvie.com

Fecha de recepción: 18-09-2023

Fecha de aceptación: 25-06-2024

DOI: 10.24875/SANGRE.23000022

Disponible en internet: 18-07-2024

2024;43(2):63-71

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2024 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results: In the del(17p) scenario, an average total cost of all sequences was estimated at € 589,685.67, being € 411,826.29 for the sequences starting with venetoclax + obinutuzumab and € 678,615.36 for the rest of the sequences. For the scenario without del(17p), an average cost of all sequences was estimated at € 556,115.80, being € 269,148.58 for those starting with venetoclax + obinutuzumab and € 670,902.69 for the rest. **Conclusions:** Starting first-line treatment with venetoclax + obinutuzumab, regardless of del(17p), would mean estimated savings for the Spanish NHS between € 265,000 and € 405,000 per patient.

Keywords: Burden of illness. Spain. Chronic lymphocytic leukemia. Economic model. Oral drug administration. National Health System.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo de leucemia más común en los adultos en los países occidentales¹. Según el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en el año 2022 la prevalencia de la LLC en Europa se estimó en 48/100.000². En España, la tasa de incidencia estimada se encuentra entre 3,0 y 4,0/100.000^{3,4}.

La LLC tiene un gran impacto en la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, y además supone una carga económica considerable para el Sistema Nacional de Salud (SNS) español^{1,5}.

Hasta hace una década, el inicio del tratamiento de primera línea (1L) en pacientes con LLC se basaba en quimioinmunoterapia. La introducción de terapias orales con nuevas dianas terapéuticas, como los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (ibrutinib y acalabrutinib), los inhibidores de la fosfatidilinositol-3-cinasa (idelalisib) y los inhibidores de la proteína antiapoptótica BCL-2 (venetoclax), ha modificado la forma de iniciar el tratamiento. Estos inhibidores específicos interrumpen vías de señalización importantes para la proliferación de las células de la LLC y han ido reemplazando cada vez más a la quimioinmunoterapia gracias a su mejora significativa de la tolerabilidad y la eficacia^{5,6}. La introducción de estos fármacos ha supuesto un cambio en el panorama terapéutico, situando los nuevos objetivos de tratamiento para esta enfermedad en conseguir respuestas profundas y duraderas con la menor toxicidad posible⁷. En ese sentido, los esquemas de tratamiento de duración fija, como los basados en venetoclax, podrían ser una vía para minimizar la toxicidad al mantener al paciente libre de tratamiento y, por lo tanto, libre de los acontecimientos adversos (AA) relacionados con el fármaco⁸. En conjunto, y como consecuencia de estos avances, el manejo de la LLC ha experimentado mejoras muy relevantes y los nuevos tratamientos han abierto camino para establecer estrategias óptimas de combinación y secuenciación⁶.

Otro importante desafío pendiente con estos nuevos tratamientos es el relacionado con el impacto económico que suponen¹. Por ello, y con el fin de aportar información sobre la secuenciación de tratamientos desde una perspectiva económica, este estudio pretende estimar los costes directos sanitarios de diferentes secuencias de tratamiento que contienen terapias orales para pacientes adultos con LLC en el entorno sanitario español.

Método

Para estimar los costes totales acumulados por paciente durante 10 años de diferentes secuencias de tratamientos orales para pacientes adultos con LLC, desde la perspectiva del SNS español, se adaptó al contexto sanitario español un modelo previamente desarrollado en Francia⁹. El objetivo del modelo es estimar los costes totales de diferentes secuencias de tratamientos que contienen terapias orales financiadas por el SNS español para la LLC en dos poblaciones de pacientes: con y sin delección en el brazo corto del cromosoma 17 (del[17p]). Esta diferenciación se debe a los distintos pronósticos y riesgos asociados a cada una de estas poblaciones¹⁰.

Para la adaptación del modelo se realizó una revisión dirigida de la literatura para encontrar las variables necesarias. Posteriormente, un grupo de expertos (hematólogos y farmacéuticos hospitalarios) validaron mediante consenso los escenarios, las secuencias de tratamiento y las asunciones, y completaron la información necesaria para el análisis.

Diseño y población del estudio

El análisis contempla pacientes adultos diagnosticados de LLC sin tratamiento previo que eran tratados con hasta tres líneas de tratamiento, de las cuales al menos una línea de la secuencia contenía terapias orales. Los pacientes fueron divididos en función de la presencia o no de del(17p). Dado que la LLC es una patología crónica, el modelo utilizó un horizonte temporal de 10 años.

Tabla 1. Datos y fuentes de eficacia utilizados en el modelo (por orden alfabético)

	Sin del(17p)	Con del(17p)	Observaciones	Ref.
SLP en 1L*				
Acalabrutinib	78% a 48 meses	76% a 48 meses [†]	Criterio de exclusión: del(17p)	11
Ibrutinib	59% a 84 meses	59% a 84 meses [†]		12
Venetoclax + obinutuzumab	74% a 48 meses [†]	44,1% a 48 meses		13
SLP en 2L y posteriores [§]				
Acalabrutinib	Mediana 38,4 meses [¶]	Mediana 32,9 meses	Estudio de fase I	14
Ibrutinib	Mediana 44,1 meses [¶]	Mediana 40,6 meses		15
Idelalisib + rituximab	Mediana 20,8 meses	Mediana 18,7 meses [†]		16
Venetoclax	71% a 15 meses	Mediana 16 meses		17
(exclusivamente 3L y posteriores)				
Venetoclax + rituximab	Mediana 55,1 meses	Mediana 47,9 meses		18
SG				
Acalabrutinib	76,5% a 40,9 meses [¶]	76,5% a 40,9 meses [¶]	Estudio de fase I	14
Ibrutinib	Mediana 67,7 meses [¶]	Mediana 67,7 meses [¶]		15
Idelalisib + rituximab	Mediana 50,9 meses [†]	Mediana 28,5 meses [†]		16
Venetoclax	84% a 24 meses [¶]	84% a 24 meses [¶]		17
Venetoclax + rituximab	82,1% a 60 meses [¶]	82,1% a 60 meses [¶]		19

*Aunque los datos utilizados son la mejor evidencia disponible, existe la limitación del estudio RESONATE-2¹², que no incluye pacientes con del(17p).

[†]del(17p) y/o mutación TP53.

[‡]del(17p) como criterio de inclusión.

[§]Indicar como limitación que, aunque hubiera sido mejor utilizar como parámetro el tiempo hasta el siguiente tratamiento en lugar de la SLP, dado que este no está siempre disponible se ha optado por otro parámetro que sí estuviera disponible.

[¶]Independientemente del estado del(17p).

del(17p): delección en el brazo corto del cromosoma 17; 1L: primera línea de tratamiento; 2L: segunda línea de tratamiento; 3L: tercera línea de tratamiento; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

En cada año, los pacientes se distribuyeron en cuatro estados de la enfermedad alternativos: 1L, segunda línea (2L), tercera línea (3L) y muerte⁹. Se asumió que los pacientes eran tratados hasta la progresión o la duración máxima especificada en la ficha técnica de cada fármaco, sin considerar la suspensión del tratamiento por motivos distintos de la progresión de la enfermedad y no existiendo brecha de tratamiento entre la progresión y el inicio de la siguiente línea.

La distribución de los pacientes para cada línea de tratamiento y muerte se basó en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en los datos de supervivencia global (SG) de los ensayos clínicos publicados sobre cada una de las opciones terapéuticas consideradas. Las tasas de SLP del tratamiento de 1L anuales permitieron estimar la proporción de pacientes que permanecen en 1L. Los pacientes que progresaron desde 1L se distribuyeron a 2L-3L, según las tasas de SLP y SG del tratamiento de 2L ese año, y muerte (tras 2L o 3L). El modelo asumió que todos los pacientes recibían al menos dos líneas de tratamiento antes de morir.

Eficacia

El modelo utilizó distribuciones exponenciales para extrapolar las curvas de SLP y SG, asumiendo que los

pacientes progresaban o morían a un ritmo constante. El modelo asumió también que la eficacia de un tratamiento era independiente del tratamiento previo recibido.

Para los datos de eficacia se seleccionó la información disponible de los ensayos clínicos, con los siguientes criterios:

- Información disponible en el ensayo clínico de fase III para cada tratamiento y población [con/sin del(17p)].
- Información de los estudios con mayor tiempo de seguimiento.
- En caso de disponer de mediana de SLP o SG se escogió esta información; en caso contrario, se utilizó la proporción de pacientes supervivientes en el mayor plazo de seguimiento según las curvas de SLP y/o SG.
- En caso de no disponer de información para los grupos de población con y sin del(17p), se seleccionó la información disponible independientemente del estado de delección.
- En ausencia de información de un estudio de fase III, se seleccionó la del estudio de fase II.

Los datos y las fuentes de eficacia utilizados en el modelo se presentan en la **tabla 1**, y fueron validados y priorizados por expertos clínicos de referencia.

Tabla 2. Secuencias de tratamiento que contienen terapias orales para la leucemia linfocítica crónica consideradas en el modelo (por orden alfabético)

1L	2L	3L
Pacientes con del(17p) Acalabrutinib Acalabrutinib Ibrutinib Ibrutinib Venetoclax + obinutuzumab Venetoclax + obinutuzumab	Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Acalabrutinib Ibrutinib	Idelalisib + rituximab Venetoclax Idelalisib + rituximab Venetoclax Idelalisib + rituximab Idelalisib + rituximab
Pacientes sin del(17p) Acalabrutinib Acalabrutinib Ibrutinib Ibrutinib Ibrutinib Venetoclax + obinutuzumab Venetoclax + obinutuzumab	Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Venetoclax + rituximab Ibrutinib Ibrutinib	Idelalisib + rituximab Venetoclax Acalabrutinib Idelalisib + rituximab Venetoclax Idelalisib + rituximab Venetoclax + rituximab

del(17p): delección en el brazo corto del cromosoma 17; 1L: primera línea de tratamiento; 2L: segunda línea de tratamiento; 3L: tercera línea de tratamiento.

Secuencias de tratamiento

Para los dos escenarios del modelo, con y sin del(17p), se definieron patrones de tratamientos teniendo en cuenta monoterapia o combinación financiados por el SNS, y cuya utilización en la práctica clínica en pacientes con y sin del(17p) fue validada por expertos de referencia (Tabla 2).

Costes

Esta evaluación se llevó a cabo desde la perspectiva del SNS español, por lo que solo se consideraron los costes directos sanitarios (actualizados a euros de 2023): farmacológicos, administración, transporte, pruebas realizadas, visitas habituales y de manejo de AA.

Para estimar el coste farmacológico se recogieron la dosis y la frecuencia de cada tratamiento para el primer año y los posteriores a partir de la ficha técnica de cada fármaco, todo ello validado por expertos de referencia. Finalmente, el coste de cada secuencia de tratamiento resultó de sumar los costes de los fármacos que la componen, según su duración.

El coste de administración se tuvo en cuenta únicamente para secuencias que incluían fármacos de administración intravenosa (obinutuzumab y rituximab), y se determinó la frecuencia de administración según la posología indicada en la ficha técnica.

El modelo asumió también un coste de transporte único²⁰ al inicio de la terapia para el manejo de los AA. Sin embargo, los expertos convinieron que no todos los pacientes con AA precisarían transporte

sanitario, estimando que esto solo sucedería en el 5% de los pacientes por AA y considerando la misma proporción independientemente de la terapia y la línea de tratamiento.

El coste de monitorización incluyó pruebas y visitas habituales de seguimiento. Los expertos estimaron que la utilización media anual de recursos sanitarios era igual para todos los tratamientos, excepto para venetoclax, para el que se acordó incluir recursos específicos adicionales. Los costes de seguimiento se aplicaron a todos los pacientes vivos en cada año del análisis. De acuerdo con la monitorización validada con los expertos, se estimó un coste anual total por paciente independientemente de la secuencia de tratamiento. Además, se estimó un coste único de cuidados paliativos asociado al estado de muerte independientemente del tratamiento previo²⁰.

En todos los pacientes, para las combinaciones con venetoclax se asumió un coste único de prevención del síndrome de lisis tumoral durante el periodo de aumento de dosis, que incluía el coste de hospitalización en el servicio de hematología, exámenes bioquímicos, fármacos profilácticos (alopurinol y rasburicasa) y transporte del paciente²⁰, y se calculó utilizando los costes unitarios para pacientes de riesgo bajo, riesgo moderado y riesgo alto, así como la proporción de pacientes en cada nivel de riesgo^{18,21}. Los expertos estimaron también incluir tres hemogramas, tres analíticas de bioquímica general y un inmunofenotipo al inicio del tratamiento con los regímenes con venetoclax, independientemente del grupo de riesgo.

La estimación del coste de los AA asociados a cada secuencia de tratamiento se limitó a aquellos de grado 3/4 reportados en los ensayos clínicos y que se producen en $\geq 5\%$ de los pacientes. La frecuencia de cada AA para cada tratamiento se obtuvo de la literatura. Los costes asociados con los AA se aplicaron como un coste único al inicio de la terapia (es decir, el año 1 para las terapias de 1L y los años 2 a 10 para las terapias de 2L y 3L), y las tasas de AA basadas en pacientes con LLC en recaída o refractaria se utilizaron para las terapias de 2L y 3L.

Resultados

La **tabla 3** recoge los costes para cada secuencia de tratamiento incluida en el modelo, y la **figura 1** muestra el coste por paciente para cada una de ellas en cada escenario.

En el modelo se observa que el coste por paciente de la LLC es superior el primer año, independientemente de la secuencia de tratamiento y de la presencia o ausencia de del(17p), siendo el coste farmacológico el mayor componente del coste total en todos los casos (**Fig. 1**).

En el escenario de la población con del(17p) se estimó una media de costes totales de las secuencias de 589.685,67 €, siendo de 411.826,29 € para las secuencias que iniciaban con venetoclax + obinutuzumab y de 678.615,36 € para el resto. Del mismo modo, en el escenario de la población sin del(17p) se estimó una media de costes totales de las secuencias de 556.115,80 €, siendo de 269.148,58€ para las secuencias que comenzaban con venetoclax + obinutuzumab y de 670.902,69 € para el resto de las secuencias.

Desde la perspectiva del SNS español, las secuencias de tratamiento que iniciaban con venetoclax + obinutuzumab generaron los menores costes totales entre las secuencias comúnmente utilizadas en España, independientemente del estado de del(17p). Por este motivo, se estima que el impacto presupuestario de las secuencias que inician con venetoclax + obinutuzumab supone un ahorro debido a reducciones sustanciales en los costes del tratamiento, relacionadas con su duración finita. Teniendo en cuenta los costes totales de las secuencias, el ahorro promedio sería de 266.800 € y 401.800 € en las secuencias con y sin del(17p), respectivamente (**Fig. 1**).

Discusión

En las últimas décadas, el manejo de la LLC ha experimentado mejoras clínicas muy relevantes, gracias a la

autorización de fármacos que han permitido establecer nuevas combinaciones y estrategias de tratamiento^{1,6,7}. Diversas publicaciones recogen datos de registros o de estudios de cohortes retrospectivos que respaldan los resultados de los estudios aleatorizados con diferentes estrategias de secuenciación en la práctica clínica⁶. En el presente estudio se ha realizado un análisis del impacto económico incluyendo las secuencias de tratamiento que contienen terapias orales comúnmente utilizadas en la práctica clínica en España. El análisis sugiere que aquellas que comienzan por venetoclax + obinutuzumab, además de aportar resultados de eficacia y seguridad clínicamente relevantes en pacientes con y sin del(17p), permitirían al SNS optimizar la utilización de recursos sanitarios gracias al ahorro que suponen. En este sentido, y a la espera de estudios de comparación directa, los datos actuales de 1L en el escenario con del(17p) podrían sugerir una SLP ligeramente inferior para el tratamiento finito, aunque este permitiría el retratamiento^{11,25}.

El tratamiento de la LLC se debe personalizar en función de, entre otros aspectos, las características clínicas del paciente²⁶. El presente estudio asume que todos los pacientes son tratados, al menos, con 2L de tratamiento antes de morir, incluyendo secuencias de 3L de tratamiento en el análisis. En la práctica clínica, la experiencia de uso de 3L en LLC es limitada, siendo una opción en estos casos incluir a los pacientes en ensayos clínicos. Dado que el modelo no considera esta opción, y aunque pocos pacientes serán candidatos para recibir 3L, el principio general asumido y validado por expertos clínicos de referencia fue utilizar una clase terapéutica no utilizada anteriormente, excepto para venetoclax en pacientes en que la recaída/refractariedad se produzca a largo plazo. Por otro lado, en pacientes sin del(17p) el tratamiento con clorambucilo + obinutuzumab es una opción utilizada exclusivamente en población de edad avanzada, por lo que no se puede comparar con el resto de las opciones de tratamiento incluidas en el modelo y se optó por excluirla del análisis.

El análisis muestra que, para todos los tratamientos, el mayor componente del coste es el farmacológico, aunque disminuye su peso en las secuencias iniciadas con venetoclax + obinutuzumab, una de las combinaciones de fármacos ampliamente recomendada en 1L por su alta eficacia y duración fija del tratamiento²¹.

Este estudio presenta algunas limitaciones, la primera de ellas derivada de que el modelo representa una simplificación de la realidad y, aunque esté basado en la mejor evidencia posible, nunca será una representación

Tabla 3. Costes asociados a cada uno de los tratamientos para la leucemia linfóide crónica considerados en el modelo

Tratamiento	Coste farmacológico			Coste de monitorización*	Coste de transporte		Costes específicos para venetoclax ^d	Costes de los AA
	Anual (1.º año)	Anual (años posteriores)	Duración del tratamiento		Anual (1.º año) [†]	Único, para el manejo de AA [‡]		
1L Acalabrutinib Ibrutinib Venetoclax + obinutuzumab	73.884,72€	73.884,72€	Hasta progresión Hasta progresión Terapia de duración fija solo por 1 año	1.893,28€	0,00€	0,62€	2.199,08€	856,35€
	73.884,72€	73.884,72€			0,00€	1,55€		2.178,15€
	95.438,46€	0,00€			4.037,58€	2,69€		4.816,72€
2L Acalabrutinib Ibrutinib Venetoclax + rituximab	73.884,72€	73.884,72€	Hasta progresión Hasta progresión Terapia de duración fija durante 2 años, incluyendo un periodo de aumento de dosis de 5 semanas en el primer año para venetoclax y rituximab administrado solo durante los primeros 6 ciclos	1.893,28€	0,00€	1,07€	2.199,08€	1.441,79€
	73.884,72€	73.884,72€			0,00€	1,19€		1.632,50€
	76.780,28€	74.360,04€			2.691,72€	2,62€		4.638,18€
3L Acalabrutinib Idelalisib + rituximab	73.884,72€	73.884,72€	Hasta progresión Hasta progresión, con rituximab administrado solo durante los primeros 6 ciclos	1.893,28€	0,00€	1,07€	2.199,08€	1.441,79€ [¶]
	58.969,43€	47.138,00€			2.691,72€	1,50€		1.965,89€ [¶]
	64.948,86€	74.360,04€			0,00€	2,52€		2.933,16€ [¶]
Venetoclax								
Venetoclax + rituximab	76.780,28€	74.360,04€	Terapia de duración fija durante 2 años, incluyendo un periodo de aumento de dosis de 5 semanas en el primer año para venetoclax y rituximab administrado solo durante los primeros 6 ciclos		2.691,72€	2,62€	2.199,08€	4.638,18€ [¶]

*Coste anual de los recursos utilizados, independientemente de la terapia utilizada.
†Se asume solo un coste anual para las secuencias que incluyen fármacos de administración intravenosa y es el resultado de multiplicar la frecuencia anual de administración por la suma de los siguientes costes individuales (correspondientes al coste de cada administración): transporte del paciente al lugar de administración, visita al hospital de día para la administración del fármaco y visita a la farmacia hospitalaria.
‡AA de grado 3/4 que ocurrieron en ≥ 5% de los pacientes en al menos un grupo de tratamiento de los ensayos clínicos por el 5% de los pacientes por AA que precisarán el transporte.
§Aplican a los regímenes de tratamiento basados en venetoclax y son independientes del tipo de paciente.
¶Se asumen las mismas frecuencias que para la 2L de cada uno de los regímenes de tratamiento.
Para los fármacos con dosis variable según el peso o el área de superficie corporal del paciente se asumieron 70,0 kg y 1,7 m² (medias para la población española de pacientes con LLC), respectivamente²¹. Para cada fármaco se consideraron el precio de venta del laboratorio sin IVA publicado en la base de datos del Colegio Oficial de Farmacéuticos²³ y las deducciones establecidas por el Real Decreto Ley 8/2010, modificado por el Real Decreto Ley 9/2011, actualizadas a septiembre de 2022²⁴.
AA: acontecimiento adverso; 1L: primera línea de tratamiento; 2L: segunda línea de tratamiento; 3L: tercera línea de tratamiento.

**Figura 1.** Coste total y anual de la leucemia linfocítica crónica por paciente según secuencia de tratamiento.

Acala: acalabrutinib; del(17p): delección en el brazo corto del cromosoma 17; Ibru: ibrutinib; Ide + R: idelalisib + rituximab; 1L: primera línea; 2L: segunda línea; 3L: tercera línea; V + O: venetoclax + obinutuzumab; V + R: venetoclax + rituximab.

exacta de la práctica clínica real. Otra limitación es la asunción de una 3L de tratamiento en todas las secuencias incluidas en el modelo, hecho que no siempre se ajusta a la práctica clínica. Esta simplificación de la realidad implica que los costes estimados en nuestro análisis serían los máximos, ya que la mayoría de los pacientes no llegarían a recibir las secuencias terapéuticas completas presentadas en el modelo. Asimismo, el hecho de no considerar la discontinuación del tratamiento por otras razones que no sean la progresión de la enfermedad, y que no exista brecha de tratamiento entre la progresión y el inicio de la siguiente línea, también implica costes máximos en los resultados del análisis. Una limitación adicional es que el análisis se realizó con precios notificados de medicamentos, por lo que los resultados podrían variar en la medida en que existan diferencias entre los precios notificados y los financiados. El impacto de esta diferencia podría afectar a la magnitud de la diferencia entre las secuencias evaluadas, pero es menos probable que afecte a la dirección de los resultados obtenidos favorables a las estrategias con venetoclax + obinutuzumab en 1L y, por tanto, a la conclusión del estudio. En cuanto a la eficacia, dado que la SLP y la SG incluidas en el modelo se extraen de los ensayos clínicos, con las limitaciones que esto conlleva, es posible que ello suponga una sobreestimación en comparación con la práctica clínica. Por último, si bien los resultados podrían variar según la edad de los pacientes, el modelo no fue diseñado para estimar este subanálisis de costes, que sí podría incorporarse en futuros estudios.

El presente análisis proporciona una estimación del impacto económico de la secuenciación de tratamientos que contienen terapias orales en LLC para el SNS español. Las secuencias de tratamiento con venetoclax + obinutuzumab en 1L generaron los costes totales más bajos entre las secuencias comúnmente utilizadas en España, independientemente del estado mutacional del(17p), suponiendo un ahorro de costes para el SNS de aproximadamente 266.800 € y 401.800 € en las secuencias con y sin del(17p), respectivamente. Este estudio puede ayudar a definir futuras estrategias terapéuticas que, garantizando la eficacia y la seguridad, contribuyan también a la sostenibilidad del SNS.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer el apoyo de Daniel Callejo Velasco, de IQVIA, en el diseño del estudio, el análisis de datos y la redacción médica. Este apoyo fue financiado por AbbVie.

Financiamiento

El diseño, la realización del proyecto y el apoyo financiero para el estudio han sido proporcionados por AbbVie.

Conflicto de intereses

T. Baumann ha recibido honorarios por su participación en actividades formativas, ponencias y paneles de expertos de AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Gilead, Incyte, Janssen, Lilly, MSD, Novartis y Roche. R. Lluch García ha recibido honorarios por su participación en actividades formativas, ponencias y paneles de expertos de AbbVie y Janssen. V. Martínez-Callejo ha recibido honorarios por su participación en paneles de expertos de AbbVie. C. Ulibarrena ha recibido honorarios por su participación en conferencias, presentaciones, paneles de expertos, redacción de manuscritos o eventos educativos de AbbVie y AstraZeneca. C. Barrull es empleada de IQVIA España. M. Gómez de Salazar y E. Villa son empleados de AbbVie y pueden ser propietarios de acciones de AbbVie. M. Micaela Viña Romero no tiene conflictos de intereses que declarar. Ninguno de los autores percibió remuneración por la redacción del presente artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Montañés B, Casado G, Medina A, Nieto P, Ramírez-Payer A. Cost-minimisation analysis of chronic lymphocytic leukemia in Spain in the era of oral targeted therapies. *Farm Hosp.* 2022;46:72-9.
2. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Orphanet Report Series - Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data. 2022. (Consultado el 14-11-2022.) Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf

3. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724-34.
4. Marcos-Gragera R, Vilardell L, Izquierdo A, Masuet C, Gardella S, Bernado L, et al. [Population-based incidence of lymphoid neoplasms by histological subtypes in Girona (Spain), 1994-2001]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:5-12.
5. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021;96:1679-705.
6. Ochagavía Sufrategui M, Gil Lemus M, Yáñez San Segundo L, Amado Diago CA, Barbadillo Villanueva S, Martínez Callejo V, et al. Adherence and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with oral antineoplastic drugs. *Farm Hosp*. 2023;47:69-74.
7. Ministerio de Sanidad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinación con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-venetoclax-venclyxto-en-combinacion-con-obinutuzumab-en-leucemia-linfocitica-cronica/>.
8. 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;37:269-77.
9. Hazra NC, Fang H, Manzoor BS, Troussard X, Lévy V, Ysebaert L, et al. The economic impact of treatment sequences for chronic lymphocytic leukemia (CLL) in France: a cost of care model of first-line treatment sequences. *International Workshop on CLL (iwCLL) Annual Meeting*, September 17-20, 2021 Virtual, 2021.
10. Zenz T, Vollmer D, Trbusek M, Smardova J, Benner A, Soussi T, et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia*. 2010;24:2072-9.
11. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2022;36:1171-5.
12. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6:3440-50.
13. Al-Sawaf O, Zhang C, Lu T, Liao MZ, Panchal A, Robrecht S, et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol*. 2021;39:4049-60.
14. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021;39:3441-52.
15. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94:1353-63.
16. Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2019;37:1391-402.
17. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374:311-22.
18. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Venclyxto®. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210621152133/anx_152133_es.pdf.
19. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Owen C, et al. Five-year analysis of Murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx). 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, 2020.
20. Oblisque Consulting. e-salud. eSalud - Información económica del sector sanitario. (Consultado el 11-02-2022.) Disponible en: <http://esalud.oblique.com/>.
21. 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;380:2225-36.
22. Grupo GENESIS. Idelalisib en leucemia linfocítica crónica. 2016. Disponible en: https://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#l.
23. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Base de datos BotPlus 2.0. (Consultado el 29-03-2022.) Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>.
24. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010. Febrero 2020. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infolindustria/infoDeducciones/home.htm>.
25. Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, Moreno C, O'Brien SM, Li J, et al. Long-term efficacy of first-line ibrutinib treatment for chronic lymphocytic leukaemia in patients with TP53 aberrations: a pooled analysis from four clinical trials. *Br J Haematol*. 2022;196:947-53.
26. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:65-75.