

# **Venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament de primera línia de la leucèmia limfocítica crònica**

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

15 de juliol de 2022

### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Jordi Esteve, Josep M<sup>a</sup> Ribera
- Experts clínics externs: Ana Carla Oliveira (Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia), Pau Abrisqueta (Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron), i Julio Delgado (Servei d'Hematologia de l'Hospital Clínic de Barcelona)
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Cristina Ibáñez
- Divisió econòmica del Medicament del CatSalut: Daniel Gay
- Gerència del Medicament del CatSalut: Laia Rosich, Caridad Pontes, Antoni Vallano.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament de primera línia de la leucèmia limfocítica crònica: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: venetoclax, obinutuzumab, leucèmia limfocítica crònica

### **Alguns drets reservats**

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

### **Edita:**

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1. Punts clau .....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut .....	5
2.1. Descripció del problema de salut .....	6
2.2. Tractament de la malaltia .....	7
3. Àrea descriptiva del medicament .....	9
3.1. Utilització en poblacions especials.....	10
3.2. Dades farmacocinètiques .....	11
4. Evidència disponible .....	11
5. Avaluació de l'eficàcia .....	12
5.1. Assaigs clínics .....	12
6. Avaluació de la seguretat .....	19
6.1. Esdeveniments adversos .....	19
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	22
6.3. Pla de gestió de riscos .....	24
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	25
8. Àrea econòmica .....	28
8.1. Cost del tractament .....	29
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	30
Bibliografia.....	37

## 1. Punts clau

- La combinació de venetoclax, un inhibidor selectiu de la proteïna antiapoptòtica BCL-2, i obinutuzumab, un anticòs monoclonal anti-CD20, està indicada per al tractament de pacients adults amb leucèmia limfocítica crònica (LLC) que no han estat tractats prèviament.
- L'evidència sobre l'eficàcia i seguretat de la combinació prové d'un estudi de fase III (CLL14/BO25323), aleatoritzat, multicèntric, obert i controlat amb la teràpia combinada d'obinutuzumab i clorambucil, en pacients adults amb LLC sense tractament previ i amb comorbiditats.
- La combinació de venetoclax i obinutuzumab va demostrar una millora estadísticament significativa en la supervivència lliure de progressió (SLP) respecte el grup obinutuzumab+clorambucil. Amb una mediana de seguiment de 52,4 mesos, la mediana d'SLP no s'havia assolit al braç experimental respecte els 36,4 mesos del braç control (HR = 0,33; IC95%: 0,25 - 0,45;  $p < 0,0001$ ). L'estimació de l'SLP als 4 anys en el grup venetoclax+obinutuzumab va ser del 74% respecte el 35,4% del braç control.
- La combinació de venetoclax i obinutuzumab va mostrar un benefici en les variables secundàries de taxa de resposta global, resposta completa i malaltia mínima residual. En un seguiment de 4 anys, no es van observar diferències significatives en termes de supervivència global.
- Les dades aportades de qualitat de vida són comparables entre braços de tractament, si bé la millora en l'estat general de salut dels pacients es va assolir de forma més ràpida amb venetoclax i obinutuzumab.
- El perfil de seguretat de la combinació de venetoclax i obinutuzumab és similar al seu ús individual en monoteràpia. Els EA més freqüents relacionats amb venetoclax i obinutuzumab van ser neutropènia, reaccions relacionades amb la perfusió, diarrea, trombocitopènia, pirèxia, nàusees, anèmia, tos, fatiga, constipació i cefalea. L'EA de grau 3-4 més comú va ser la neutropènia, seguida de la trombocitopènia i les reaccions relacionades amb la perfusió. La proporció de pacients que va requerir tractament amb factors estimulants dels granulòcits va ser similar entre els dos braços de tractament.
- Tant venetoclax com obinutuzumab poden causar una ràpida reducció del tumor que comporta un risc de síndrome de lisi tumoral. Cal administrar una profilaxi adequada en els pacients de risc.
- La incidència de les segones neoplàsies primàries, amb una mediana de seguiment de 52,4 mesos, va ser numèricament superior en el braç de venetoclax i obinutuzumab (18,9%, 47 esdeveniments) que en el braç control (14%, 42 esdeveniments) i s'ha identificat com a risc potencial important en el pla de gestió de riscos. El nombre d'EA que va conduir a la mort també va ser més elevat en el braç de venetoclax i obinutuzumab (23 [10,6%])

vs.14 [6,5%], respectivament). L'EA més freqüent com a causa de mort en el grup V+O va ser la sèpsia (17,6%).

- Manquen dades de seguretat a llarg termini i en pacients amb insuficiència renal greu.
- El tractament amb venetoclax i obinutuzumab té una durada finita, a diferència del tractament amb els inhibidors de BTK. No hi ha dades comparatives entre ells, si bé hi ha estudis en marxa (CLL17).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut

La leucèmia limfocítica crònica (LLC) és el tipus més freqüent de leucèmia en l'edat adulta al món occidental, amb una incidència de 4,2 casos per 100.000 habitants i any,(1) i una prevalença estimada a la Unió Europea de 4,8 casos per 10.000 habitants.(2) És més freqüent en homes (2:1) i la mediana d'edat al diagnòstic és de 72 anys.(1) La supervivència global als 5 anys és del 86%.

L'LLC és una alteració hematopoètica monoclonal caracteritzada per una expansió progressiva de limfòcits de la línia B. Aquests limfòcits són morfològicament madurs, però no ho són immunològicament. S'acumulen a la sang, medul·la òssia, ganglis limfàtics i melsa. El diagnòstic d'LLC requereix la presència de  $\geq 5 \times 10^9/L$  limfòcits B clonals en sang perifèrica mantinguts com a mínim 3 mesos. D'acord amb la classificació de l'OMS, l'LLC i el limfoma limfocític de cèl·lules petites (SLL) es consideren la mateixa entitat, però amb formes de presentació diferents: el terme LLC s'utilitza quan la malaltia es manifesta inicialment a la sang, mentre que s'utilitza el terme SLL quan es manifesta inicialment als ganglis limfàtics. El tractament, però, és el mateix.(3)

S'han descrit diferents biomarcadors pronòstics i/o predictius:(4)

- del(11q) i/o del(17p), proporciona pitjor pronòstic que els pacients amb cariotip normal o del(13q) com a única alteració citogenètica.
- mutació *TP53*, confereix pronòstic inferior i és predictiu de tractament (amb mala resposta a la immunoquimioteràpia, però amb millors resultats amb inhibidors del receptor de cèl·lules B [BCR] o de BCL-2).
- mutació somàtica en les cadenes pesades de les immunoglobulines (IGHV), que confereix millor pronòstic. Es recomana la determinació només al diagnòstic.
- s'han descrit mutacions en altres gens amb valor pronòstic favorable (*MYD88*) o desfavorable (*NOTCH1*, *SF3B1*, *TP53*, *ATM*, *BIRC3*). La seva incidència al diagnòstic és baixa (< 10%), però la freqüència augmenta amb l'evolució de la malaltia.

L'estadiatge de malaltia es fa amb les classificacions de Rai i Binet, basats en dades de l'exploració física i de paràmetres de laboratori. L'LLC és una malaltia amb comportament heterogeni; els pacients poden seguir un curs indolent durant anys i no requerir tractament, o bé poden presentar criteris de malaltia que requereixin iniciar tractament. D'acord amb els criteris iwCLL, es defineix com a malaltia activa la presència d'almenys un dels següents criteris: presència de símptomes relacionats amb la malaltia (pèrdua de pes, astènia, febre, sudoració nocturna), símptomes o complicacions de la limfadenopatia o esplenomegàlia, infiltració d'altres teixits (pulmó, ronyó i pell), limfocitosi progressiva (increment de  $\geq 50\%$  en un període de 2 mesos) o temps de duplicació limfocitari < 6 mesos (si limfòcits  $>30 \times 10^9/L$ ), insuficiència medul·lar progressiva, anèmia autoimmune i/o trombocitopènia amb resposta pobre al tractament convencional.(3)

## 2.2. Tractament de la malaltia

En la majoria dels casos, la LLC segueix sent una malaltia incurable. L'objectiu del tractament es basa en prolongar la supervivència i millorar la qualitat de vida dels pacients.

En els estadis inicials de la malaltia (Binet A i B; Rai 0-II) sense presència de malaltia activa, no s'ha demostrat que el tractament produeixi un augment en la supervivència, per aquest motiu l'estàndard és l'observació. En canvi, es recomana iniciar el tractament en els estadis inicials (Binet A i B; Rai 0-II) amb malaltia activa o en els estadis avançats (Binet C; Rai III-IV).

L'elecció de la primera línia de tractament d'LLC ve determinada per la presència de factors de risc: del(11q), del(17p), mutació *TP53*, estat mutacional d'IGHV, edat, estat físic, comorbiditats del pacient i tractaments concomitants, principalment.

Els pacients sense del(17p) o mutació *TP53* menors de 65-70 anys i sense comorbiditats es poden beneficiar d'immunoquimioteràpia: esquema FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) o bé RB (rituximab, bendamustina). Els pacients amb del(17p) o mutació *TP53* presenten resistència inherent als anàlegs de purines i als agents alquilants, amb pitjor pronòstic respecte els pacients que no presenten aquestes mutacions.(1)

La senyalització del receptor de cèl·lula B (BCR) és un factor important en la patogènesi de l'LLC, i l'activació de la tirosinquinasa de Bruton (BTK) és una via molecular important. Les teràpies dirigides d'inhibició contra BCR (iBCR); ibrutinib, acalabrutinib i idelalisib, i els inhibidors anti-CD20 (rituximab i obinutuzumab), han millorat les opcions de tractament dels pacients amb del(11q), del(17p) o mutació *TP53*, tant en primera línia com en la recaiguda o refractarietat (R/R). També es disposa de venetoclax, un inhibidor de la proteïna antiapoptòtica BCL-2 (iBCL-2), per al tractament dels pacients amb del(17p) o mutació *TP53* no candidats a un iBCR.

Malgrat les taxes de resposta al tractament de primera línia són elevades, els pacients amb LLC poden experimentar recaigudes al llarg de l'evolució de la malaltia o toxicitats limitants que motivin el canvi de tractament. L'elecció del tractament en R/R ha de tenir en compte la durada de la resposta al tractament previ, l'objectiu terapèutic plantejat, l'estat del pacient i la seva qualitat de vida, i les toxicitats esperades amb el nou tractament.(3-5)

Recentment s'ha aprovat la combinació de venetoclax i obinutuzumab per a pacients d'LLC en primera línia de tractament. A la taula 1 s'indiquen les diferents opcions autoritzades i finançades per al tractament de l'LLC en primera línia.

**Taula 1. Característiques comparades amb altres fàrmacs autoritzats i finançats en el mateix escenari (primera línia de tractament).**

Fàrmac/ Esquema	Venetoclax +obinutuzumab	FCR	Ibrutinib	Acalabrutinib	Obinutuzumab +Clorambucil	Rituximab +bendamustina	Rituximab +idelalisib	Venetoclax
Pauta	Cicle 1 a 6: V: 400 mg/24h ORAL (escalat dosi*)  O: 100 mg d1, 900 mg d2, 1000 mg d8,15 IV (a partir del cicle 2 al 6: O: 1000 mg d1 IV)  Cicle 7 a 12: V: 400 mg/d ORAL Cada 28 dies	F: 25 mg/m <sup>2</sup> d1-3 IV C: 250 mg/m <sup>2</sup> d1-3 R: 375 mg/m <sup>2</sup> d1 IV cicle 1, 500 mg/m <sup>2</sup> d1 IV cicles 2 a 6  Cada 28 dies	420 mg/d ORAL	100 mg/12h ORAL	O: 100 mg d1, 900 mg d2, 1000 mg d8,15 IV cicle 1 i després 1000 mg d1 cicles 2 a 6  Cl: 0,5 mg/kg d1,15  Cada 28 dies	B: 70 mg/m <sup>2</sup> d1-2 R: 375 mg/m <sup>2</sup> d1 cicle 1 i després 500 mg/m <sup>2</sup> d1 cicles 2 a 6  Cicles de 28 dies (6 cicles)	Idelalisib 150 mg/12h ORAL  R: 375 mg/m <sup>2</sup> , seguit de 500 mg/m <sup>2</sup> cada 2 setmanes x 4 dosis i després cada 4 setmanes x 3 dosis (8 infusions)	400 mg/24h ORAL (amb escalat de dosi*)
Via administració	OR i IV	IV	OR	OR	OR i IV	IV	OR i IV	OR
Durada	12 cicles de 28 dies	6 cicles de 28 dies	Fins a progressió /toxicitat	Fins a progressió /toxicitat	6 cicles de 28 dies	6 cicles de 28 dies	R: 8 infusions Idelalisib: fins a progressió	Fins a progressió /toxicitat
Esdeveniments adversos (EA) destacables	Neutropènia, RRP, anèmia, neutropènia febril, pneumònia, síndrome lisi tumoral, segones neoplàsies	Citopènies, infeccions, náusees i vòmits, neurotoxicitat, segones neoplàsies, anèmia hemolítica autoimmune	Diarrea, dolor musculoesquelètic, infeccions, citopènies, hemorràgies, filbril·lació auricular, hipertensió, LMP, segones neoplàsies	Diarrea, dolor musculoesquelètic, infeccions, citopènies, hemorràgies, filbril·lació auricular, segones neoplàsies	RRP, infeccions, síndrome de lisi tumoral, citopènies, LMP, alt. CV + EA clorambucil, segones neoplàsies	Citopènies, náusees i vòmits, reaccions al·lèrgiques, febre + EA rituximab, segones neoplàsies	Infeccions, neutropènia, pneumonitis, diarrea/colitis, augment transaminases, augment dels triglicèrids+ EA rituximab, segones neoplàsies	Neutropènia, anèmia, infeccions, pneumònia, síndrome lisi tumoral, hiperfosfatèmia, neutropènia febril, segones neoplàsies
Altres característiques	1aL Ús en pacients no <i>fit</i> , amb o sense del(17p) o mutació <i>TP53</i>	1aL En pacients <i>fit</i> sense del(17p) o mutació <i>TP53</i> , ni mutació IGHV	1aL i R/R En pacients amb del(17p) o mutació <i>TP53</i>	1aL i R/R En pacients amb o sense del(17p) o mutació <i>TP53</i>	1aL Ús en pacient fràgil, sense del(17p) o mutació <i>TP53</i>	1aL i R/R En pacient no candidat a FCR, sense del(17p) o mutació <i>TP53</i> , ni mutació IGHV	1aL* i R/R En pacients amb del(17p) o mutació <i>TP53</i>  <i>*no eligibles per cap altra teràpia</i>	1aL* i R/R En pacients amb del(17p) o mutació <i>TP53</i>  <i>*no eligibles per iBTK</i>

B: bendamustina; C: ciclofosfamida; Cl: clorambucil; d: dia; EA: esdeveniments adversos; F: fludarabina; iBTK: inhibidors de BTK; IV: intravenós; LMP: leucoencefalopatia multifocal progressiva; O: obinutuzumab; OR: oral; R: rituximab; R/R: recaiguda/refractarietat; RRP: reaccions relacionades amb la perfusió; V: venetoclax.

\* Escalat de dosi de venetoclax durant 4-5 setmanes (dosi inicial 20 mg/d, amb increments setmanals fins a 400 mg/d).



### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 2. Característiques de venetoclax i obinutuzumab.(6,7)

Principi actiu	Venetoclax	Obinutuzumab
<b>Nom comercial</b>	Venclyxto®	Gazyvaro®
<b>Laboratori</b>	Abbvie Deutschland GmbH & Co.KG	Roche Registration GmbH
<b>Presentacions</b>	Comprimits recoberts amb pel·lícula de 10, 50 i 100 mg	1000 mg concentrat per a perfusió, vial 40 ml
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Fumarat d'estearil i sodi	-
<b>Codi ATC</b>	L01XX52	L01XC15
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat (EMA)	Centralitzat (EMA)
<b>Condicions de dispensació</b>	Diagnòstic hospitalari	Ús hospitalari
<b>Informació de registre</b>	-	Medicament orfe
<b>Indicació avaluada i data d'autorització</b>	EMA (9/3/2020): Venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament de pacients adults amb LLC que no han estat tractats prèviament.  FDA (15/5/2019): Venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament en primera línia de pacients adults amb LLC o limfoma limfocític de cèl·lules petites.	
<b>Situació de finançament</b>	01/12/2021: Finançada la combinació pel tractament en primera línia de pacients adults amb LLC.	
<b>Mecanisme d'acció</b>	Inhibidor selectiu de la proteïna antiapoptòtica BCL-2 (B-cell lymphoma). S'ha demostrat que hi ha una sobreexpressió de BCL-2 en la LLC i s'ha associat a la resistència a medicaments antineoplàstics. Venetoclax s'uneix directament al lloc d'unió del domini BH3 de BCL-2 i desplaça a les proteïnes proapoptòtiques amb dominis BH3, desencadenant l'apoptosi.	Anticòs monoclonal recombinant anti-CD20 humanitzat tipus II de l'isotip IgG1. Actua específicament sobre l'antigen transmembrana CD20 a la superfície de limfòcits pre-B i B madurs. Indueix la mort cel·lular directa, media la citotoxicitat cel·lular dependent d'anticossos (ADCC) i la fagocitosi cel·lular dependent d'anticossos (ADCP). A més, genera una citotoxicitat de baix grau dependent de complement (CDC).
<b>Posologia i forma d'administració</b>	12 cicles de venetoclax, cada cicle de 28 dies. Els 6 primers cicles en combinació amb obinutuzumab (amb escalat de dosi de venetoclax*), seguit de 6 cicles de venetoclax en monoteràpia.  * Venetoclax s'inicia el dia 22 del cicle 1 amb 20 mg/dia durant 7 dies. La dosi s'augmenta gradualment durant un període de 5 setmanes fins a assolir una dosi de 400 mg/dia, amb l'objectiu de disminuir el risc de síndrome de lisi tumoral (SLT).  Via oral. Es recomana l'administració juntament amb menjar.	6 cicles d'obinutuzumab, cada cicle de 28 dies. 100 mg d'obinutuzumab el dia 1 del cicle 1 per via intravenosa, seguits de 900 mg (afegits el dia 1 o bé el dia 2). Administrar 1000 mg els dies 8 i 15 del cicle 1 i el dia 1 de cada cicle posterior fins a completar 6 cicles.  Es recomana realitzar profilaxis per reduir el risc de SLT i reaccions relacionades amb la perfusió.

### 3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials.(6,7)

	Venetoclax	Obinutuzumab
<b>Pacients d'edat avançada</b>	No és necessari ajustar la dosi en cas de pacients de $\geq 65$ anys.	No és necessari ajustar la dosi en cas de pacients de $\geq 65$ anys.
<b>Pediatria</b>	No es disposa de dades de seguretat i eficàcia en nens i adolescents de $< 18$ anys.	No es disposa de dades de seguretat i eficàcia en nens i adolescents de $< 18$ anys.
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR lleu, moderada o greu (aclariment de creatinina, $\text{ClCr} \geq 15 \text{ mL/min}$ i $< 90 \text{ mL/min}$ ). No es disposa de dades en pacients amb $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$ ni en diàlisi. Es recomana precaució en pacients amb IR greu ( $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$ ) i administrar venetoclax només si el benefici supera el risc.  Els pacients amb IR poden necessitar profilaxis i seguiment més intensiu per tal de reduir el risc de síndrome de lisi tumoral a l'inici i durant la fase d'ajustament de la dosi.	No és necessari ajustar la dosi en pacients amb IR lleu o moderada.  No s'ha establert la seguretat en pacients amb IR greu.
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	No es recomana ajustar la dosi en pacients amb IH lleu o moderada.  En IH moderada (bilirrubina total entre 1,5 i 3 vegades el límit superior de la normalitat [LSN]) cal monitorar els pacients per si presenten signes de toxicitat.  Es recomana reducció de dosi de venetoclax de com a mínim un 50% en pacients amb IH greu (bilirrubina total $> 3 \times \text{LSN}$ ).	No s'ha establert la seguretat i eficàcia en pacients amb IH.
<b>Embaràs i lactància</b>	No es recomana l'administració durant l'embaràs.  Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar un mètode anticonceptiu efectiu durant el tractament i els 30 dies posteriors. Segons estudis en animals, venetoclax pot provocar danys al fetus.  Es desconeix si venetoclax i els seus metabòlits s'excreten per la llet materna. Interrompre la lactància durant el tractament.	No es recomana l'administració en dones embarassades a no ser que el benefici superi el risc potencial. Estudis en animals demostren una depleció de cèl·lules B en les cries.  Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar un mètode anticonceptiu altament efectiu durant el tractament i els 18 mesos posteriors.  Estudis en animals demostren que s'excreta per la llet materna. Interrompre la lactància durant el tractament i per un període de 18 mesos després de l'última dosi d'obinutuzumab.

### 3.2. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques.

	Venetoclax	Obinutuzumab
<b>Absorció</b>	La concentració plasmàtica màxima es va assolir a les 5-8 hores. L'administració amb un àpat ric en greixos va augmentar l'exposició a venetoclax de 5,1 a 5,3 vegades, en comparació amb l'administració en dejú.	S'administra per via intravenosa.
<b>Distribució</b>	S'uneix en gran mesura a proteïnes plasmàtiques humanes, sent la fracció lliure en plasma < 0,01 en un interval de concentració de 1-30 µM (0,87-26 µg/mL). El valor poblacional estimat del volum de distribució aparent va ser de 256-321 L.	La distribució està restringida principalment al plasma i al líquid intersticial.
<b>Metabolisme</b>	És metabolitzat principalment pel citocrom P450 CYP3A4. M27 és el principal metabòlit en plasma, amb una activitat inhibidora de BCL-2 d'almenys 58 vegades inferior a la de venetoclax <i>in vitro</i> .	No hi ha dades. Els anticossos s'eliminen principalment per catabolisme.
<b>Eliminació</b>	La semivida d'eliminació és de 26 hores, aproximadament. Després de l'administració de 200mg de venetoclax, el > 99,9% es va recuperar en femtes i < 0,1% en orina en un plaç de 9 dies. El 20,8% es va excretar com a venetoclax inalterat.	L'aclariment és d'aproximadament 0,11 L/dia amb una mediana de semivida d'eliminació de 26,4 dies. Durant el tractament inicial, l'abundància de cèl·lules CD20 causa l'eliminació ràpida d'obinutuzumab (aclariment no linial). A mesura que avança el tractament predomina l'aclariment linial.

Es recomana consultar la fitxa tècnica de [venetoclax](#) i [obinutuzumab](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

### 4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis de març de 2022. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament de la LLC prové principalment d'un estudi pivot fase III (CLL14 / BO25323) i 3 estudis de suport/extensió.

Estudi pivot:

- **CLL14 / BO25323 (NCT02242942)**: (8) estudi de fase III, aleatoritzat, obert i multicèntric que avalua el règim combinat d'obinutuzumab i venetoclax respecte a obinutuzumab i clorambucil en pacients amb LLC sense tractament previ i amb condicions mèdiques coexistents.

Estudis de suport/extensió:

- **Al-Sawaf O, et al.** Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. (9)

- **Al-Sawaf O, et al.** Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study.(10)
- **Al-Sawaf O, et al.** Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial.(11)

Adicionalment, s'identifica la següent revisió sistemàtica que serà considerada al present informe: Molica S, et al. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis.(12)

A l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR de la indicació avaluada en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

L'estudi CLL14 (BO25323) va avaluar el tractament en primera línia de la combinació de venetoclax i obinutuzumab en pacients diagnosticats amb LLC i presència de comorbiditats. Va incloure una fase de pre-inclusió amb 12 pacients per avaluar la seguretat, i un cop van arribar al cicle 3 es va iniciar la fase d'aleatorització.(13)

### Característiques principals dels assaigs

Taula 5. Característiques de l'estudi pivot avaluat.

	Estudi CLL14 (8,13)
<b>Disseny</b>	Fase III, aleatoritzat (1:1), amb control actiu, obert i multicèntric. Sense encreuament entre braços.
<b>Pacients aleatoritzats</b>	432 pacients aleatoritzats
<b>Criteris d'estratificació</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estadis Binet A, B o C.</li> <li>• Regió geogràfica.</li> </ul>
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 anys.</li> <li>• LLC amb criteris d'iniciar tractament segons iwCLL.</li> <li>• Sense tractament previ.</li> <li>• CICr 30-69 mL/min o CIRS &gt; 6</li> <li>• Adequada funció de la medul·la òssia, a menys que la citopènia sigui deguda a afectació per CLL.</li> <li>• Adequada funció hepàtica.</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transformació a LNH agressiu (transformació a Richter o a leucèmia pro-limfocítica).</li> <li>• Afectació del sistema nerviós central.</li> <li>• Pacients amb leucoencefalopatia multifocal progressiva.</li> <li>• Afectació d'òrgan o sistema amb puntuació de 4 segons valoració definida pel CIRS que limiti rebre tractament amb excepció dels ulls, orelles, nas i coll.</li> <li>• Anèmia hemolítica autoimmunitària no controlada o trombocitopènia immune.</li> <li>• Inadequada funció renal (CICr &lt; 30 mL/min).</li> <li>• Infeccions que requereixin tractament endovenós en els 2 últims mesos previs a l'inici de l'estudi.</li> <li>• Al·lèrgia severa o reaccions anafilàctiques a anticossos monoclonals humanitzats o murins, o sensibilitat o al·lèrgia a productes murins.</li> <li>• Infecció per hepatitis B o C (serologies positives), VIH o HTLV-1.</li> </ul>

<b>Durada</b>	12 cicles de 28 dies de durada.
<b>Grup intervenció</b>	V+O (n=216): Venetoclax 400 mg/dia amb escalat de dosi durant 5 setmanes iniciat el dia 22 del cicle 1 (dosi inicial 20 mg/dia, amb increments setmanals fins a 400 mg/dia), seguit de 400 mg/dia fins al cicle 12, via oral. Obinutuzumab 6 cicles: 100 mg dia 1, 900 mg dia 2 (o 1000 mg dia 1), 1.000 mg dia 8 i dia 15 (cicle 1), seguit de 1.000 mg dia 1 (cicles 2-6), via intravenosa.
<b>Grup control</b>	O+Cl (n=216): Obinutuzumab 6 cicles: 100 mg dia 1, 900 mg dia 2 (o 1.000 mg dia 1), 1.000 mg dia 8 i 15 (cicle 1), seguit de 1.000 mg dia 1 (cicles 2-6), via intravenosa. Clorambucil 12 cicles: 0,5 mg/kg dia 1 i dia 15 cada cicle (fins a 12 cicles), via oral.
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	La variable principal va ser l'SLP. Anàlisi per intenció de tractar (ITT).
<b>Càlcul de mida mostral</b>	Es va estimar que haurien de succeir 170 esdeveniments de progressió, recaiguda o mort per detectar una millora del 35% (HR=0.65) de V+O vs. O+Cl. Es va assumir un error alfa de 0.05, una potència estadística del 80% i un percentatge de pèrdues anuals del 10%. L'anàlisi intermèdia es va realitzar després de 110 esdeveniments (65%) d'SLP.

CIRS: total cumulative illness rating scale; CICr: aclariment de creatinina; HTLV-1: virus limfotòpic de cèl·lules T humanes; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; LLC: leucèmia limfocítica crònica; LNH: limfoma no Hodking; O+Cl: obinutuzumab+clorambucil; SLP: supervivència lliure de progressió; V+O: venetoclax+obinutuzumab.

## Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables de l'assaig CLL14.(8)

Variable primària	Descripció
Supervivència lliure de progressió (SLP) - Investigador	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o recaiguda de la malaltia segons els criteris iwCLL o mort per qualsevol causa. Avaluada per l'investigador.
Variables secundàries clau	Descripció
SLP- CRI	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o recaiguda de la malaltia segons els criteris iwCLL o mort per qualsevol causa. Avaluada per CRI.
Taxa de resposta global (TRG)	Proporció de pacients amb RC, RCi o RP després de 3 mesos de la finalització del tractament.
Resposta completa (RC)	Proporció de pacients amb RC o RCi després de 3 mesos de la finalització del tractament.
Malaltia mínima residual (MMR)	Proporció de pacients amb MMR negativa definida per menys d'una cèl·lula tumoral en 10.000 leucòcits ( $< 10^{-4}$ ) en sang perifèrica i medul·la òssia, als 3 mesos de la finalització del tractament. En el total de pacients i en els pacients amb RC.
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Altres variables secundàries	Descripció
Temps fins al següent tractament	Temps des de l'aleatorització fins a l'administració del següent tractament o mort per qualsevol causa.
<i>M.D. Anderson Symptom Inventory-CLL Score (MDASI-CLL)</i>	Canvi respecte als nivells basals en la puntuació MDASI-CLL. Variable que mesura els símptomes específics relacionats amb la LLC en les últimes 24h.
<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQC30)</i>	Canvi respecte als nivells basals en la puntuació del qüestionari EORTC QLQC30. Variable que valora la percepció del pacient i la qualitat de vida. Inclou 30 preguntes classificades en tres dominis: funcional, simptomatologia i estat global de salut.

CRI: Comitè revisor independent; iwCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia; RCi: resposta completa amb recuperació hematològica incompleta; RP: resposta parcial.

Les variables secundàries clau van ser analitzades de forma jerarquitzada.

Altres variables secundàries analitzades van ser la durada de la resposta i la supervivència lliure d'esdeveniments.

Les proves basals van incloure immunofenotip dels limfòcits circulants, anàlisi d'alteracions genòmiques per FISH, estat mutacional d'IGHV i *TP53* per seqüenciació, i mida dels nodes limfàtics per TAC o RMN. La malaltia mínima residual (MMR) va ser avaluada per PCR al·lel-específica i confirmada per citometria de fluxe. El risc de patir síndrome de lisi tumoral (SLT) va ser avaluat en funció del recompte limfocitari absolut i de la mida dels nodes limfàtics. Es van establir mesures profilàctiques amb hidratació i anitiperuricèmics abans de l'inici del tractament.

### Característiques dels pacients inclosos

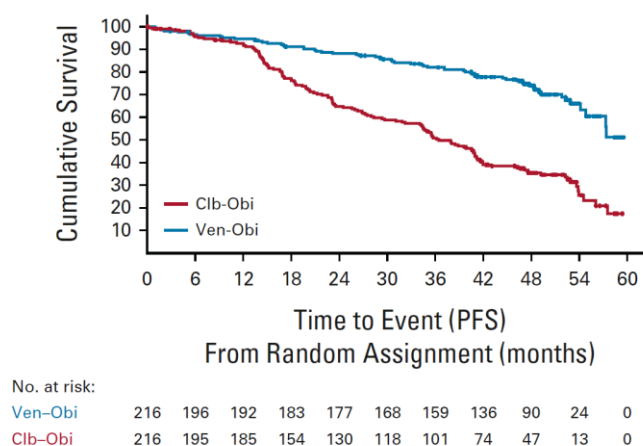
La mediana d'edat va ser de 72 anys (interval 41 - 89), el 34,7%  $\geq$  75 anys i el 66,9% homes. La majoria dels pacients estaven en un estadi de Binet B (36,3%) o C (42,8%). El 66,3% dels pacients es va considerar de risc intermedi i el 21,1% de risc alt pel síndrome de lisi tumoral, pel qual van rebre tractament profilàctic. La mediana del CIRS va ser numèricament superior en el grup V+O (9 en V+O vs. 8 en O+CI) i la proporció de pacients CIRS > 6 va ser del 86,1% en comparació amb el 81,9%, respectivament. Pel que fa a l'aclariment de creatinina, la proporció de pacients CICr < 70 mL/min va ser similar en els dos braços de tractament (59,5%; mediana de 65,2 mL/min en V+O i 55,4%; mediana de 67,5 mL/min en O+CI). La majoria dels pacients presentaven ECOG entre el 0-1 (87,7%) i en el grup d'alt risc (60,2%) pel que fa al pronòstic (índex de pronòstic internacional, IPI). El 15,3% dels pacients presentava del(17p), *TP53* mutat o ambdós condicions, el 18,9% del(11q), el 56,5% IGHV no mutat i el 16% cariotip complexe.

### Resultats

En l'anàlisi intermèdia, amb una mediana de seguiment de 28,1 mesos el nombre d'esdeveniments d'SLP avaluada per l'investigador en el braç experimental va ser de 30 (13,9%) en comparació amb els 77 (35,6%) del braç control (HR 0,35; IC95% 0,23 - 0,53;  $p < 0,0001$ ). L'SLP als 24 mesos va ser superior en el grup V+O amb una SLP del 88,2% (IC95% 83,7 - 92,6) davant del 64,1% (IC95% 57,4 - 70,8) del grup O+CI. L'anàlisi realitzada per un comitè independent va obtenir resultats similars; 29 (13,4%) events en V+O vs. 79 (36,6%) en O+CI (HR 0,33; IC95% 0,22 - 0,51;  $p < 0,0001$ ). Ni la mediana d'SLP ni la d'SG es va assolir en cap dels dos braços. Pel que fa a l'SG, la taxa d'esdeveniments va ser inferior al 10% i no es van observar diferències significatives (9,3% V+O vs. 7,9% O+CI; HR 1,24; IC95% 0,64 - 2,4;  $p = 0,52$ ).<sup>(8)</sup>

Amb una mediana de seguiment de 52,4 mesos, l'actualització de dades mostra que la mediana d'SLP no s'havia assolit al braç de V+O davant els 36,4 mesos del braç O+CI (HR 0,33; IC95% 0,25 - 0,45;  $p < 0,0001$ ), tal i com s'observa a la Figura 1. L'estimació de l'SLP als 4 anys en el grup V+O va ser del 74% respecte el 35,4% de O+CI. No es van observar diferències en SG (HR 0,85; IC95% 0,54 - 1,35,  $p = 0,49$ ).<sup>(10)</sup>

Figura 1. Corbes de Kaplan-Meier per l'anàlisi de l'SLP.



La TRG i la RC va ser en ambdós casos significativament més elevada en el grup V+O que en el grup control (TRG: 84,7% vs. 71,2%,  $p = 0,0007$ ; RC: 49,5% vs. 23,1%,  $p < 0,0001$ ).

Als 3 mesos de la finalització del tractament, un percentatge més elevat de pacients del braç V+O havien aconseguit una MMR negativa en sang perifèrica (75,5% vs. 35,2%,  $p < 0,0001$ ) i en medul·la òssia (56,9% vs. 17,1%,  $p < 0,0001$ ), en comparació amb el grup O+Cl. En pacients amb RC/RCi, les taxes de MMR negativa també van ser més elevades en el grup V+O, tant en sang perifèrica (42,1% vs. 14,4%,  $p < 0,0001$ ) com en medul·la òssia (33,8% vs. 10,6%,  $p < 0,0001$ ).<sup>(8)</sup> 18 mesos després de la finalització del tractament, el 47% dels pacients mantenien nivells de MMR indetectables en sang perifèrica en el grup V+O en comparació amb el 7% del grup O+Cl.<sup>(9)</sup>

Anàlisis exploratòries van incloure la relació entre diferents marcadors basals i paràmetres clínics. Es van avaluar diferents nivells de MMR mitjançant mètodes alternatius i es va fer un seguiment de l'aparició de MMR entre braços de tractament. Els pacients amb MMR negativa a la finalització del tractament amb qualsevol dels dos règims va mostrar una major SLP en comparació amb els pacients amb MMR positiva (HR 0,10; IC95% 0,06 - 0,15).<sup>(9)</sup> Venetoclax+obinutuzumab es va associar amb una baixa taxa de conversió a MMR positiva, amb el 39,8% dels pacients amb nivells indetectables de MMR ( $< 10^{-6}$ ) en sang perifèrica al cap de tres mesos de completar el tractament, en comparació amb el 6,5% del grup O+Cl.<sup>(10)</sup>

Amb una mediana de seguiment de 52,4 mesos, el temps fins al següent tractament va ser més llarg amb V+O (HR 0,46; IC95% 0,32 - 0,65;  $p < 0,0001$ ). El 7,9% (17/216) dels pacients va requerir una altra teràpia al cap de 3 anys d'haver finalitzat el tractament amb V+O, en comparació amb el 32,4% (70/216) dels pacients que havien rebut O+Cl. La majoria dels pacients va rebre un inhibidor de BTK com a segona línia de tractament en ambdós braços de tractament.<sup>(10)</sup>

Els resultats de les altres variables secundàries; durada de la resposta (HR 0,31; IC95% 0,20 - 0,50;  $p < 0,0001$ ) i supervivència lliure d'esdeveniments (HR 0,36; IC95% 0,24 - 0,54), també van mostrar diferències del tractament amb V+O respecte a O+Cl.

Els resultats principals d'eficàcia es troben representats a la taula 7.

Taula 7. Resultats de l'estudi CLL14.(8,10)

VARIABLE PRINCIPAL				
	Seguiment: 28,1 mesos		Seguiment: 52,4 mesos	
	V+O (N=216)	O+CI (N=216)	V+O (N=216)	O+CI (N=216)
SLP avaluada per l'investigador mesos (mediana; IC 95%)	NA (31,1-NA)	NA	NA	36,4
	HR= 0,35 (IC95% 0,23-0,53) p < 0,001		HR= 0,33 (IC95% 0,25-0,45) p < 0,0001	
SLP als 2 anys (IC 95%)	88,2% (83,7-92,6)	64,1% (57,4-70,8)	-	-
SLP als 4 anys (IC95%)	-	-	74%	35,4%

VARIABLES SECUNDÀRIES CLAU		
Seguiment: 28,1 mesos	V+O (N=216)	O+CI (N=216)
SLP avaluada per comitè independent Mesos (mediana; IC 95%)	NA (31.1-NA)	NA
	HR = 0,33 (IC95% 0,22-0,51) p < 0,0001	
SLP als 24 mesos avaluada per comitè independent (IC95%)	88,6% (84,2-93)	63,7% (57-70,4)
TRG (IC95%)	84,7% (79,2-89,2)	71,3% (64,8-77,2)
	p = 0,0007	
Taxa de RC	49,5%	23,1%
	p < 0,0001	
Taxa MMR negativa en sang perifèrica	75,5%	35,2%
	p < 0,0001	
Taxa MMR negativa en medul·la òssia	56,9%	17,1%
	p < 0,0001	
Taxa MMR negativa en pacients amb RC (sang perifèrica)	42,1%	14,4%
	p < 0,0001	
Taxa MMR negativa en pacients amb RC (medul·la òssia)	33,8%	10,6%
	p < 0,0001	
SG	NA	NA

HR: hazard ratio; MMR: malaltia mínima residual; NA: no assolit; O+CI: obinutuzumab+clorambucil; RC: resposta completa; SG: supervivència global; SLP: supervivència lliure de progressió; TRG: taxa de resposta global; V+O: venetoclax+obinutuzumab.

## Anàlisi de subgrups

Es va avaluar l'SLP i l'MMR en els següents subgrups pre-especificats: estadi de Binet a l'inici, edat, sexe, alteracions citogenètiques, alteracions de *TP53* i estat mutacional d'IGHV. El tractament amb V+O va mostrar benefici en SLP (Figura 2) i en MMR negativa en sang perifèrica (Figura 3) respecte el grup O+CI, incloent els subgrups de més alt risc: mutació *TP53* i/o del(17p) i IGHV no mutat.



Els pacients amb alteracions en *TP53* van presentar una mediana d'SLP de 49 mesos en el braç V+O en comparació amb els 20,8 mesos en el braç O+Cl (HR 0,44; IC95% 0,21 – 0,91; p = 0,03), mentre que els pacients sense mutacions en IGHV, la mediana d'SLP va ser de 57,3 mesos vs. 26,9 mesos, respectivament (HR 0,25; IC95% 0,17 - 0,37; p < 0,0001). Tot i això, la presència d'alteracions en *TP53* i el perfil no mutat d'IGHV es van mantenir com a factors pronòstics adversos, associats a una menor SLP, en comparació amb els pacients sense aquestes alteracions en tots dos braços de tractament.(10)

### **Qualitat de vida(11)**

Com a variable secundària, es van avaluar canvis en la funcionalitat física i emocional, estat de salut global i qualitat de vida (mesurat pel qüestionari EORTC QLQ-C30) i gravetat dels símptomes (mesurat per l'escala MDASI-CLL) com a resultat del tractament.

Els resultats del qüestionari EORTC QLQ-C30 van reflexar una moderada-elevada capacitat funcional i un estat moderat de salut global dels pacients que es va mantenir durant el tractament i el seguiment, sense cap millora o empitjorament rellevant, i de forma comparable entre els dos braços. Els pacients van experimentar una millora clínicament rellevant en qualitat de vida, insomni i fatiga de forma més precoç amb el tractament amb V+O en comparació amb O+Cl. La millora es va mantenir al llarg del tractament i seguiment després de finalitzar aquest. A diferència del braç control, la disnea va millorar durant el tractament amb V+O, tot i que no es va mantenir al llarg del seguiment.

Pel que fa a l'escala MDASI, la simptomatologia es va mantenir en nivells baixos durant tot el tractament i fase de seguiment, de forma comparable als nivells basals, i sense diferències entre braços de tractament.

Figura 2. Anàlisi de subgrups preespecificat per SLP avaluada per l'investigador a l'estudi CLL14.(10)

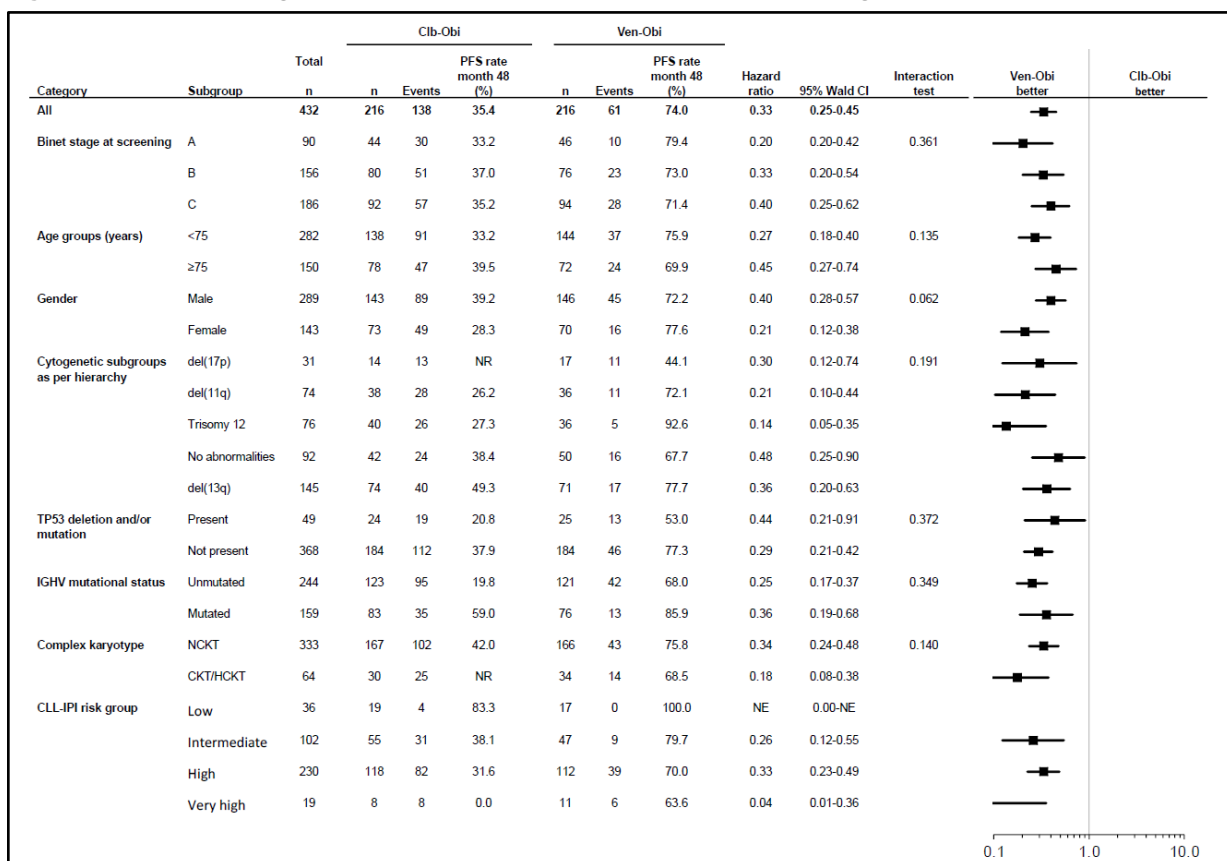
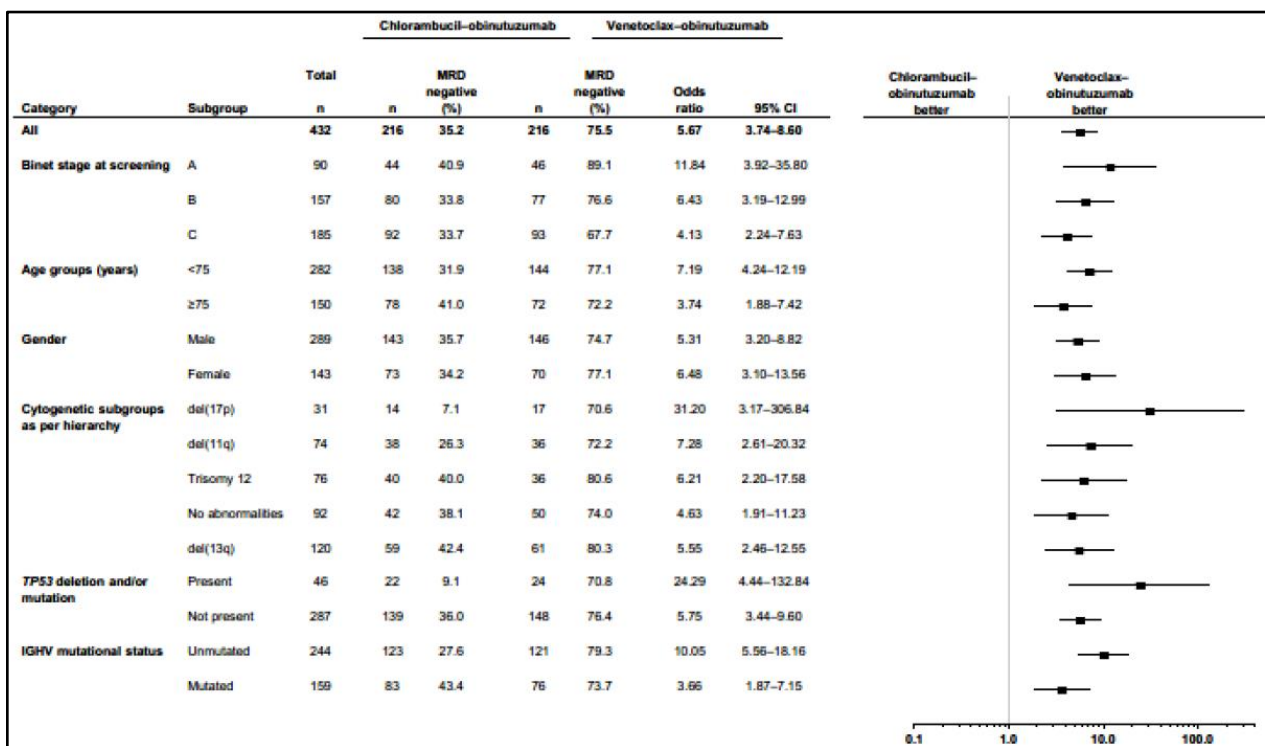


Figura 3. Anàlisi de subgrups preespecificat per MMR negativa en sang perifèrica a l'estudi CLL14.(8)



## **6. Avaluació de la seguretat**

La seguretat de la combinació de venetoclax i obinutuzumab ha estat avaluada en 426 pacients tractats (212 pacients amb V+O i 214 amb O+CI) a l'estudi CLL14.

Un total de 77,8% de pacients del grup V+O i 74,8% del grup O+CI van rebre els 12 cicles de tractament planificats, amb una durada mediana d'11,1 mesos (0-14,1) i de 10,8 mesos (0-13,6), respectivament. La mediana d'exposició a venetoclax va ser de 10,5 mesos. La mediana de nombre de cicles d'obinutuzumab va ser de 6 i 12 cicles de clorambucil.

### **6.1. Esdeveniments adversos**

Els esdeveniments adversos (EA) de qualsevol grau van notificar-se en la majoria de pacients d'ambdós grups (94,3% en el grup V+O i 99,5% en el grup O+CI).

Els EA més freqüents ( $\geq 10\%$ ) de qualsevol grau en els pacients que van rebre V+O van ser neutropènia (57,5%), reaccions relacionades amb la perfusió (44,8%), diarrea (27,8%), trombocitopènia (24,1%), pirèxia (22,6%), nàusees (18,9%), anèmia (16,5%), tos (16%), fatiga (15,1%), constipació (13,2%) i cefalea (11,3%).

La neutropènia va ser l'EA de grau 3-4 més comú, seguida de la trombocitopènia i les reaccions relacionades amb la perfusió. La taula 8 resumeix els principals esdeveniments adversos de grau 3-4.

**Taula 8. Principals esdeveniments adversos de grau 3-4 amb freqüència  $\geq 3\%$  descrits a l'estudi CLL14.(8)**

N (%)	V+O (N=212)	O+CI (N=214)
<b>Alteracions hematològiques i limfàtiques</b>		
Neutropènia	112 (52,8)	103 (48,1)
Trombocitopènia	29 (13,7)	32 (15)
Anèmia	17 (8)	14 (6,5)
Neutropènia febril	11 (5,2)	8 (3,7)
Leucopènia	5 (2,4)	10 (4,7)
<b>Infeccions</b>		
Pneumònia	9 (4,2)	8 (3,7)
<b>Complicacions de procediments</b>		
Reaccions relacionades amb la perfusió	19 (9)	22 (10,3)
<b>Alteracions analítiques</b>		
Disminució del recompte de neutròfils	9 (4,2)	10 (4,7)
AST elevada	5 (2,4)	7 (3,3)
ALT elevada	4 (1,9)	7 (3,3)
<b>Alteracions del metabolisme</b>		
Hiperglicèmia	8 (3,8)	3 (1,4)
<b>Alteracions gastrointestinals</b>		
Diarrea	9 (4,2)	1 (0,5)
<b>Alteracions cardíaques</b>		
	10 (4,7)	12 (5,6)
<b>Neoplàsia benigne i maligne</b>		
	13 (6,1)	8 (3,7)
<b>Alteracions del sistema nerviós</b>		
	10 (4,7)	7 (3,3)
<b>Alteracions del sistema respiratori</b>		
	10 (4,7)	6 (2,8)
<b>Alteracions musculoesquelètiques</b>		
	6 (2,8)	7 (3,3)

### Esdeveniments adversos d'interès

- **Neutropènia (grau 3-4):** Va ser la causa més freqüent d'interrupció temporal del tractament amb venetoclax (40,6%) i amb obinutuzumab (26,4%) en el braç V+O. També va comportar la suspensió definitiva del tractament de venetoclax en 5 pacients (2,4%) i d'obinutuzumab en 1 pacient (0,5%). La proporció de pacients que va requerir tractament amb factors estimulants dels granulòcits va ser similar entre els dos braços de tractament (43,5% V+O vs. 45,8% O+CI).
- **Trombocitopènia (grau 3-4):** Es va produir en el 13,7% dels pacients en el grup V+O i en el 15% en el grup control.
- **Infeccions (grau  $>3$ ):** Es van notificar infeccions de grau 3-4 en el 17,5% en el braç experimental i en el 15% en el braç control.
- **Segones neoplàsies primàries:** Les dades de seguiment a llarg termini (mediana de 52,4 mesos) mostren que la incidència va ser del 18,9% en el braç V+O i del 14% en el braç O+CI. El càncer de pell no melanoma va ser la segona neoplàsia primària més freqüent en ambdós grups (19 casos en V+O i 18 casos en O+CI), seguida del melanoma (8 casos en V+O i 3 en O+CI) i del

càncer de pròstata (4 casos en V+O i 3 en O+Cl). Les segones neoplàsies primàries van conduir a la mort en 4 casos del braç V+O i en 7 del braç control.(10)

- Síndrome de lisi tumoral (SLT): Va succeir en el 1,4% dels casos en el grup V+O respecte el 2,3% en O+Cl, malgrat les mesures profilàctiques. Els EA del braç V+O van succeir abans de l'administració de venetoclax i es van associar al tractament amb obinutuzumab.
- Transformació a Richter: En el període de seguiment de 52,4 mesos de mediana es van notificar 2 casos en el braç V+O i 3 casos en el braç control. Va ser causa de mort en un cas del grup V+O.(10)
- Reaccions relacionades amb la perfusió (RRP) (grau 3-4): Es van descriure en un 11,8% en V+O respecte el 10,7% en O+Cl. Com a conseqüència de les RRP, el 23,6% va requerir interrupció temporal de l'administració d'obinutuzumab en el braç V+O (vs. 26,6% en O+Cl) i la retirada d'obinutuzumab en 2 pacients en ambdós grups.

### **Esdeveniments adversos que van portar a l'interrupció del tractament**

La discontinuació del tractament per EA es va produir en el 16% dels pacients del grup V+O en front els 15,4% del grup O+Cl. El 20,8% dels pacients tractats amb V+O va requerir reduccions de dosi degut a EA respecte el 8,4% del grup control, i el 73,6% va interrompre el tractament amb V+O durant algun període de temps en comparació amb el 68,2% del braç control. La mediana d'intensitat de dosi relativa va ser del 95,1% (21-100) per venetoclax, 95,4% (4-111) per clorambucil i 100% (0-111) per obinutuzumab.

### **Esdeveniments adversos greus (EAG)**

La incidència d'EAG en el braç experimental va ser del 49,1% en comparació amb el 42,1% en el grup control. Els més freqüents van ser neutropènia febril (5,2% V+O vs. 3,7% O+Cl), pneumònia (4,7% V+O vs. 4,2% O+Cl), RRP (4,2% V+O vs. 6,1% O+Cl), pirèxia (3,8% V+O vs. 3,3% O+Cl) i sèpsia (2,8% V+O vs. 0,9% O+Cl).

### **Morts**

Es van produir 23 morts per EA en el braç V+O (10,6%) i 14 en el braç O+Cl (6,5%) en tot el període de seguiment de 52,4 mesos de mediana. L'EA més freqüent com a causa de mort en el grup V+O va ser la sèpsia (17,6%). Durant el tractament es van produir 4 morts en cada braç, les causes de les quals van ser sèpsia (1 cas V+O vs. 2 O+Cl), pneumònia (1 cas en cada braç), carcinoma escamós de la pell (2 casos en V+O) i síndrome mielodisplàstic (1 cas en O+Cl).(10)

## 6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

### Contraindicacions:

#### Venetoclax:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Ús concomitant d'inhibidors potents del CYP3A a l'inici i durant la fase d'ajust de la dosi.
- Ús concomitant de preparats que continguin herba de Sant Joan.

#### Obinutuzumab:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions:

#### Venetoclax:

- SLT: Venetoclax pot causar una ràpida reducció del tumor que comporta un risc de SLT a l'inici i en la fase d'ajust de dosi. Els pacients amb una gran massa tumoral i/o insuficiència renal tenen més risc de desenvolupar SLT. Cal administrar una profilaxi adequada amb hidratació i antihiperuricèmics. En cas necessari, s'haurà d'interrompre l'administració. L'ús concomitant d'inhibidors moderats o potents del CYP3A, inhibidors de la glicoproteïna-P (gp-P) o de la proteïna de resistència al càncer de mama (BCRP) pot augmentar el risc de SLT per augment d'exposició a venetoclax.
- Neutropènia i infeccions: cal fer hemogrames complets durant tot el tractament i monitorar signes d'infecció. Es recomana reduir la dosi o suspendre l'administració en pacients amb neutropènia greu o sospita d'infecció.
- Immunització: no s'han estudiat la seguretat i l'eficàcia de la immunització amb vacunes vives atenuades durant el tractament. No s'han d'administrar vacunes vives durant el tractament ni després d'aquest, fins a la recuperació dels limfòcits B.

#### Obinutuzumab:

- RRP: s'ha d'ajustar la perfusió segons el grau de la reacció. No han de rebre més perfusions els pacients que presenten símptomes respiratoris aguts potencialment mortals, una reacció de grau 4 o un segon episodi de grau 3. Cal un seguiment estricte en pacients amb patologies cardíques o pulmonars.
- Reaccions d'hipersensibilitat, inclosa l'anafilàxia: si se sospita de reacció d'hipersensibilitat durant la perfusió, s'ha d'aturar i suspendre permanentment el tractament.
- SLT: els pacients de risc han de rebre profilaxi amb antihiperuricèmics i hidratació començant 12-24 hores abans de la perfusió d'obinutuzumab.
- Neutropènia: fer un seguiment mitjançant anàlisis periòdiques fins a la resolució. Si es requereix tractament, considerar l'administració de factors estimulants de colònies de

granulòcits. Qualsevol signe d'infecció concomitant, s'ha de tractar. En cas de neutropènia greu o potencialment mortal s'ha de considerar retardar la dosi. Els casos greus i de llarga evolució (> 1 setmana) haurien de rebre profilaxi antimicrobiana durant el tractament i fins resolució a grau 1 o 2. També cal considerar profilaxi antiviral i antifúngica. Els pacients amb insuficiència renal tenen major risc.

- Trombocitopènia: cal realitzar un seguiment del recompte de plaquetes especialment durant el primer cicle. Fer un seguiment periòdic fins a la resolució de la trombocitopènia i considerar retardar la dosi en casos greus o potencialment mortals. Cal tenir en compte tractaments concomitants que puguin empitjorar esdeveniments relacionats amb la trombocitopènia.
- Empitjorament de patologies cardíques preexistents: cal seguiment estricte dels pacients amb antecedents de malaltia cardíaca. Precaució en la hidratació d'aquests pacients per evitar una sobrecàrrega de líquids.
- Infeccions: no administrar en presència d'infeccions actives. Utilitzar amb precaució en pacients amb antecedents d'infeccions recurrents o cròniques. Els pacients amb CIRS > 6 i ClCr < 70 mL/min tenen major risc d'infeccions.
- Reactivació d'hepatitis B: Pot desencadenar a una hepatitis fulminant, insuficiència hepàtica i mort. Abans d'iniciar el tractament s'ha de fer la detecció del virus de l'hepatitis B. Els pacients amb hepatitis B activa no han de rebre obinutuzumab.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP): s'ha de considerar el diagnòstic d'LMP en qualsevol pacient que presenti una nova aparició de manifestacions neurològiques preexistents o canvis en aquestes manifestacions. S'ha de suspendre el tractament mentre s'estudia la possible LMP i interrompre'l permanentment si es confirma el diagnòstic. També s'ha de considerar l'aturada o reducció de qualsevol quimioteràpia o teràpia immunosupressora concomitant.
- Vacunes: no es recomana l'administració de vacunes de virus vius durant el tractament i fins la recuperació de les cèl·lules B. No s'ha estudiat la seguretat de l'administració de vacunes de virus vius o atenuats després del tractament amb obinutuzumab.

## **Interaccions:**

### Venetoclax:

- Inhibidors del CYP3A: L'administració conjunta amb inhibidors del CYP3A pot donar lloc a l'increment de la C<sub>màx</sub> i de l'AUC de venetoclax i podria augmentar el risc de SLT. Per tant, estan contraindicats a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax. En el cas dels inhibidors moderats del CYP3A, considerar tractaments alternatius i si no és possible, reduir la dosi de venetoclax en un 50% com a mínim. Pel que fa als inhibidors potents del CYP3A, si s'ha completat la fase d'ajust de dosi i s'està rebent una dosi constant de venetoclax, reduir-la en un 75% com a mínim.

- Inhibidors de la gp-P i BCRP: evitar l'ús a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax. Si no és possible, monitorar el pacient per detectar signes de toxicitat.
- Inductors del CYP3A: evitar l'ús concomitant amb inductors potents o moderats. Estudiar la possibilitat d'administrar altres tractaments amb menys inducció del CYP3A. Els preparats amb herba de Sant Joan estan contraindicats.
- Segrestadors d'àcids biliars: no es recomana l'administració concomitant amb venetoclax, ja que en poden reduir l'absorció. Si no és possible, consultar la fitxa tècnica del segrestador per reduir el risc d'interacció i administrar venetoclax almenys 4-6 h després.
- Warfarina: venetoclax pot augmentar els nivells de warfarina. Requereix monitoratge estret.
- Substrats de la gp-P, la BCRP i l'OATP1B1: evitar l'administració concomitant de substrats de la gp-P i la BCRP amb marge terapèutic estret amb venetoclax. Si no és possible, administrar amb precaució. Si s'utilitza un substrat de gp-P o BCRP per via oral susceptible d'inhibició al tracte gastrointestinal, separar la seva administració de la de venetoclax el màxim possible per minimitzar la possible interacció. Es recomana monitorar la possible aparició de toxicitat quan s'utilitzen substrats de l'OATP1B1 de forma concomitant amb venetoclax.

#### Obinutuzumab:

- No s'han realitzat estudis d'interaccions. Obinutuzumab no és un substrat, un inhibidor o un inductor dels enzims CYP450 o UGT ni de la gp-P. Per tant, no s'esperen interaccions farmacocinètiques amb medicaments que es metabolitzen per aquests sistemes enzimàtics.

*Es recomana consultar la fitxa tècnica de [venetoclax](#) i [obinutuzumab](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmacs.*

### 6.3. Pla de gestió de riscos

**Taula 9. Riscos importants i informació pendent**

<b>Riscos identificats</b>	Síndrome de lisi tumoral Neutropènia Infeccions greus
<b>Riscos potencials</b>	Toxicitat embriofetal Error en la medicació Transformació a Richter Segona neoplàsia primària Toxicitat en pacients amb insuficiència hepàtica greu
<b>Informació pendent</b>	Seguretat en pacients amb insuficiència renal greu Seguretat a llarg termini (> 12 mesos)

*Es recomana consultar el resum del [Pla de gestió de riscos](#) per obtenir més informació.*



## 7. Validesa interna i aplicabilitat

La LLC és el tipus de leucèmia més prevalent als països occidentals. L'objectiu del tractament es centra en aconseguir respostes profundes i prolongades, que es tradueixin en un increment de l'SLP i l'SG, amb una mínima toxicitat. La identificació de noves dianes terapèutiques clau ha permès capgirar el tractament estàndard de la LLC, relegant els règims basats en la immunoquimioteràpia a un segon pla. La combinació de venetoclax i obinutuzumab està aprovada i finançada pel Sistema Nacional de Salut per a pacients amb LLC en primera línia de tractament.

### Validesa interna: disseny i mètode d'estudi

L'estudi CLL14 és un assaig clínic de fase III, aleatoritzat, obert, multicèntric i amb comparador actiu. Es va dissenyar per demostrar la superioritat del tractament de venetoclax i obinutuzumab respecte a obinutuzumab i clorambucil en pacients de LLC no tractats prèviament i amb condicions mèdiques coexistents. No es va permetre l'encreuament dels pacients entre braços de tractament.

Les característiques dels pacients inclosos estaven en general ben balancejades entre branques de tractament. Cal destacar que el grup V+O va incloure un percentatge més elevat de pacients amb afectació del sistema cardíac, hipertensió i afectació respiratòria, respecte el braç control, amb una mediana del CIRS numèricament superior (9 en V+O vs. 8 en O+Cl). Es va realitzar una esmena al protocol per incloure pacients amb mutacions o delecions de *TP53* segons el criteri de l'investigador. La proporció de pacients que presentava del(17p), *TP53* mutat o ambdues condicions, tot i ser l'esperada en pacients no tractats prèviament, va ser baixa i lleugerament superior en el braç experimental (17,3% en V+O vs. 13,3% en O+Cl).

La variable principal d'eficàcia és l'SLP avaluada per l'investigador, una variable intermèdia adequada d'SG. Atès que va ser avaluada per l'investigador podria suposar un risc de biaix, però en disposar també de l'avaluació d'aquesta variable per part d'un comitè independent es redueix aquest risc. D'entre les variables secundàries clau, l'anàlisi de l'MMR està aprovada per la EMA com una variable intermèdia adequada per predir el benefici clínic en SLP i SG en el context d'un assaig clínic, sempre i quan vagi acompanyada de l'estudi de l'SLP a més llarg termini.(15)

L'anàlisi de les variables secundàries era jerarquitzada, fet que aporta robustesa als resultats obtinguts. Les variables d'eficàcia van ser analitzades en tots els pacients aleatoritzats (ITT). Amb tot, el disseny i el mètode d'estudi es consideren adequats.

### Validesa externa i aplicabilitat

La població estudiada a l'assaig clínic presentava una mediana d'edat de 72 anys i comorbiditats significatives (CIRS > 6 i CrCl =30-69 mL/min), el que reflexa la similitud amb el perfil de pacients que es troba en vida real.

Les recomanacions del tractament en pacients de LLC no tractats prèviament han variat a mida que diferents opcions terapèutiques han esdevingut disponibles. En el moment de la realització de

l'assaig clínic CLL14, la combinació d'obinutuzumab i clorambucil era el tractament estàndard en pacients d'edat avançada o amb comorbiditats després dels resultats de l'assaig CLL11.(16) Posteriorment, ibrutinib s'ha posicionat com una alternativa de tractament en aquest tipus de pacients i ha esdevingut l'opció preferent en els casos amb del(17p) o mutació *TP53*, que confereixen pitjor pronòstic.(17) Per tant, obinutuzumab i clorambucil es considera un comparador adequat pels casos de baix risc, mentre que ibrutinib hauria estat el comparador més adient pels casos amb del(17p) o mutació *TP53*.

Pel que fa a la durada del tractament, cal tenir en compte que a l'assaig CLL14 es va administrar obinutuzumab i clorambucil durant 6 cicles, seguits de 6 cicles de clorambucil. A la pràctica clínica, en canvi, no s'administra clorambucil en monoteràpia. Aquesta discordança amb la pràctica clínica real va permetre equilibrar la durada del tractament en ambdós braços de l'estudi.

L'estudi CLL14 no va proporcionar evidència en pacients joves sense comorbiditats. L'estudi GP28331, de fase Ib, d'ajust de dosi i seguretat de la combinació V+O en pacients de LLC, va incloure 22 pacients no tractats prèviament amb bon estat de salut general. Els resultats d'eficàcia van ser similars en tot el grup de pacients que rebien V+O en primera línia (N = 32 1aL), incloent els pacients que, d'altra banda, haurien estat candidats a rebre immunoquimioteràpia.(18) Amb tot, l'EMA va considerar que la indicació de V+O podria extrapolar-se a aquest grup de pacients, de forma anàloga a com es va fer amb acalabrutinib i ibrutinib a partir dels respectius estudis pivotals.(19,20) Actualment, l'assaig clínic CLL13 / GAIA (NCT02950051),(21) de fase 3, avalua si la quimioteràpia estàndard (FCR/BR) en primera línia en pacients de LLC, sense comorbiditats ni alteracions en *TP53*, pot ser reemplaçada per les teràpies dirigides venetoclax+rituximab, V+O o bé, V+O+ibrutinib.

Tant l'esquema combinat V+O com el tractament amb O+Cl tenen una durada definida, el que permet limitar la toxicitat a llarg plaç. El tractament amb ibrutinib, en canvi, s'administra fins a progressió i no està exempt de toxicitats a llarg plaç ni de l'aparició de resistències.(22) La durada del tractament (finit vs. fins a progressió o toxicitat) i la via d'administració (intravenosa vs. oral) són aspectes de conveniència a considerar a l'hora de seleccionar el tractament.

## Eficàcia

La combinació de venetoclax i obinutuzumab va demostrar ser superior a obinutuzumab i clorambucil en termes d'SLP, TRG i RC. La mediana de l'SLP no s'havia aconseguit en el braç de V+O després d'un seguiment de 52,4 mesos, davant els 36,4 mesos del braç control (HR 0,33; IC95% 0,25-0,45;  $p < 0,0001$ ). Tot i que no es va observar benefici clínic pel que fa a l'SG, la superioritat de venetoclax i obinutuzumab va ser consistent en els diferents subgrups analitzats, incloent els d'alt risc (mutació *TP53* i/o del(17p) i IGHV no mutat).

El tractament amb venetoclax i obinutuzumab va aconseguir elevades taxes de MMR negativa mantinguda al llarg del temps. Tot i que la determinació de l'MMR a la pràctica clínica habitual no queda recollida a les guies,(1,15,23) aquests resultats es consideren rellevants. Les taxes de MMR negativa dels diferents tractaments en primera línia són heterogènies (vegeu taula 15).

Un estudi de fase 2 va avaluar la consolidació amb venetoclax després del tractament amb venetoclax i obinutuzumab en pacients de CLL sense tractament previ i si aquesta podia guiar-se per la MMR. L'estudi conclou que la consolidació amb venetoclax incrementa el perfil d'esdeveniments adversos sense millorar el risc de recaiguda.(24)

Donat que l'estudi pivotal CLL14 va incloure només pacients amb comorbiditats, les dades de qualitat de vida es podien veure afectades per altres condicions mèdiques que en podrien limitar l'impacte real. De totes maneres, les dades aportades són rellevants, ja que indiquen que la superioritat en eficàcia del tractament amb venetoclax i obinutuzumab no va en detriment de la qualitat de vida dels pacients.

No existeixen dades que comparin directament la combinació V+O amb ibrutinib o acalabrutinib. Una metaanàlisi en xarxa va avaluar l'eficàcia comparada d'acalabrutinib (+/- obinutuzumab), ibrutinib+obinutuzumab i V+O.(12) L'estudi conclou que no hi ha diferències significatives en termes de SLP entre les diferents opcions avaluades. Pel que fa als pacients d'alt risc (deleció 11q, *TP53* mutat i IGHV no mutat), els diferents tractaments analitzats van mostrar resultats similars. Una anàlisi combinada de 4 assaigs clínics amb pacients amb alteracions en *TP53* i tractats amb ibrutinib en primera línia (n = 45), va mostrar que la mediana d'SLP no s'havia assolit després de 49,8 mesos de seguiment.(25) Pel que fa als casos amb el perfil no mutat d'IGHV, l'estudi RESONATE-2 va mostrar que, amb un seguiment de 8 anys, la mediana d'SLP no s'havia assolit en el braç amb tractament amb ibrutinib.(26) Actualment, l'estudi CLL17 (NCT04608318)(27) es troba en fase de desenvolupament i té com a objectiu la comparació directa de l'eficàcia d'ibrutinib en monoteràpia amb les combinacions venetoclax+ibrutinib i V+O en pacients de CLL no tractats prèviament.

## Seguretat

L'estudi CLL14 no va identificar nous EA en l'ús combinat de venetoclax i obinutuzumab enfront al seu ús en monoteràpia. Cal destacar la neutropènia com l'EA més freqüent en els dos grups de tractament, si bé el risc de sèpsia va ser superior en el braç de venetoclax i obinutuzumab, establint-se com la principal causa de mort per EA en aquest grup. La severitat dels EA va ser similar en els dos grups de tractament, amb excepció de les alteracions del metabolisme i gastrointestinals, on la incidència dels EA de grau 3-4 va ser superior amb la combinació de venetoclax i obinutuzumab. El risc de segones neoplàsies primàries va ser numèricament superior en el grup venetoclax i obinutuzumab (18,9%, 47 esdeveniments) enfront obinutuzumab i clorambucil (14%, 42 esdeveniments), el qual s'ha recollit en el pla de gestió de riscos. Aquest risc també està inclòs en el pla de gestió de riscos d'altres fàrmacs per al tractament de l'LLC, com ibrutinib i acalabrutinib. El nombre de morts per EA també va ser més elevat en el braç de venetoclax i obinutuzumab (23 [10,6%] vs.14 [6,5%], respectivament). L'EA més freqüent com a causa de mort en el grup V+O va ser la sèpsia (17,6%).

El risc de SLT és un risc important identificat de la combinació de venetoclax i obinutuzumab. Cal aplicar mesures preventives com ara l'avaluació del risc de SLT, el tractament profilàctic (pot requerir hospitalització) i l'ajust de dosi progressiu de venetoclax. A l'assaig CLL14, aquestes mesures van

resultar efectives i el tractament amb venetoclax i obinutuzumab no va associar-se amb una major freqüència de SLT.

El perfil de seguretat de la combinació venetoclax i obinutuzumab difereix del perfil d'altres tractaments de primera línia com ara els inhibidors de BTK. Entre els esdeveniments adversos més rellevants associats amb el tractament amb inhibidors de BTK destaquen els esdeveniments cardíacs i el risc d'hemorràgia.

## **8. Àrea econòmica**

Es realitza l'anàlisi de l'impacte pressupostari del tractament en primera línia de la LLC amb la combinació de venetoclax i obinutuzumab des de la perspectiva del sistema públic de salut (CatSalut).(28)

L'impacte pressupostari es calcula modelant el nombre de pacients tractats i el cost del tractament per a un horitzó temporal de 5 anys.

Per a aquesta anàlisi,

- S'ha identificat la població candidata a ser tractada amb venetoclax+obinutuzumab a partir del nombre de tractaments en primera línia per a la LLC amb ibrutinib o acalabrutinib registrats al Registre de Pacients i Tractaments (RPT) a l'any 2021. La projecció a 5 anys, es realitza a partir de les estimacions de població publicades per l'IDESCAT.(29)
- S'ha estimat la taxa de prescripció de venetoclax+obinutuzumab i el desplaçament de les demés alternatives segons assumpcions internes.
- S'ha determinat la durada de tractament de venetoclax+obinutuzumab segons fitxa tècnica (6, 7) i s'ha estimat la durada de tractament de les demés alternatives segons la mediana de supervivència lliure de progressió.(26) S'ha assumit que ibrutinib i acalabrutinib tenen una durada de tractament similar.
- Únicament s'han tingut en compte els costos d'adquisició dels fàrmacs i s'han exclòs altres costos directes i/o indirectes.

## 8.1. Cost del tractament

Taula 10. Cost dels tractaments.

	Venetoclax +obinutuzumab	Ibrutinib	Acalabrutinib
<b>Presentació</b>	Venetoclax 10mg, 50mg i 100mg Gazyvaro® 1000mg, 1 vial 40ml	Imbruvica® 420mg, 30 comprimits	Calquence® 100mg, 60 càpsules dures
<b>Preu envàs/Preu unitari†</b>	Venetoclax 10mg: 5,75€/comp. Venetoclax 50mg: 28,77,16€/comp. Venetoclax 100mg: 57,54€/comp.  Obinutuzumab: 3.963,65 € 3.963,65€/vial	6.332,97 € 211,10€/comp.	6.332,97 € 105,55€/càpsula
<b>Posologia</b>	Venetoclax: escalada de dosi Setmana 1 → 20 mg/dia Setmana 2 → 50 mg/dia Setmana 3 → 100 mg/dia Setmana 4 → 200 mg/dia Setmana 5 → 400 mg/dia Continuar amb 400 mg/dia fins als 12 cicles  Obinutuzumab: Cicle 1: dia 1 100mg, dia 2 900mg, dia 8 i 15 1.000mg Cicle 2-6: dia 1 1.000mg	420 mg/24h fins a progressió	100 mg/12h fins a progressió
<b>Cost cicle (28 dies)</b>	Cicle 1: 80,56€ + 11.890€  Cicle 2: 3.020,88€ + 3.963,65€  Cicle 3-6: 6.444,53€ + 3.963,65€  Fins als 12 cicles: 6.444,53€	5.910,77 €	5.910,77 €
<b>Cost anual (13 cicles)*</b>	99.256 €	76.840 €	76.840 €
<b>Cost tractament<sup>‡</sup></b>	99.256 €	529.149 €	529.149 €
<b>Cost incremental tractament anual (cost comparador – cost referència)¥</b>	REF	-22.416 €	-22.416 €
<b>Cost incremental tractament (cost comparador – cost referència)¥</b>	REF	+429.893 €	+429.893 €

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2022 (PVL notificat + IVA4%) – RD% . \*Per a venetoclax+obinutuzumab s'han considerat 12 cicles (FT). <sup>‡</sup>S'ha assumit una durada de tractament de 82,7 mesos igual per a ibrutinib i acalabrutinib (26). ¥ Signe positiu (+): el tractament té un cost superior al tractament de referència. Signe negatiu (-): el tractament té un cost inferior al tractament de referència.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Es realitza una consulta a l'RPT (abril del 2022) per identificar el nombre de pacients que han estat tractats amb ibrutinib o acalabrutinib en primera línia per a la LLC a l'any 2021. S'ha assumit que aquests pacients són la població candidata a rebre tractament amb venetoclax+obinutuzumab. Per a estimar el creixement de la població durant els pròxims 5 anys, s'han utilitzat les projeccions de l'IDESCAT.(29)

Les taxes de prescripció de venetoclax+obinutuzumab, així com el desplaçament de les alternatives, són assumpcions internes dels avaluadors del Catsalut, realitzades conjuntament amb els experts clínics consultats per a la redacció d'aquest informe i basant-se amb les taxes de prescripció actuals de les alternatives disponibles.

D'aquesta manera, per a un horitzó temporal de 5 anys, s'ha estimat que el nombre de pacients candidats a rebre tractament augmentarà de 175 al primer any a 182 al cinquè i que venetoclax+obinutuzumab tindrà una penetració progressiva fins a assolir una taxa de prescripció del 25% dels nous tractaments al cinquè any.

**Taula 11. Taxes de prescripció per als nous tractaments.**

	Any 1	Any 2	Any 3	Any 4	Any 5
<b>Pacients incidents</b>	175	177	179	180	182
<b>Taxa de prescripció</b>					
<b>Ibrutinib</b>	80%	77%	74%	71%	68%
<b>Acalabrutinib</b>	15%	13%	11%	9%	7%
<b>Venetoclax+obinutuzumab</b>	5%	10%	15%	20%	25%

Per al càlcul de l'impacte pressupostari, s'ha assumit que els pacients incidents iniciaran el tractament de manera esglaonada durant l'any. És a dir, dels 175 pacients del primer any, aproximadament 15 iniciaran tractament cada mes (175 dividit entre 12 mesos) i així successivament.

L'anàlisi d'impacte pressupostari del tractament en primera línia de la LLC amb la combinació de venetoclax i obinutuzumab estima un impacte incremental al primer any i un estalvi als anys següents. Per a tot el període, l'estalvi agregat és d'aproximadament 8,3M€.

Taula 12. Impacte pressupostari.

	Escenari actual				
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 4	Any 5
<b>Pacients que inicien tractament</b>	<b>175</b>	<b>177</b>	<b>179</b>	<b>180</b>	<b>182</b>
ibrutinib	140	151	143	135	127
acalabrutinib	35	27	36	45	55
venetoclax+obinutuzumab	0	0	0	0	0
<b>Impacte pressupostari</b>	<b>19.967.253</b>	<b>33.507.968</b>	<b>47.175.061</b>	<b>60.972.019</b>	<b>74.896.283</b>
ibrutinib	18.046.888	29.247.717	40.492.994	51.155.272	61.219.809
acalabrutinib	1.920.365	4.260.251	6.682.067	9.816.747	13.676.475
venetoclax+obinutuzumab	--	--	--	--	--

	Escenari potencial				
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 4	Any 5
<b>Pacients que inicien tractament</b>	<b>175</b>	<b>177</b>	<b>179</b>	<b>180</b>	<b>182</b>
ibrutinib	140	136	132	128	124
acalabrutinib	26	23	20	16	13
venetoclax+obinutuzumab	9	18	27	36	46
<b>Impacte pressupostari</b>	<b>20.116.548</b>	<b>33.435.730</b>	<b>46.203.683</b>	<b>58.411.091</b>	<b>70.041.824</b>
ibrutinib	18.046.888	28.658.506	38.959.115	48.943.692	58.602.722
acalabrutinib	1.555.445	3.439.250	5.067.271	6.434.821	7.536.540
venetoclax+obinutuzumab	514.215	1.337.975	2.177.296	3.032.578	3.902.562

	149.295	-72.238	-971.378	-2.560.929	-4.854.459
--	---------	---------	----------	------------	------------

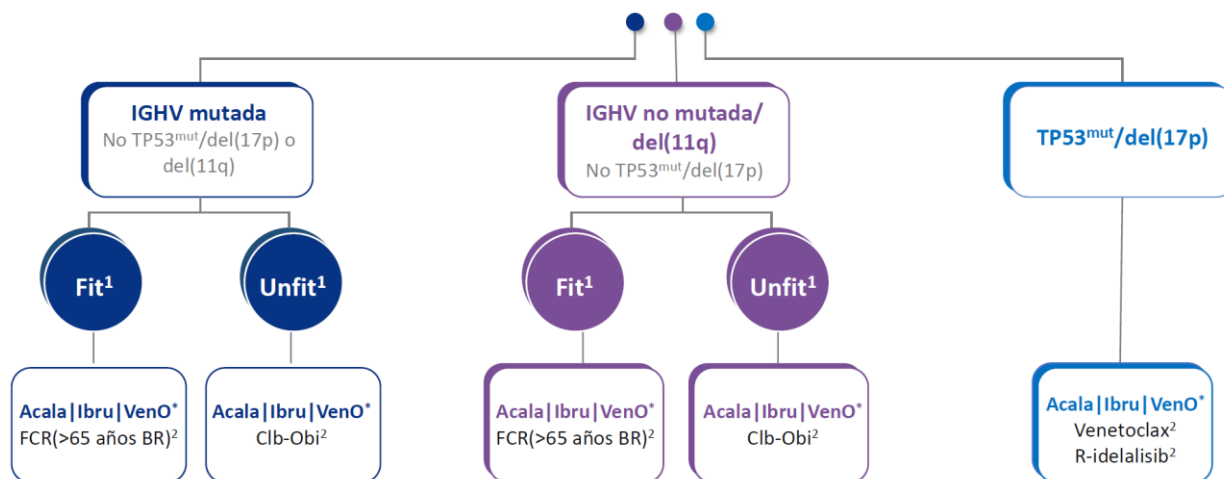
Impacte pressupostari 5 anys	<b>-8.309.709 €</b>
------------------------------	---------------------

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Taula 13. Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.

Guies de pràctica clínica	
<b>GELLC(30)</b>	El Grup Espanyol de Leucèmia Limfocítica Crònica (GELLC), en l'actualització del desembre del 2021, inclou recomanacions per venetoclax+obinutuzumab en pacients amb o sense del(17p)/mutació <i>TP53</i> en primera línia de tractament (Figura 4).
<b>ESMO(1)</b>	Les guies ESMO, actualitzades al 2020, inclouen la recomanació de venetoclax+obinutuzumab en pacients sense del(17p)/mutació <i>TP53</i> i considerats <i>unfit</i> . En presència de del(17p)/mutació <i>TP53</i> , la combinació es recomana com l'opció alternativa de tractament (Figura 5).
<b>BSH(31)</b>	La societat britànica d'hematologia recomana la combinació venetoclax+obinutuzumab com a primera opció en pacients sense del(17p)/mutació <i>TP53</i> no candidats a immunoquimioteràpia i com a opció alternativa en pacients amb del(17p)/mutació <i>TP53</i> (Figura 6).
<b>NCCN(32)</b>	Les guies NCCN recomanen venetoclax+obinutuzumab en primera línia d'LLC en pacients amb o sense del(17p)/mutació <i>TP53</i> .

Figura 4. Algorisme de tractament d'LLC en primera línia (GELLC).(30)



\*Las líneas verticales no indican orden de preferencia y los fármacos están listados por orden alfabético. La selección se hará en base a criterios clínicos y biológicos.

<sup>1</sup>El criterio de fit / unfit se basa en la capacidad del paciente de poder recibir immunoquimioterapia (FCR o BR).

<sup>2</sup>En aquellos casos que no puedan administrarse los fármacos recomendados como primera opción terapéutica.

Abreviaturas: Acala: acalabrutinib; Ibru: ibrutinib; VenO: venetoclax + obinutuzumab; Clb-Obi: clorambucil-obinutuzumab; R: rituximab.



Figura 5. Algoritme de tractament d'LLC en primera línia (ESMO).(1)

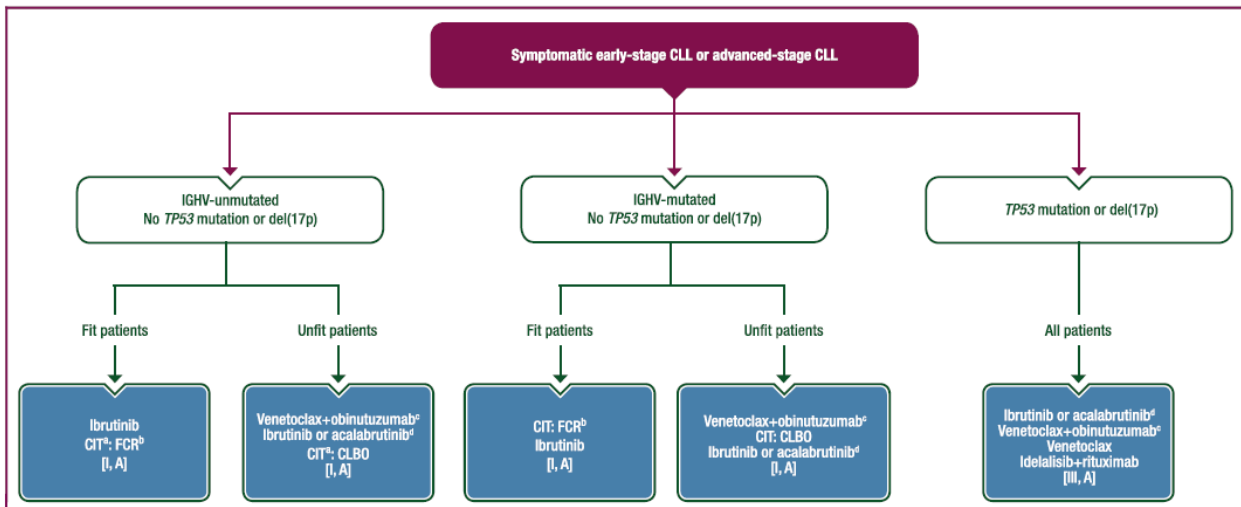


Figure 1. Front-line therapy.

The order of the recommended treatments for each subgroup is based on expert opinion considering time-limited as more valuable therapy, if there is equal evidence for two different treatment options.

BR, bendamustine plus rituximab; CIT, chemoimmunotherapy; CLBO, chlorambucil plus obinutuzumab; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable.

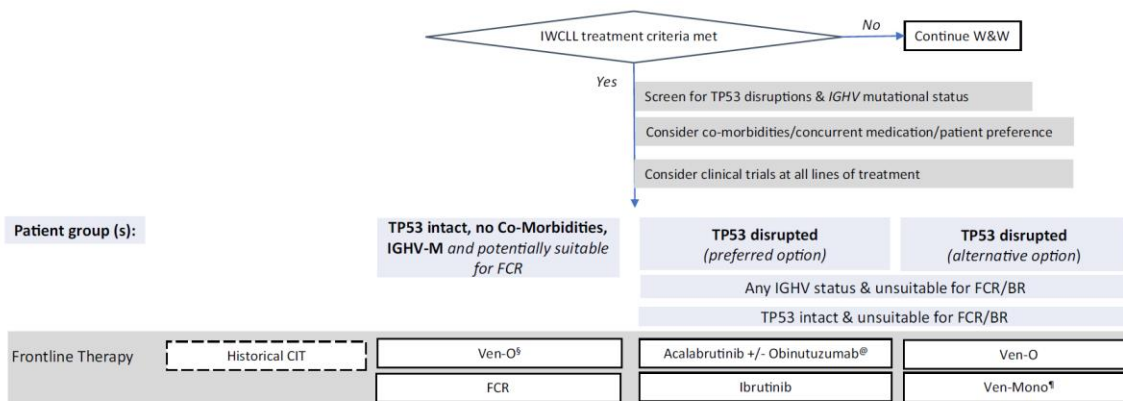
<sup>a</sup> CIT as alternative treatment, only if reasons against treatment with targeted therapies or non-availability.

<sup>b</sup> BR might be considered alternatively in patients above the age of 65 years.

<sup>c</sup> If available.

<sup>d</sup> If approved and available.

Figura 6. Algoritme de tractament d'LLC en primera línia (BSH guidelines)(31)



R/R: Relapsed/refractory; TP53mut: TP53 gene mutation; 2L: Second line; 3L: Third line; CIT: Chemoimmunotherapy; BTKi: Bruton tyrosine kinase inhibitors; FCR: Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab; Ven O: Venetoclax Obinutuzumab 12 months; Ven-R: Venetoclax-Rituximab 24 months; Ven-Mono: Single agent continuous venetoclax; PI3Ki: Phosphatidylinositol-3 kinase inhibitor; AlloSCT: allogeneic Stem Cell Transplantation  
 § Venetoclax-Obinutuzumab is available for NHSE patients for this patient population and is preferred; ®Combination with Obinutuzumab is not licensed in the UK; \*Alternate BTKi can be offered as an option if intolerant to initial BTKi choice and, when feasible, it is preferred over PI3Ki. ¶Only a first line option for TP53 disrupted patients who are ineligible for BTKi; \*Venetoclax monotherapy can be offered to patients relapsing after fixed duration Venetoclax-based regimens, see text in addition.

## NCCN Guidelines(32)

Pacients amb LLC o SLL sense del(17p)/mutació TP53 (en ordre alfabètic):

### Primera línia\*:

- Acalabrutinib ± Obinutuzumab
- Ibrutinib
- Venetoclax+Obinutuzumab
- Zanubrutinib

(\* ) En pacient  $\geq 65$  anys o  $< 65$  anys amb comorbiditats (CICr $< 70$  mL/min) es consideren com alternatives: bendamustina+anti-CD20, obinutuzumab+clorambucil, obinutuzumab, elevada dosi de metilprednisolona (HDMP)+rituximab o obinutuzumab, ibrutinib+obinutuzumab, clorambucil, rituximab.

En pacients  $< 65$  anys sense comorbiditats es consideren com alternatives: bendamustina+anti-CD20, FCR, ibrutinib+rituximab, fludarabina+rituximab, HDMP+rituximab o obinutuzumab.

Pacients amb LLC o SLL amb del(17p)/mutació TP53 (en ordre alfabètic):

### Primera línia\*:

- Acalabrutinib ± Obinutuzumab
- Ibrutinib
- Venetoclax+Obinutuzumab
- Zanubrutinib

(\* ) Com alternativa, es recomana alemtuzumab±rituximab, HDMP+rituximab, obinutuzumab.

## **Informe de posicionament terapèutic (2022)(33)**

L'assaig clínic CLL14 avalua per primera vegada l'eficàcia i seguretat de la combinació de venetoclax i obinutuzumab enfront obinutuzumab i clorambucil en pacients amb LLC sense tractament previ i amb comorbiditats.

La combinació de V+O és superior a O+Cl en termes d'SLP i MMR negativa, posant en valor l'objectiu d'aconseguir respostes profundes i duradores. El perfil de seguretat de la combinació de V+O no ha mostrat nous esdeveniments adversos. Tampoc ha demostrat ser menys tòxica que O+Cl. El nombre d'EA que condueixen a la mort va ser superior en el grup V+O, així com el de segones neoplàsies primàries.

El tractament amb V+O podria considerar-se una alternativa terapèutica en pacients de LLC amb comorbiditats independentment dels subgrups de risc. Tot i això, no s'ha realitzat cap comparació directa respecte a ibrutinib. Ambdues opcions han mostrat benefici clínic en els subgrups de mal pronòstic com el perfil no mutat de les IGHV o les alteracions de TP53. L'elecció del tractament s'haurà de valorar de forma individualitzada, en funció de les comorbiditats, criteris de seguretat i preferències del pacient.

L'elecció d'ibrutinib està recolzada per les sòlides dades de següent i l'elevada taxa de respostes, tot i que el tractament s'administra fins a la progressió o toxicitat inacceptable. Pel que fa a la combinació de V+O, el tractament limitat a 12 mesos podria reduir la toxicitat i millorar la percepció del pacient, així com disminuir la possible resistència al tractament, l'evolució clonal de la malaltia i el cost econòmic associat.

En pacients joves sense alt risc biològic (sense del(17p), mutació *TP53*, del(11q) i amb IGHV mutat) i candidats a FCR, aquest règim de tractament o bé ibrutinib (en monoteràpia o amb rituximab) serien les opcions que disposen de major evidència. La combinació V+O no ha estat estudiada en aquest escenari. En pacients que presenten comorbiditats, tant ibrutinib com V+O o O+CI serien les alternatives més adequades, però cal individualitzar cada cas.

En pacients amb molt alt risc biològic (presència de del(17p) o mutació *TP53*) ibrutinib és l'opció preferent. En els casos que ibrutinib no sigui adequat, V+O seria una alternativa terapèutica. En pacients amb IGHV no mutat o del(11q) però sense del(17p)/mutació en *TP53*, ibrutinib és l'opció més adequada en pacients joves i sense comorbiditats, mentre que tant ibrutinib com V+O són alternatives terapèutiques en pacients amb comorbiditats.

## Avaluacions per altres organismes

**Taula 14. Recomanacions d'altres organismes sobre la combinació venetoclax+obinutuzumab en LLC.**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</b> (34)	Anglaterra	09.12.2020: Venetoclax en combinació amb obinutuzumab és recomanat com una opció per pacients adults amb <b>LLC no tractats prèviament</b> , només si: <ul style="list-style-type: none"> <li>- presència del(17p) o mutació <i>TP53</i>, o</li> <li>- sense del(17p) o mutació <i>TP53</i>, i no candidat a FCR o RB, i</li> <li>- la companyia facilita el fàrmac segons un acord comercial.</li> </ul>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)</b> (35)	Escòcia	07.12.2020: Venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament de pacients adults amb LLC <b>no tractats prèviament</b> , restringit a: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacients amb del(17p) o mutació <i>TP53</i>,</li> <li>- pacients sense del(17p) o mutació <i>TP53</i> i que no són candidats a FCR.</li> </ul> Totes les aprovacions supeditades a un <i>patient access scheme</i> (PAS) o un PAS/llista de preus que sigui equivalent o inferior.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b> (36)	Canadà	29.10.2020 i 17.11.2020: Venetoclax en combinació amb obinutuzumab per al tractament de pacients amb LLC <b>no tractats prèviament</b> , que no són candidats a un esquema que contingui fludarabina, condicionat a una millora del cost-efectivitat.
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b>	França	No avaluat.

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 15. Característiques i eficàcia dels estudis amb els comparadors disponibles en primera línia de tractament d'LLC (indicacions autoritzades i finançades).

Estudi	Disseny	Població		Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Resultats		
		N pacients aleatoritzats	Tipus de pacients			Variable principal i resultats	MMR negativa	
ALLIANCE(17)	Fase III, obert, aleatoritzat (1:1:1) i multicèntric	N=547 Edat mediana 71 anys, 6% del(17p), 10% TP53 mutat	≥65 anys, no tractats prèviament amb o sense del(17p)/mutació TP53	lbrutinib (n=182) R+lbrutinib (n=182)	RB (n=183)	SLP mediana, mesos (IC 95%)  SLP 24 m	NA vs NA vs 43 (38-NA) (38 m de seguiment) lbrutinib vs RB: 0,39 (0,26-0,58);p<0,001 lbrutinib+R vs RB: 0,38 (0,25-0,59);p<0,001 lbrutinib+R vs ibrutinib: 1 (0,62-1,62);p=0,49  lbrutinib: 87% vs R+lbrutinib: 88% vs RB: 74%	Avaluada en moll de l'òs al cicle 9. lbrutinib: 1% R+lbrutinib: 4% RB: 8%
CLL14(8,10)	Fase III, obert, aleatoritzat (1:1) i multicèntric	N=432 Edat mediana 72 anys, 15,3% del(17p)/mutació TP53	Sense tractament previ i amb comorbiditats, amb o sense del(17p)/mutació TP53	V+O (n=216) x 6 cicles + 6 cicles V	O+Cl (n=216) x 6 cicles + 6 cicles C	SLP mediana, mesos (IC 95%)  SLP 24 m SLP 4 anys	NA vs 36,4 (52,4 m de seguiment) HR= 0,33 (0,25-0,45), p<0,0001  88,2% vs 64,1% 74% vs 35,4%	Avaluada als 3 mesos de la finalització del tractament. En sang perifèrica: V+O: 75,5% vs O+Cl: 35,2% En moll de l'òs: V+O: 56,9% vs O+Cl: 17,1%
Elevate-TN(19,37)	Fase III, obert, aleatoritzat (1:1:1) i multicèntric	N=535 Edat mediana 70 anys, 9% del(17p), 11% TP53 mutat	≥65 anys o pacients 18-65 anys amb comorbiditats, no tractats prèviament	Acl+O (n=179) x 7 cicles i després Acl fins a progressió  Acl (n=179) mutat	O+Cl (n=177) x 6 cicles	SLP mediana, mesos (IC 95%)  SLP 24 m	Acl vs O+Cl: NA vs 27,8 (46,9 m de seguiment) HR= 0,19 (0,13-0,28), p<0,0001  Acl+O: 93% vs Acl:87% vs O+Cl: 47%	Avaluada en pacients amb RC. En sang perifèrica: Acl+O: 49% vs O+Cl: 61% En moll de l'òs: Acl+O: 26% vs Acl: 7% vs O+Cl:22%
Farooqi et al.(38)	Fase II, un sol braç, obert, unicèntric, iniciat per l'investigador	N=51 (cohort amb del17p/mutació TP53) Edat mediana 62 anys	No tractats prèviament amb del(17p)/ mutació TP53 (cohort descrita)	lbrutinib (n=51)	-	TRG 24 setm	97%	-
MaBle(39)	Fase IIb, obert, aleatoritzat, multicèntric	N=241 (no tractats) Edat mediana 72 anys, <8% del(17p)	≥18 anys, no tractats prèviament o en R/R, no candidats a fludarabina	RB x 6 cicles (n=121)	R+Cl (n=120)	Taxa RC  SLP	24% vs 9%, p=0,002  40 vs 30 mesos HR= 0,52 (IC 95%: 0,34-0,81), p=0,003	Avaluada a les 12 setm després del cicle 6, en moll de l'òs/sang perifèrica: RB: 41% R+Cl: 13%
RESONATE-2 (19,36)	Fase III, aleatoritzat (1:1), obert, multicèntric, de superioritat	N=249 (LLC) N=20 (SLL) Edat mediana 73 anys (70% ≥ 70 anys)	≥65 anys, no tractats prèviament, sense del(17p), no candidats a FCR	lbrutinib (n=136)	Clorambucil (de 3-12 cicles) (n=133)	SLP mediana, mesos (IC 95%)  SLP 12 m SLP 24 m	NA (82,1-NA) vs 15 (10,2-19,4) (8 anys de seguiment) HR=0,15 (0,11-0,220)  93% vs 62% 84% vs ND	-

Acl: acalabrutinib; Acl+O: acalabrutinib+obinutuzumab; Cl: clorambucil; LLC: leucèmia limfocítica crònica; m: mesos; MMR: malaltia mínima residual; NA: no assolida; ND: no disponible; O: obinutuzumab, O+Cl: obinutuzumab+clorambucil; RC: resposta completa; R/R: recaiguda/refractaris; SLL: limfoma limfocític de cèl·lules petites; TRG: taxa resposta global; V: venetoclax; V+O: venetoclax+obinutuzumab.

## Bibliografia

1. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1).
2. Orphanet Report Series: Prevalence and incidence of rare disease; gener 2022 [citad març 2022]. Disponible a: [https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence\\_of\\_rare\\_diseases\\_by\\_alphabetical\\_list.pdf](https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf)
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25).
4. Medina A, Ramírez A, Hernández J, Et A. Guia nacional de leucemia linfática crònica y linfoma linfocítico. 2020;24.
5. ICO-ICSPraxi per al tractament de la leucèmia linfàtica crònica 2a edició: maig 2020.
6. Fitxa tècnica de Venclyxto® (Venetoclax). Abbvie Deutschland GmbH & Co.KG. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2018 [citad març 2022]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138002/FT\\_161138002.htm#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138002/FT_161138002.htm#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto)
7. Fitxa tècnica de Gazyvaro® (Obinutuzumab). Roche Registration Ltd. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2019 [citad març 2022]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114937001/FT\\_114937001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114937001/FT_114937001.pdf)
8. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink A-M, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019;380(23).
9. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(9).
10. 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(36).
11. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, et al. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol*. 2021;96(9).
12. Molica S, Giannarelli D, Montserrat E. Comparison Between Venetoclax-based and Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor-based Therapy as Upfront Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2021;21(4).
13. Fischer K, Al-Sawaf O, Fink A-M, et al. Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(19):2702-2705. *Blood*. 2017;130(2).
14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Venclyxto® (Venetoclax). EMEA/H/C/004106/II/0023/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); gener 2020 [citad març 2022]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0023-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the use of minimal residue disease as an endpoint in chronic lymphocytic leukaemia studies. EMA/629967/2014. European Medicines Agency (EMA); octubre 2014 [citad març 2022]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-minimal-residue-disease-endpoint-chronic-lymphocytic-leukaemia-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-use-minimal-residue-disease-endpoint-chronic-lymphocytic-leukaemia-studies_en.pdf)
16. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2014;370(12).
17. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26).
18. 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).
19. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232).
20. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25).

21. Clinical trial. Standard Chemoimmunotherapy (FCR/BR) vs Rituximab+Venetoclax vs Obinutuzumab+Venetoclax vs Obinutuzumab+ibrutinib + Venetoclax in Fit Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Without Del(17p) or TP53 mutation (GAlA). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02950051?term=NCT02950051&draw=2&rank=1>
22. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the united states: A real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5).
23. Wierda WG, Rawstron A, Cymbalista F, Badoux X, Rossi D, Brown JR, et al. Measurable residual disease in chronic lymphocytic leukemia: expert review and consensus recommendations. Vol. 35, *Leukemia*. 2021.
24. Kersting S, Dubois J, Nasserinejad K, Dobber JA, Mellink C, van der Kevie-Kersemaekers A-MF, et al. Venetoclax consolidation after fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (HOVON 139/GiVe): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, randomised, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022 Mar;9(3):e190–9.
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 Feb;196(4):947–53.
26. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8 Years Follow-up From RESONATE-2: First-Line Ibrutinib Treatment for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood Adv*. 2022 Apr;
27. Clinical trial. Ibrutinib Monotherapy Versus Fixed-duration Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Fixed-duration Ibrutinib Plus Venetoclax in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) (CLL17). Disponible a: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608318?term=NCT04608318&draw=2&rank=1>
28. CAEIP-CatSalut. Guia i recomanacions per a la realització d'avaluacions econòmiques i anàlisis d'impacte pressupostari de medicaments. 2014;0-101.
29. Institut d'estadística de Catalunya (IDESCAT). Població projectada a 1 de gener per sexe i edat. Escenari mitjà (base 2021). Març de 2022. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=proj&n=14560>
30. Grupo español de leucemia linfocítica crónica (GELLC): Guías de tratamiento de LLC; versión diciembre 2021. Disponible a: [https://www.gellc.es/images/pdf/guias\\_gellcv1.pdf](https://www.gellc.es/images/pdf/guias_gellcv1.pdf)
31. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Mar;
32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Guidelines Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma; 2022 [citad març 2022]. Disponible a: [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/lll.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lll.pdf)
33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en combinació con obinutuzumab en leucemia linfocítica crónica. 10/2022. V1. Madrid (España): Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); febrero 2022 [citad març 2022]. Disponible a: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_10-2022-venetoclax.pdf?x99230](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_10-2022-venetoclax.pdf?x99230)
34. Venetoclax with obinutuzumab for untreated chronic lymphocytic leukaemia. (TA663). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Desembre 2020 [citad març 2022]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta663>
35. Venetoclax 10mg, 50mg, 100mg film-coated tablets (Venclyxto®). SMC2293. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); 2020 [citad març 2016]. Disponible a: [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5650/venetoclax-venclyxto-final-nov-2020-for-website.pdf>
36. Venetoclax (Venclexta) in combo with Obinutuzumab for CLL. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); novembre 2020 [citad març 2022]. Disponible a: [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10212VenetoclaxObinutuzumabCLL\\_fnRec\\_EC\\_Post17Nov2020\\_final.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10212VenetoclaxObinutuzumabCLL_fnRec_EC_Post17Nov2020_final.pdf)
37. 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. Vol. 36, *Leukemia*. 2022. p. 1171–5.
38. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(2).
39. Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, Ilhan O, Johansson P, Laribi K, et al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: Primary analysis of the randomized, open-label mable study. *Haematologica*. 2018;103(4).

40. 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;34(3).