

# **Venetoclax en combinació amb rituximab en la leucèmia limfocítica crònica després de tractament previ**

## **Servei Català de la Salut**

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

25 de febrer de 2021

## 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, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Noelia Paco, Victòria Martorell, Ricard Mesía, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Cristina Mallol i Rosa Vidal.
- Membres consultors del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Jordi Esteve (Servei d'Hematologia, Hospital Clínic de Barcelona).
- Experts clínics externs: Pau Abrisqueta (Servei d'Hematologia, Hospital Universitari Vall Hebron), Christelle Ferrà (Servei d'Hematologia, Institut Català d'Oncologia Badalona) i Julio Delgado (Servei d'Hematologia, Hospital Clínic de Barcelona).
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Rocío Romero i Javier Martínez.

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 rituximab en la leucèmia limfocítica crònica després de tractament previ. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

Paraules clau: rituximab, venetoclax, leucèmia limfocítica crònica.

## Alguns drets reservats

©2021, 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 .....	5
2.2. Tractament de la malaltia .....	6
3. Àrea descriptiva del medicament .....	7
4. Evidència disponible .....	8
5. Avaluació de l'eficàcia .....	9
5.1 Assaigs clínics .....	9
5.2 Revisions sistemàtiques i metanàlisis .....	13
6 Avaluació de la seguretat .....	14
6.1. Esdeveniments adversos .....	14
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	16
6.3. Pla de gestió de riscos .....	17
7. Validesa interna i aplicabilitat .....	18
8. Àrea econòmica .....	19
8.1. Cost del tractament .....	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	21
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries .....	22
Annex 2. Característiques comparades amb altres fàrmacs en la indicació .....	24
Bibliografia .....	26

## 1. Punts clau

- Venetoclax és un inhibidor potent i selectiu de la proteïna antiapoptòtica BCL-2 i rituximab és un anticòs monoclonal anti-CD20. Venetoclax en combinació amb rituximab ha estat autoritzat per al tractament de pacients amb leucèmia limfocítica crònica (LLC) que han rebut almenys un tractament previ.
- L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de venetoclax en combinació amb rituximab prové de l'estudi pivot MURANO, de fase III, aleatoritzat, multicèntric, obert i comparat amb bendamustina en combinació amb rituximab, que va incloure pacients amb LLC en recaiguda o refractaris.
- La combinació de venetoclax-rituximab va mostrar superioritat a la combinació de bendamustina amb rituximab en la supervivència lliure de progressió (SLP) (no assolit vs. 17 mesos; HR = 0,17; [IC 95%, 0,11 a 0,25]). Les dades de supervivència global encara són immadures.
- No es disposa de dades de qualitat de vida.
- Quant al perfil de seguretat, la incidència d'esdeveniments adversos (EA) greus va ser similar en els dos grups. Els EA de grau 3 o 4 van ser lleugerament superiors en el grup venetoclax-rituximab. La neutropènia va ser major en el braç de venetoclax-rituximab.
- Venetoclax està associat a un elevat risc de síndrome de lisi tumoral que es minimitza fent una escalada de dosi durant les primeres setmanes, monitoratge estret i altres mesures. Altres esdeveniments adversos són les alteracions hematològiques, alteracions gastrointestinals, infeccions, fatiga i hiperfosfatèmia.
- La durada del tractament de la combinació de venetoclax i rituximab és de dos anys, a diferència de la resta d'esquemes que s'administren fins a progressió, toxicitat o mort.
- No es coneix si venetoclax en combinació amb rituximab és millor que venetoclax en monoteràpia. No hi ha dades comparatives amb altres esquemes indicats després d'un tractament previ, com ibrutinib.

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<sup>1-3</sup>

La leucèmia limfocítica crònica (LLC) és la leucèmia més freqüent en el nostre entorn en l'edat adulta i representa un 25-50% de totes les leucèmies. L'edat mediana al diagnòstic és de 72 anys i només un 10% dels pacients són < 55 anys. Presenta una prevalença de 3,5 casos/10.000 habitants i una incidència anual de 4-5 casos nous/100.000 habitants. La incidència augmenta a > 30 casos/100.000/any en pacients > 70 anys. Afecta amb més freqüència homes que dones (2:1).

La 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, nòduls limfàtics i melsa. El diagnòstic de LLC requereix la presència de  $\geq 5.000$  limfòcits B/ $\mu\text{L}$  en sang perifèrica.

La classificació de l'OMS considera que la LLC i el limfoma limfocític de cèl·lules petites (SLL) són la mateixa entitat. El diagnòstic de SLL requereix la presència de limfadenopatia i/o esplenomegàlia amb un nombre de B limfòcits a la sang perifèrica no superior a  $5 \times 10^9/\text{l}$ . 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. Tot i que hi ha diferències en el tractament dels estadis inicials, el tractament de l'estadi avançat és el mateix.

La LLC és una malaltia indolent en el 70%-80% dels casos, amb un temps de supervivència variable, des de < 2 anys fins a  $\geq 20$  anys. Molts pacients amb LLC presenten inicialment només limfocitosi i són asimptomàtics. Els estats més avançats de la malaltia es caracteritzen per l'aparició de limfadenopaties, hepatomegàlia o esplenomegàlia, i insuficiència de la medul·la òssia. Els símptomes B (febre, sudoració nocturna, pèrdua de pes), la fatiga i les infeccions recurrents són freqüents en els pacients en estadi tardà, però també es poden produir en estadis més inicials.

S'utilitzen dos mètodes per a l'estadificació de la malaltia: sistemes de classificació de Rai i de Binet. En ambdós, els pacients es classifiquen en grups de risc baix, intermedi i alt basat en el grau de limfocitosi, la presència de limfadenopatia, hepatomegàlia o esplenomegàlia, anèmia i trombocitopènia.

L'edat i les comorbiditats dels pacients són factors pronòstics importants de la LLC. Existeixen alguns marcadors genètics de mal pronòstic de la malaltia. Els pacients amb LLC amb deleció del cromosoma 17p (del17p) o mutació del gen TP53, representen un grup de particular mal pronòstic, amb una mediana de supervivència de 2-5 anys. Aproximadament, un 5-10% de pacients en estadi precoç de la LLC presenten del17p i/o mutació TP53; aquest percentatge augmenta en progressar la malaltia fins a un 40% en LLC avançada refractària i està associat amb poca resposta o resistència a la quimioteràpia i immunoquimioteràpia. Aproximadament, un 80% de pacients amb LLC i del17p presenten també una mutació TP53. Mutacions TP53 sense del17p s'han reportat en un 4-5% de pacients.

La transformació de LLC en un limfoma difús de cèl·lules grans (síndrome de Richter) implica un mal pronòstic de la malaltia, amb una supervivència d'un any de mediana i un 1-10% dels pacients amb LLC l'experimenten.

## 2.2. Tractament de la malaltia<sup>1, 4</sup>

S'ha d'iniciar tractament en els pacients amb malaltia activa o en els estadis avançats (Binet C; Rai III-IV), tant en primera línia com en les recaigudes definides per la presència d'un dels criteris següents de la International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL):

- Insuficiència medul·lar progressiva, presència o empitjorament d'anèmia o trombocitopènia.
- Esplenomegàlia massiva (> 6 cm per sota del vorell costal) progressiva o simptomàtica.
- Adenopaties de grans dimensions (> 10 cm) o de creixement progressiu o simptomàtic.
- Temps de doblatge de limfòcits  $\leq$  6 mesos o increment > 50% de la limfocitosi en 2 mesos (únicament aplicable amb limfocitosi >  $30 \times 10^9/L$ ).
- Anèmia i/o trombocitopènies autoimmunes que no responen al tractament amb corticoides.
- Afectació simptomàtica o funcional d'altres òrgans o teixits: pell, ronyó, pulmó.
- Pèrdua de pes (> 10% en 6 mesos), astènia, (ECOG  $\geq$  2), febre > 38°C (sense infecció durant > 2 setmanes) o sudoració nocturna (> 1 mes).

Tot i que els tractaments actuals aconseguen taxes de resposta elevades, la LLC continua sent una malaltia incurable i la majoria de pacients recauen al llarg de l'evolució de la malaltia. Cal avaluar l'estat físic i les comorbiditats del pacient i la presència o no de factors pronòstics, tals com del 17p, mutació de TP53 o mutació d'IgVH per decidir quina és la millor opció de tractament.

Les anomalies genètiques específiques identificades per fluorescència en l'anàlisi d'hibridació *in situ* (FISH) i anomalies en certs gens identificats per proves de genètica molecular confereixen significat pronòstic en pacients amb LLC. En l'avaluació prèvia a l'inici de tractament en pacients amb LLC, s'ha de realitzar de forma rutinària FISH de la sang perifèrica per deleció 17p, deleció 11q, trisomia 12 i deleció 13q, mutacions del gen TP53 i d'IgHV. La deleció 13q i la trisomia 12 són troballes favorables.

En els pacients sense del17p o mutació TP53, el tractament estàndard de primera línia en pacients amb bon estat general i menors de 65 anys segueix sent la immunoquimioteràpia amb fludarabina, ciclofosfamida i rituximab (FCR). En pacients no candidats a immunoquimioteràpia basada en fludarabina per comorbiditats o altres problemes relacionats amb l'edat, com funció renal alterada, durant molts anys l'estàndard de tractament ha estat clorambucil en monoteràpia. Altres tractaments en aquest escenari serien bendamustina  $\pm$  rituximab o clorambucil combinat amb un anticòs monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab o obinutuzumab). Ibrutinib, un inhibidor del receptor d'antígens del limfòcit B (iBCR), és un altre tractament disponible en aquest context.

Els pacients amb del17p o mutació TP53, degut a la seva resistència inherent als anàlegs de purines i als agents alquilants, presenten una baixa probabilitat de resposta als tractaments o recaure poc després d'arribar a la remissió. Acostumen a tenir una supervivència inferior des del moment en què és necessari iniciar el tractament. Atès que alguns pacients poden tenir supervivències llargues, s'apliquen els mateixos criteris per iniciar el tractament que per als pacients sense aquestes alteracions.

La introducció de teràpies dirigides com els iBCR (ibrutinib, idelalisib + rituximab), i l'inhibidor de la proteïna antiapoptòtica BCL-2 (venetoclax) ha millorat les opcions de tractament dels pacients amb del17p o mutació TP53, tant en primera línia com en la recaiguda o refractarietat.

Els pacients amb LLC experimenten recaigudes en sèrie i moltes seran tractades amb tots els agents disponibles durant el curs de la malaltia. L'elecció del tractament en la recaiguda hauria de tenir en compte la qualitat i la durada de la resposta al tractament previ, l'estat del pacient i l'objectiu terapèutic que es vol assolir. Aquesta selecció es fa principalment segons el tractament previ rebut i les toxicitats esperades. Els tractaments disponibles en aquest context són la quimioimmunoteràpia, ibrutinib, idelalisib + rituximab i venetoclax. Venetoclax en combinació amb rituximab s'afegeix a aquest arsenal i és objecte d'aquest informe.

A la taula 10 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments disponibles.

### 3. Àrea descriptiva del medicament<sup>5-6,4</sup>

Taula 1. Característiques dels fàrmacs

Principi actiu	Venetoclax	Rituximab
<b>Nom comercial</b>	Venclyxto®	Mabthera®, Rixathon®, Truxima®, Ruxience®
<b>Laboratori</b>	Abbvie	Roche, Sandoz, Celltrion, Pfizer
<b>Presentacions</b>	Comprimits recoberts amb pel·lícula 10 mg, 50 mg, 100 mg	100 i 500 mg concentrat per a solució per a perfusió
<b>Excipients de declaració obligatòria</b>	Fumarat d'estearil i sodi	Clorur de sodi i hidròxid de sodi
<b>Codi ATC</b>	L01XX52	L01XC02
<b>Procediment d'autorització</b>	Centralitzat	Centralitzat
<b>Condicions de dispensació</b>	Hospitalària	Hospitalària
<b>Indicació avaluada i data d'autorització EMA</b>	En combinació amb rituximab està indicat per al tractament de pacients adults amb LLC que han rebut almenys un tractament previ (29.10.2018).	Rituximab està indicat en combinació amb quimioteràpia en el tractament de pacients amb leucèmia limfàtica crònica que no hagin estat tractats prèviament o que estiguin en recidiva o refractaris a un tractament previ.
<b>Altres indicacions i data d'autorització EMA</b>	En monoteràpia està indicat per al tractament de LLC (05.12.2016). En presència de del17p o mutació del gen TP53 en pacients adults que no són adequats o han fracassat al tractament amb un inhibidor de la via del receptor d'antígens del limfòcit B (iBCR), o en absència de del17p o mutació del gen TP53 en pacients adults que han fracassat al tractament amb immunoquimioteràpia i a un iBCR.  En combinació amb obinutuzumab, per al tractament de pacients adults amb LLC que no han rebut tractament previ (04.2020).	En combinació amb quimioteràpia en el tractament de pacients amb limfoma no Hodgkin fol·licular estadi III-IV que no hagin estat tractats prèviament.  En monoteràpia està indicat en el tractament de pacients amb limfoma no Hodgkin fol·licular estadi III-IV que són quimioresistents o estan en la seva segona o posterior recidiva després de la quimioteràpia.  Tractament de manteniment en pacients amb limfoma fol·licular que hagin respost al tractament d'inducció.  En combinació amb quimioteràpia en el tractament de pacients amb limfoma no Hodgkin difús de cèl·lules B grans CD20 positives.
<b>Data de finançament de la indicació avaluada</b>	01.12.2019	01.12.2019

<b>Mecanisme d'acció</b>	Inhibidor potent i 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, per iniciar la mort cel·lular programada.	Anticòs monoclonal dissenyat per unir-se a una proteïna CD20, present a les cèl·lules B. Quan el rituximab s'adhereix al CD20, produeix la mort de les cèl·lules B i redueix la producció d'anticòssos que es creu que tenen un paper important en l'atac dels vasos sanguinis i en la inflamació.
<b>Posologia, forma d'administració i avaluació de la resposta en la indicació avaluada</b>	La dosi inicial de venetoclax és de 20 mg/dia durant 7 dies per via oral. La dosi s'augmenta gradualment durant un període de 5 setmanes fins a assolir una dosi de 400 mg/dia. Aquesta pauta té l'objectiu de reduir gradualment la massa tumoral i disminuir el risc de síndrome de lisi tumoral (SLT). Es recomana l'administració juntament amb menjar. Venetoclax s'ha de prendre durant 24 mesos a partir del dia 1 del cicle 1 de rituximab.	Rituximab s'ha d'administrar després que el pacient hagi completat el calendari d'ajust de dosi de 5 setmanes i hagi rebut la dosi diària recomanada de 400 mg de venetoclax durant 7 dies. En el cicle 1 s'administra una dosi de 375 mg/m <sup>2</sup> per via intravenosa i en els cicles 2 a 6, una dosi de 500 mg/m <sup>2</sup> . Cada cicle és de 28 dies.

Es recomana consultar la fitxa tècnica<sup>5,4</sup> 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 finals de setembre de 2020. L'evidència disponible fins a aquesta data sobre l'eficàcia i la seguretat de venetoclax-rituximab per al tractament LLC en pacients adults prové d'un assaig clínic.

Estudis pivots:

- **MURANO (NCT02005471):**<sup>7</sup> Estudi fase III, que avalua l'eficàcia i la seguretat de venetoclax en combinació amb rituximab enfront de bendamustina en combinació amb rituximab en LLC en recaiguda o refractari.

Per a la realització de l'informe s'han considerat les dades de l'estudi MURANO a 24 mesos i l'actualització a 36 mesos i a 48 mesos de seguiment.<sup>7,8,9</sup> També es disposa de les dades de l'EPAR<sup>10</sup> de la indicació avaluada.

Addicionalment, es disposa d'una revisió sistemàtica amb metanàlisi en xarxa sobre venetoclax i rituximab i altres fàrmacs utilitzats en LLC en recaiguda o refractari.<sup>11</sup>



## 5. Avaluació de l'eficàcia<sup>12, 13, 7, 8</sup>

### 5.1 Assaigs clínics

#### Característiques principals dels assaigs<sup>13</sup>

Taula 2. Característiques de l'estudi MURANO

Estudi	Disseny	Població N pacients aleatoritzats Criteris d'inclusió i exclusió	Grup(s) intervenció	Grup(s) control	Variables avaluades en l'informe
MURANO	<p>ACA (1:1), fase 3, multicèntric, obert, prospectiu, de grups paral·lels i de superioritat.</p> <p>Criteris d'estratificació: presència o absència de leucèmia p17p. Durada: 36 set. de tractament.</p> <p>Pèrdues: 82 pacients (48 durant el tractament venetoclax-rituximab i 34 en tractament amb bendamustina-rituximab).</p> <p>Tipus d'anàlisi: intenció de tractar (ITT).</p> <p>Càlcul de mida mostral: l'estudi es va dissenyar per tal d'avaluar el benefici en SLP aconseguit per l'associació venetoclax-rituximab en comparació amb bendamustina-rituximab. Es va estimar necessària una mostra de 370 pacients amb un total de 186 esdeveniments de progressió, recaiguda o mort per detectar una millora del 34% (HR 0,66), amb una potència estadística del 80% i un error alfa de 0,05.</p> <p>L'encreuament no estava permès.</p>	<p>N = 389 pacients.</p> <p><u>Criteris d'inclusió</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Edat ≥ 18 anys.</li> <li>-Refractaris o recaiguda en LLC que havien rebut tractament previ (≤ 3 tractaments previs).</li> <li>-ECOG: 0-1.</li> <li>-Bona funció renal, hepàtica i de la medul·la òssia.</li> <li>-Els pacients tractats amb bendamustina havien de tenir almenys una durada de la resposta de 24 mesos.</li> </ul> <p><u>Criteris d'exclusió</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Transformació de la LLC a formes agressives, afectació del SNC per la LLC, trasplantament autòleg previ de cèl·lules mare.</li> <li>-Disfunció d'òrgans principals, infecció activa, existència d'altres tumors actius, embarassades, lactants ni pacients.</li> <li>-En tractament amb warfarina o inhibidors/inductors forts de CYP3A4.</li> </ul>	<p>N = 194 pacients.</p> <p>Venetoclax 400 mg/24 h (2 anys) + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (cicle 1) i 500 mg/m<sup>2</sup> (cicle 2-6) cicles/28 dies (194 pacients).</p> <p>Venetoclax: escalada de dosi setmanal gradual durant 4-5 setmanes, començant amb una dosi diària de 20 mg fins a una dosi diària de 400 mg (20, 50, 100, 200, 400 mg).</p> <p>Profilaxi de la síndrome de lisi tumoral segons el risc del pacient basat en la càrrega tumoral basal.</p>	<p>N = 195 pacients.</p> <p>Bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> d'1 i 2 (6 cicles) + rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (cicle 1) i 500 mg/m<sup>2</sup> (cicles 2-6) cicles/28 dies (195 pacients).</p>	<p><u>Principal:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Supervivència lliure de progressió (SLP): interval des de l'aleatorització fins a la progressió, recaiguda o mort per qualsevol causa.</li> </ul> <p><u>Secundàries:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-SLP pacients amb delecio 17p.</li> <li>-SLP pacients sense delecio p17.</li> <li>-Supervivència global (SG): interval des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.</li> <li>-Malaltia mínima residual (MMR): consideren malaltia residual mínima a l'existència de menys d'1 cèl·lula tumoral per cada 10<sup>4</sup> cèl·lules blanques.</li> <li>-Supervivència lliure d'esdeveniments (SLE): temps des de l'aleatorització fins a la progressió/recaiguda, mort o inici d'un nou tractament per a LLC.</li> <li>-Temps fins al següent tractament (TTNT): període de temps que transcorre des l'inici del fàrmac avaluat fins a l'inici del següent esquema per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica o fins a èxitus.</li> <li>-Taxa resposta objectiva (TRO).</li> <li>-Resposta completa (RC).</li> </ul>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; CYP3A4: citocrom P450 3A4; SNC: sistema nerviós central.

**Característiques dels pacients inclosos<sup>13</sup>**

En els dos grups de tractament, la mediana d'edat va ser de 65 anys (rang de 22 a 85) i la majoria dels pacients (73,8%) eren homes. La mediana de línies prèvies va ser d'una línia, el 25,7% dels pacients havien rebut 2 línies prèvies mentre que 3 línies prèvies van ser rebuda pel 14,3% dels pacients.

Pel que fa a l'estat mutacional dels pacients, un 26,9% presentaven deleció del cromosoma 17p, un 26,3% presentava mutació TP53 i un 68,3% no tenia mutació de IGHV.

En general, les característiques basals demogràfiques i de la malaltia estaven ben balancejades entre els grups dins de l'assaig.

**Resultats**

A continuació es mostren els resultats obtinguts de l'estudi MURANO que s'han considerat més rellevants per a l'avaluació.

**Taula 3. Resultats de l'assaig clínic de venetoclax i rituximab en LLC<sup>14, 8, 15</sup>**

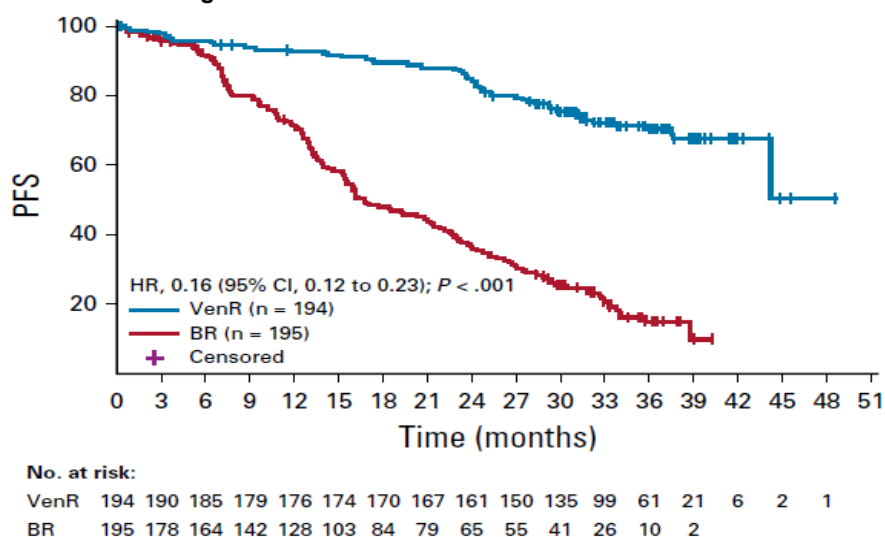
Variable avaluada en l'estudi	C. independent venetoclax + rituximab	C. independent bendamustina + rituximab	C. avaluador venetoclax + rituximab	C. avaluador bendamustina + rituximab	Diferència
<b>Resultat principal:</b>	NA	18,1	NA	17	HR = 0,17; (IC 95%, 0,11-0,25), P < 0,0001
SLP (mediana en mesos)					
SLP als 24 mesos			84,9% (IC 95% 79,1-90,6)	36,3% (IC 95% 28,5-44,0)	
<b>Resultats secundaris:</b> SLP pacients amb deleció 17p (als 2 anys)			81,5%	27,8%	53,7%
SLP mediana en mesos (pacients amb deleció 17p)			NA	15,4	HR = 0,13 (IC 95%, 0,005-0,29), P < 0,0001
SLP pacients sense deleció 17p (als 2 anys)			85,9%	41%	44,9%
SG mediana en mesos			NA	NA	HR = 0,48; (IC 95%, 0,25-0,90), P < 0,05
SG als 24 mesos (%)			91,9%	86,6%	
SLE als 24 mesos (%)			84,9%	34,8%	
Temps fins a següent tractament (mediana en mesos)			NA	26,4	HR = 0,19; (IC 95%, 0,12-0,31)
Temps fins a següent tractament (% pacients que no van rebre tractament als 2 anys)			90%	52,1%	
MMR % als 18 mesos			59,8%	5,1%	IC 95%; 47,14-62,26
TRO %	92,3%	72,3%	93,3%	67,7%	
RC %	8,2%	3,6%	26,8%	8,2%	

En una anàlisi d'eficàcia actualitzada amb tots els pacients fora del tractament (seguiment medià de 36 mesos), l'estimació de SLP als 36 mesos de seguiment en el braç venetoclax + rituximab va ser del 71,4% [IC 95%: 64,8, 78,1] i en el braç de bendamustina + rituximab va ser del 15,2% [IC 95%: 9,1, 21], (HR = 0,16). Amb una mediana de seguiment de 36 mesos la taxa de SG va ser de 87,9% per a venetoclax-rituximab vs. 79,5% per a bendamustina-rituximab (HR = 0,50).

L'avaluació dels resultats es va fer de forma paral·lela per un comitè independent i els resultats obtinguts van ser similars als obtinguts per l'investigador o investigadora pel que fa a SLP, la qual no es va assolir per al grup venetoclax-rituximab i va ser de 18,1 mesos per al grup bendamustina-rituximab.

Amb un seguiment de 36 mesos, les corbes de SLP són divergents i s'observa gràficament la seva separació a partir dels 6 mesos de tractament (figura 1). Es mostra benefici de venetoclax-rituximab respecte de bendamustina-rituximab amb una HR = 0,16 (IC 95% 0,12-0,23) i estadísticament significatiu.

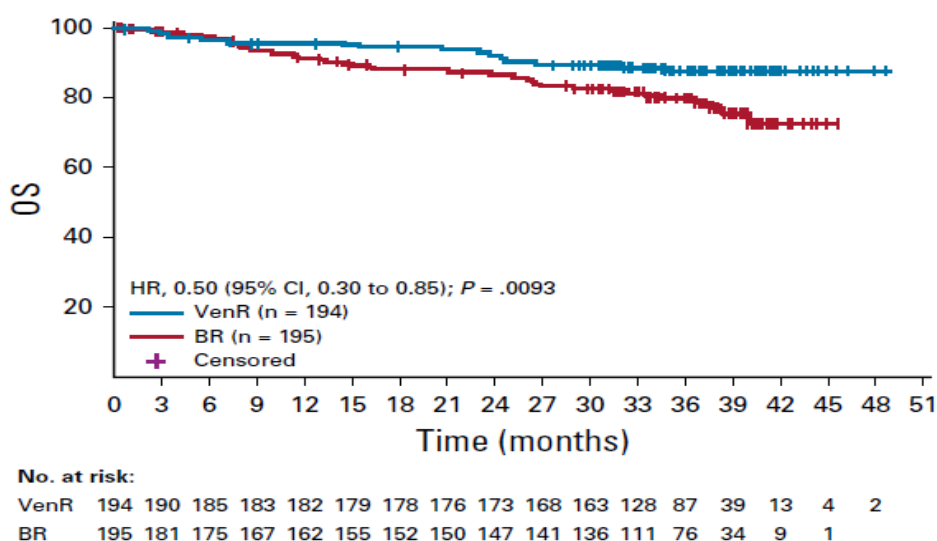
**Figura 1. Corbes de Kaplan-Meier de SLP avaluada per l'investigador o investigadora (població ITT) en l'estudi MURANO amb una mediana de seguiment de 36 mesos**



Pel que fa a la SG, les corbes de Kaplan-Meier (figura 2) mostren separació de corbes a partir dels 8 mesos aproximadament, a favor de la combinació de venetoclax-rituximab vs. bendamustina-rituximab. Tanmateix, les dades no són madures i no es poden extreure conclusions al respecte. Pel que fa a la SG, l'anàlisi és immadur i les diferències són menors: HR = 0,50 (IC 95% 0,30-0,85) i no travessa el valor neutre mostrant benefici significatiu. Caldrà esperar a tenir dades més madures per poder quantificar el benefici en SG.

La taxa SG als 3 anys va ser de 87,9% en el braç venetoclax-rituximab i del 79,5% en el braç control bendamustina-rituximab.

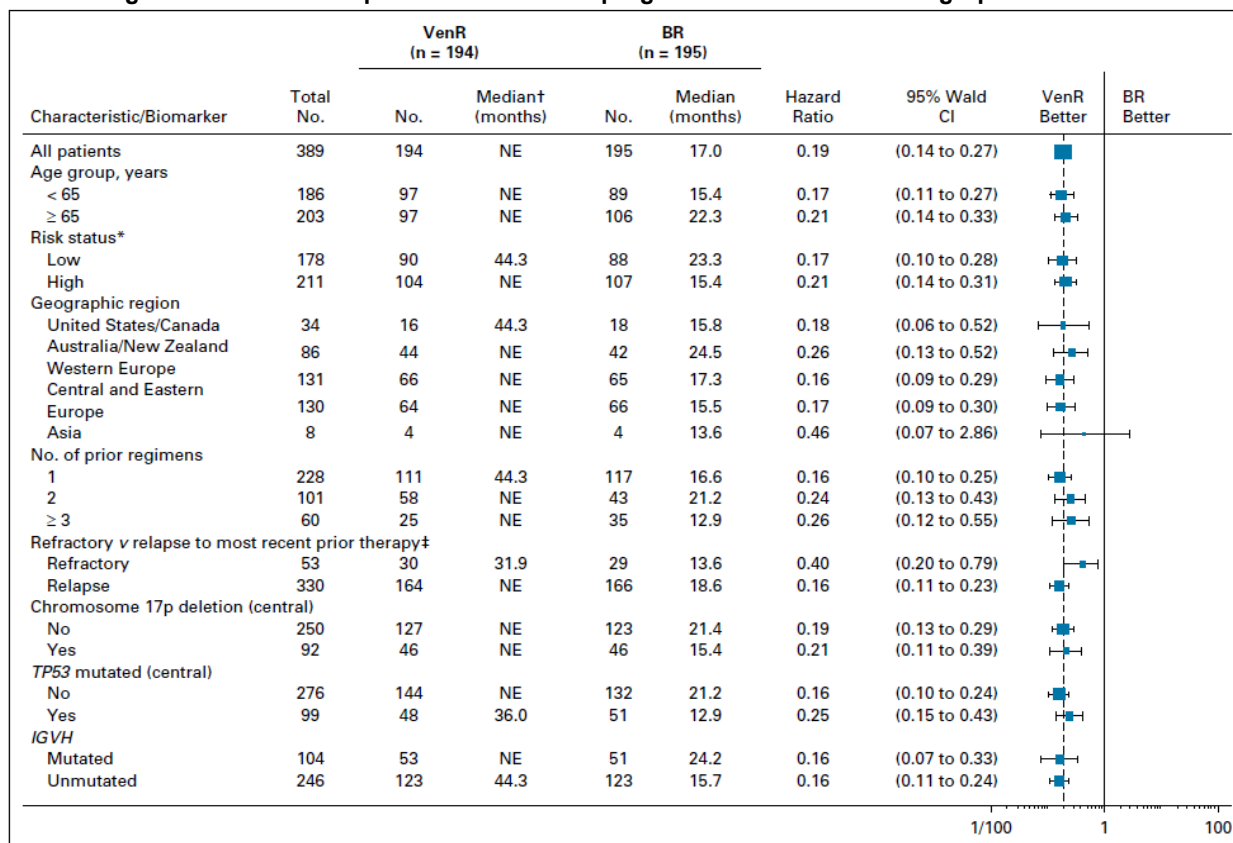
**Figura 2. Corbes de Kaplan-Meier de SG (població per intenció de tractar) en l'estudi MURANO amb una mediana de seguiment de 36 mesos**



En l'anàlisi per subgrups de la variable SLP, es mostren beneficis per a tots els subgrups en relació amb el braç venetoclax-rituximab vs. bendamustina-rituximab. Trobem una possible interacció en l'edat ( $p = 0,0639$ ) i en l'efecte de la teràpia prèvia ( $p = 0,0724$ ) (recaiguda o refractarietat), la qual cosa ens podria fer pensar que el venetoclax-rituximab podria tenir millors resultats en pacients < 65 anys després d'una recaiguda en lloc de refractarietat. A la taula 4 es presenten els resultats dels subgrups.

En una anàlisi d'eficàcia actualitzada amb tots els pacients fora del tractament (seguiment medià de 48 mesos), l'estimació de SLP de 48 mesos en el braç venetoclax + rituximab va ser del 57,3% i 4,6% en el braç de bendamustina + rituximab (HR = 0,19). La taxa estimada de SG, amb una mediana de seguiment de 48 mesos, va ser de 85,3% per a venetoclax-rituximab vs. 66,8% per a bendamustina-rituximab (HR = 0,41).<sup>9</sup>

Taula 4. Diagrama de bosc de supervivència lliure de progressió en anàlisis de subgrups



## 5.2 Revisions sistemàtiques i metanàlisis<sup>11</sup>

Actualment, no hi ha evidència d'eficàcia comparativa directa de venetoclax en combinació amb rituximab amb altres esquemes diferents a bendamustina-rituximab, utilitzats en pacients amb recaiguda o refractaris. La xarxa de metanàlisi de Stefano Molica *et al.* 2019 va incloure 1.383 pacients i avalua els resultats provinents de 289 pacients amb tractament amb ibrutinib-bendamustina-rituximab de l'estudi Helios amb una mediana de seguiment de 17 mesos, 207 pacients amb idelalisib-bendamustina-rituximab de l'estudi Zelenetz *et al.*, amb mediana de seguiment de 14 mesos i 194 pacients amb venetoclax-rituximab de l'estudi Murano, i que va utilitzar bendamustina-rituximab amb el tractament de referència comú en el braç de control per als 3 assaigs amb 693 pacients per fer una comparació indirecta ajustada.

A continuació es mostren els resultats de la xarxa de metanàlisi:

En comparació amb idelalisib-bendamustina-rituximab, tant ibrutinib-bendamustina-rituximab (risc relatiu [RR], 0,61; IC 95%, 0,40-0,92) i VR (RR, 0,52; IC 95%, 0,31-0,85) es van associar amb reduccions significatives en el risc de progressió.

Per contra, no es va trobar diferència en SLP en la comparació indirecta entre ibrutinib-bendamustina-rituximab i venetoclax-rituximab (RR, 0,85; IC 95%, 0,51-1,42). Es va realitzar la comparació sense ajustos en les característiques basals dels pacients perquè no es veïés afectada l'eficàcia relativa de venetoclax-rituximab, ibrutinib + bendamustina-rituximab i idelalisib + bendamustina-rituximab vs. a

bendamustina-rituximab. En l'anàlisi de subgrups en què s'exclouen pacients amb deleció 17p, ibrutinib-bendamustina-rituximab (RR, 0,32; IC 95%, 0,18-0,59) i venetoclax-rituximab (RR, 0,31; IC 95%, 0,15-0,62) van ser superiors a idelalisib-bendamustina-rituximab a la SLP.

No hi va haver diferències significatives en SLP en la comparació d'ibrutinib-bendamustina-rituximab vs. venetoclax-rituximab (RR, 0,95; IC 95%, 0,53-1,70) en el subgrup d'exclusió de la deleció 17p.

En termes de SG no es van demostrar diferències significatives en les diferents comparacions descrites anteriorment.

Una possible limitació d'aquesta metaanàlisi és el limitat nombre d'estudis inclosos.

## 6 Avaluació de la seguretat<sup>13,15,4</sup>

El període de notificació d'esdeveniments adversos (EA) va ser més llarg en el grup venetoclax-rituximab que en el grup bendamustina-rituximab a causa de la major durada del tractament amb venetoclax. La durada mediana d'exposició a venetoclax va ser de 22,1 mesos (rang de 0,1 a 27,9).

### 6.1. Esdeveniments adversos

Les reaccions adverses (RA) molt freqüents o freqüents de qualsevol grau durant el tractament amb venetoclax són: pneumònia, infecció del tracte respiratori superior, sèpsia, infecció del tracte urinari, neutropènia, anèmia, limfocitopènia, neutropènia febril, hiperpotassèmia, hiperfosfatèmia, hipocalcèmia, síndrome de lisi tumoral, hiperuricèmia, diarrea, vòmits, nàusees, restrenyiment, fatiga i creatinina en sang elevada.

En general, 379 pacients (99,2%) van presentar almenys un EA: els 194 pacients (100,0%) en el grup de venetoclax-rituximab i 185 pacients (el 98,4%) en el grup bendamustina-rituximab.

Els EA més freqüents que es van produir en més del 20% dels pacients tractats amb venetoclax-rituximab van ser diarrea, neutropènia i infeccions del tracte respiratori superior. El 65% dels pacients van presentar almenys una reacció adversa grau 3-4. L'esdeveniment advers més comú de qualsevol grau per als dos grups va ser la neutropènia (60,8% dels pacients del tractament venetoclax-rituximab i el 44,1% dels pacients del grup bendamustina-rituximab).

Els esdeveniments adversos de grau 3 o 4 es van notificar al 82,0% dels pacients en el grup venetoclax-rituximab i en el 70,2% en el grup bendamustina-rituximab. La neutropènia va ser l'esdeveniment advers de grau 3 o 4 més freqüent amb una major incidència en el grup venetoclax-rituximab que en el grup bendamustina-rituximab (57,7% vs. 38,8%); no obstant això, la incidència de neutropènia febril de grau 3 o 4 i d'infeccions grau 3 o 4 va ser menor en el grup venetoclax-rituximab.

La mediana de durada de la neutropènia grau 3-4 va ser de 8 dies (rang 1-712). En total, el 47,9% dels pacients amb venetoclax-rituximab i el 43,1% dels pacients bendamustina-rituximab van rebre factor de creixement.

## Esdeveniments adversos d'interès

Taula 5. EA de l'estudi MURANO

Esdeveniments adversos		
	Venetoclax-rituximab (n = 194)	Bendamustina-rituximab (n = 188)
EA grau 3 o 4; nombre pacients (%)	159 (82,0)	132 (70,2)
Total nombre d'EA	335	255
EA grau 3 o 4 amb almenys 2% de diferència en incidència entre grups; nombre pacients (%)	130 (67,0)	104 (55,3)
• Neutropènia	112 (57,7)	73 (38,8)
• Infeccions	34 (17,5)	41 (21,8)
• Anèmia	21 (10,8)	26 (13,8)
• Trombocitopènia	11 (5,7)	19 (10,1)
• Neutropènia febril	7 (3,6)	18 (9,6)
• Pneumònia	10 (5,2)	15 (8,0)
• Reacció lenta d'infusió	3 (1,5)	10 (5,3)
• Síndrome de lisi tumoral	6 (3,1)	2 (1,1)
• Hipotensió	0	5 (2,7)
• Hiperglucèmia	4 (2,1)	0
• Hipogammaglobulinèmia	4 (2,1)	0
EA greus amb almenys 2% d'incidència en cada grup	90 (46,4)	81 (43,1)
• Pneumònia	16 (8,2)	15 (8,0)
• Neutropènia febril	7 (3,6)	16 (8,5)
• Pirèxia	5 (2,6)	13 (6,9)
• Anèmia	3 (1,5)	5 (2,7)
• Reacció lenta d'infusió,	1(0,5)	6 (3,2)
• Sèpsia	1 (0,5)	4 (2,1)
• Síndrome de lisi tumoral	4 (2,1)	1 (0,5)
• Hipotensió	0	5 (2,7)
Mort	10 (5,2)	11 (5,9)

### Esdeveniments adversos greus

La incidència d'EA greus va ser similar en els dos grups. La transformació a síndrome de Richter va ser confirmada en 6 pacients en el grup venetoclax-rituximab i en 5 pacients en el grup bendamustina-rituximab.

La síndrome de lisi tumoral de grau 3-4 va ser reportat en 6 pacients (3,1%) en el grup venetoclax-rituximab i en 2 pacients (1,1%) en el grup bendamustina-rituximab. Hi va haver dues síndromes de lisi tumoral clíniques en cada braç.

### Morts

Els esdeveniments adversos que van suposar la mort van ser de 5,2% en venetoclax-rituximab i 5,9% en bendamustina-rituximab (11 morts en cada grup), 4 van ser infeccions greus en cada grup.

### Discontinuacions per esdeveniments adversos

Les interrupcions per EA en la dosi es van produir en el 68,6% dels pacients en el grup venetoclax-rituximab vs. 40,4% bendamustina-rituximab, reduccions de la dosi es van produir en el 16,2% venetoclax-rituximab vs. 14,9 bendamustina-rituximab.

La neutropènia (de qualsevol grau) es va comptabilitzar per a la majoria dels esdeveniments adversos que van portar a la interrupció de dosi en el grup venetoclax-rituximab.

## 6.2 Contraindicacions, precaucions i interaccions <sup>5</sup>

Es recomana consultar la *fitxa tècnica* per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmac.

### 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.

#### Rituximab:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a proteïnes murines o a algun dels excipients.
- Infeccions greus i actives.
- Pacients en un estat immunocompromès greu.

### Precaucions

#### Venetoclax:

- Síndrome de lisi tumoral (SLT): s'han produït casos de SLT durant el tractament amb venetoclax, alguns d'ells mortals, en pacients amb LLC prèviament tractats amb una gran massa tumoral. Venetoclax pot causar una ràpida reducció del tumor que comporta un risc de SLT en la fase inicial 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 gp-P o BCRP pot augmentar el risc de SLT per augment d'exposició a venetoclax.
- Neutropènia: cal fer hemogrames complets durant tot el tractament. Es recomana reduir la dosi o suspendre l'administració en pacients amb neutropènia greu.
- 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.

#### Rituximab:

- Trastorns cardíacs.
- Toxicitat hematològica.
- Reaccions relacionades amb la perfusió.
- Infeccions.
- Immunitzacions.
- Reaccions de la pell.

### Interaccions generals

#### Venetoclax:

Inhibidors potents del CYP3A: contraindicats a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax pel major risc de SLT. Si s'ha completat la fase d'ajust de dosi i s'està rebent una dosi constant de venetoclax, reduir-la en un 75%.



Inhibidors moderats del CYP3A: evitar l'ús a l'inici i durant la fase d'ajust de dosi de venetoclax. Considerar tractaments alternatius. Si no és possible, reduir la dosi de venetoclax d'inici i de la fase d'ajust al 50%. Si s'ha completat la fase d'ajust de dosi i s'està rebent una dosi constant de venetoclax, reduir-la en un 50%.

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, seguir el pacient de prop 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 el venetoclax almenys 4-6 h després.

Warfarina: venetoclax pot augmentar els nivells de warfarina. Fer un monitoratge estret.

Substrats de la gp-P, la BCRP i l'OATP1B1: evitar l'administració concomitant de substrats 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.

#### Rituximab:

Actualment, existeixen dades limitades sobre les possibles interaccions amb altres medicaments i amb rituximab.

En pacients amb LLC, l'administració concomitant de rituximab i fludarabina o ciclofosfamida, no sembla tenir efectes sobre la farmacocinètica d'aquests. A més, no hi ha un efecte aparent de la fludarabina i ciclofosfamida sobre la farmacocinètica del rituximab.

### 6.3. Pla de gestió de riscos<sup>10</sup>

Taula 6. Riscos importants

<b>Importants riscos identificats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de lisi tumoral</li> <li>• Neutropènia</li> <li>• Infecció greu</li> </ul>
<b>Importants riscos potencials</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicitat embrionària</li> <li>• Error de medicació</li> <li>• Segon tumor maligne primari</li> <li>• Transformació de Richter</li> </ul>
<b>Informació pendent</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudis de carcinogenicitat</li> <li>• Seguretat en afectació hepàtica greu</li> <li>• Seguretat en insuficiència renal greu</li> <li>• Seguretat en exposicions a llarg termini (&gt; 12 mesos)</li> </ul>

*Es recomana consultar el resum del Pla de gestió de riscos per obtenir-ne més informació.*

## 7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi Murano és un estudi fase III, aleatoritzat, multicèntric i obert amb comparador actiu. El risc de biaix degut al disseny obert de l'estudi podria haver afectat els resultats de la variable principal, no obstant, aquest biaix podria veure's disminuït per l'avaluació per part d'un comitè independent.

La variable principal va ser la SLP que es considera una variable intermèdia adequada de SG. Hauria estat més adequat utilitzar la SG com a variable principal de l'estudi.

Pel que fa a les característiques basals dels pacients, estaven correctament balancejades entre els dos grups de tractament, amb adequada distribució pel que fa a edat i sexe, ECOG, i deleció del 17q.

Als 36 mesos de seguiment, es van mostrar diferències estadísticament significatives, en SLP una disminució d'un 84% (HR: 0,16) del risc de progressió o mort en els pacients tractats amb venetoclax-rituximab en comparació amb bendamustina-rituximab. La mediana no estava assolida per al braç experimental i era de 18 mesos per al braç control. Els resultats de les anàlisis de subgrups van ser consistents amb els de la població global.

Les característiques de les poblacions incloses als estudis reflecteixen les dels pacients amb LLC en recaiguda o refractaris.

El comparador utilitzat en l'estudi (bendamustina-rituximab) havia estat considerat com un dels tractaments estàndard en LLC a partir d'una segona línia de tractament, encara que actualment en aquest escenari el tractament recomanat seria ibrutinib, idelalisib en combinació amb rituximab i venetoclax en monoteràpia. No es disposa de cap comparació directa entre venetoclax en combinació amb rituximab i aquests tractaments, per la qual cosa no es poden extreure conclusions sobre la seva eficàcia comparada.

La variable SLP mostra dades molt prometedores, encara que atesa la immaduresa de la variable SG, cal ser cautelosos a l'hora de la interpretació de les dades de l'estudi.

En les dades de RC, les diferències entre el comitè avaluador i l'independent pot ser degut a la interpretació de les adenopaties realitzades per tomografia.

L'assaig clínic es va esmenar per permetre la reintroducció de venetoclax en els pacients que haguessin progressat, un cop finalitzat el tractament experimental de l'estudi, i complissin els criteris clínics, però no respon a la qüestió de si la combinació venetoclax-rituximab és superior a venetoclax en monoteràpia.

Quant al perfil de seguretat, la incidència d'EA greus va ser similar en els dos grups. Els EA de grau 3 o 4 van ser lleugerament superiors en el grup venetoclax-rituximab.

La no inclusió en l'estudi de dades de qualitat de vida dels pacients, no permet concloure una millora en aquesta d'un tractament respecte a un altre.

## **8. Àrea econòmica**

### **8.1. Cost del tractament**

A la taula 7, es presenten els costos del tractament amb venetoclax + rituximab davant del cost dels comparadors. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 7. Cost de venetoclax + rituximab i dels seus comparadors

	Venetoclax + rituximab	Venetoclax	Ibrutinib	Ibrutinib + bendamustina-rituximab	Idelalisib + rituximab	Bendamustina + rituximab
<b>Presentació</b>	Venetoclax comp. 10, 50 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Venetoclax comp. 10, 50 i 100 mg	Comp. 140 mg	Ibrutinib: comp. 140 mg Bendamustina: vial 25 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Idelalisib: comp. 150 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg	Bendamustina: vial 25 i 100 mg Rituximab: vial 100 i 500 mg
<b>Preu unitari</b>	Venetoclax 5,75 €/comp. 10 mg 28,77 €/comp. 50 mg 57,54 €/comp. 100 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1.009,47 €/vial 500 mg	Venetoclax 5,75 €/comp. 10 mg 28,77 €/comp. 50 mg 57,54 €/comp. 100 mg	73,02 €/comp. 140 mg	Ibrutinib: 73,02 €/comp. 140 mg Bendamustina: 42,71 €/vial 25 mg, 170,86 €/vial 100 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1.009,47 €/vial 500 mg	Idelalisib: 67,34 €/comp. 150 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1.009,47 €/vial 500 mg	Bendamustina: 42,71 €/vial 25 mg, 170,86 €/vial 100 mg Rituximab: 404,91 €/vial 100 mg, 1.009,47 €/vial 500 mg
<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  Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m <sup>2</sup> dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1  Cicles de 28 dies (6 cicles)	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	420 mg/dia fins a progressió	Ibrutinib: 420 mg/dia fins a progressió  BR (6 cicles): bendamustina 70 mg/m <sup>2</sup> dies 2-3 cicle 1; dies 1-2 cicles 2-6; rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> dia 1 cicle 1; 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1 cicles 2-6 Cada 28 dies	Idelalisib: 150 mg/12 h fins a progressió  Rituximab: 375 mg/m <sup>2</sup> , seguit de 500 mg/m <sup>2</sup> cada 2 setmanes x 4 dosis i llavors cada 4 setmanes x 3 dosis (total 8 infusions)	Bendamustina: 70 mg/m <sup>2</sup> dies 1 i 2 Cicles de 28 dies (6 cicles) Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m <sup>2</sup> dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m <sup>2</sup> dia 1 Cicles de 28 dies (6 cicles)
<b>Cost cicle/mes (28 dies)</b>	Cicle 1: 6.444 € + 1.285 € Cicles ≥ 2: 6.444 € + 1.715 €	6.444 €	6134 €	Cicle 1: 8.380 € Cicle 2-6: 9.190 € Cicle ≥7: 6.134 €	Cicle 1: 8.219 € Cicle 2: 9.029 € Cicle 3-6: 6.400 € Cicle ≥ 7: 3.771 €	Cicle 1: 2.246 € Cicles 2-6: 3.056 €
<b>Cost anual</b>	1r any: 91.903 € 2n any: 84.008 €	77.328 €	73.604 €	97.268 €	69.245 €	17.528 €
<b>Preu tractament</b>	175.911 €	154.656 €****	251.480 €* 251.480 €*	288.077 €**	111.946 €***	17.528 €
<b>Cost incremental anual</b>	+74.375 €	+59.800 €	+56.076 €	+79.740 €	+51.717 €	Referència

(PVL notificat + IVA4%) – 7,5% RD.

Càlculs realitzats per a un pacient de superfície corporal 1,7 kg/m<sup>2</sup> o pes corporal de 65 kg.

\*Mediana durada de tractament amb ibrutinib després de dades actualitzades de RESONATE-23.

\*\*Mediana de durada de tractament amb ibrutinib-bendamustina-R, després de dades actualitzades de l'estudi HELIOS.

\*\*\*Mediana de durada de tractament amb idelalisib-R, després de dades actualitzades assaig pivot (REF 312-0116).

\*\*\*\*Tractament fins a 24 mesos.

El cost incremental del primer i segon any de tractament amb venetoclax en combinació amb rituximab és superior al tractament amb ibrutinib en monoteràpia. D'altra banda, el cost del tractament complet de venetoclax-rituximab (2 anys) enfront d'ibrutinib en monoteràpia (segons la mediana de tractament de l'estudi pivot) és de -75.569 €.

## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari<sup>14,16,17,18</sup>

Segons l'Institut Nacional d'Estadística, el 2020 la població espanyola aconsegueix la xifra de 47.000.000 d'habitants. La incidència de leucèmia a Espanya és de 6,9/100.000 hab/any i s'estima que la tercera part de les leucèmies són LLC.

Suposant que venetoclax-rituximab s'utilitzi sempre en segona línia de tractament en LLC refractària o en recaiguda i que tots els pacients hagin sobreviscut a la primera línia, 1.081 pacients serien subsidiaris de rebre venetoclax-rituximab a Espanya i 172 pacients en el cas de Catalunya. El nombre de nous pacients candidats a tractament seria de 120 pacients.

Per al càlcul de l'impacte pressupostari s'ha considerat:

- Ibrutinib en monoteràpia i venetoclax en monoteràpia com a comparadors, d'acord amb el percentatge d'utilització actual de tractaments en 2a línia de la LLC segons dades pròpies provinents del Registre de pacients i tractaments del CatSalut.
- Per als pacients incidents, s'ha estimat una quota de mercat per a venetoclax + rituximab del 17%, 33% i 50% en els anys 1, 2 i 3, respectivament.
- Per al càlcul de l'impacte pressupostari, s'han tingut en consideració tant els pacients incidents com els prevalents, tot destacant que el tractament amb venetoclax + rituximab es limita a 24 mesos, mentre que pel contrari els comparadors s'utilitzen fins a progressió.

En el primer any de tractament, el cost de venetoclax + rituximab és superior al de venetoclax en monoteràpia i al d'ibrutinib en monoteràpia. En el segon any de tractament, el cost de venetoclax + rituximab és igual al de venetoclax en monoteràpia i lleugerament superior al d'ibrutinib en monoteràpia. En aquest sentit, en els primers anys des de la introducció de venetoclax + rituximab l'impacte pressupostari és positiu. Per contra, a partir del tercer any, atès que els pacients que van iniciar el fàrmac durant l'any 1 finalitzen l'administració però no així els comparadors, l'impacte és negatiu amb estalvis per al sistema de salut.

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Guies de pràctica clínica	
<b>GELLC 2020<sup>1</sup></b>	El Grupo Español de Leucèmia Limfocítica Crònica (GELLC) inclou el règim venetoclax + rituximab al tractament de la LLC en pacients en recaiguda o refractaris, d'acord amb l'assaig MURANO (nivell d'evidència Ib).
<b>ESMO<sup>19</sup></b>	<p>A les guies ESMO 2020, tractaments recomanats per a pacients en segona línia en recaiguda o refractaris:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Venetoclax-rituximab per a 24 mesos.</li> <li>-Ibrutinib o acalabrutinib o un altre inhibidor de la BTK.</li> </ul> <p>En cas de progressió amb la teràpia amb inhibidors de BCRi després de quimioimmunoteràpia prèvia, la teràpia basada en venetoclax és el tractament d'elecció, ja que el canvi a un tractament de quimioimmunoteràpia o BCRi diferent no indueix remissions duradores.</p>
<b>NCCN 2020 (v 1.2021)<sup>20</sup></b>	Les guies NCCN recomanen el tractament amb venetoclax-rituximab en pacients fràgils com no fràgils en pacients tant amb deleció 17p o sense deleció 17p després recaiguda o refractaris a 1a línia (categoria 1), major nivell d'evidència igual que ibrutinib i acalabrutinib.

Avaluacions d'altres organismes**Taula 8. Resum de les recomanacions d'altres organismes sobre venetoclax-rituximab**

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>Informe de posicionament terapèutic (IPT)<sup>15</sup></b>	Espanya	<p>4.2020 v.1</p> <p>Donats els resultats de l'assaig clínic MURANO, la combinació venetoclax-rituximab per a temps limitat (24 mesos) està indicada per al tractament de pacients adults amb LLC i que hagin rebut com a mínim un tractament previ.</p> <p>CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT: venetoclax en combinació amb rituximab ha estat finançat pel tractament de pacients adults amb leucèmia limfocítica crònica que han rebut com a mínim un tractament previ.</p> <p>La durada màxima del tractament no pot superar els 24 mesos a partir de l'1 del primer cicle de rituximab.</p> <p>L'elecció entre venetoclax i les alternatives existents s'haurà de basar en criteris d'eficiència.</p>
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>21</sup></b>	Escòcia	<p>Venetoclax es recomana per a l'ús dins NHS Scotland en combinació amb rituximab per al tractament de pacients adults amb leucèmia limfocítica crònica (LLC) que hagin rebut almenys una teràpia prèvia.</p> <p>Aquest consell de SMC té en compte els beneficis d'un pla d'accés de pacients (PAS) que millora la rendibilitat de venetoclax. Aquest consell depèn de la disponibilitat contínua del PAS en NHS Scotland o d'un preu de llista equivalent o inferior.</p> <p>Aquest consell té en compte les opinions d'una reunió de participació del pacient i el metge o metgessa (PACE).</p>
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>22</sup></b>	Anglaterra	<p>Es recomana venetoclax amb rituximab, dins de la seva autorització de comercialització, com una opció per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica en adults que hagin rebut al menys una teràpia prèvia. Es recomana només si l'empresa el proporciona d'acord amb l'acord comercial.</p>
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)<sup>23</sup></b>	Canadà	<p>Recomana el reemborsament de venetoclax en combinació amb rituximab per al tractament de pacients adults amb leucèmia limfocítica crònica (LLC) que hagin rebut almenys una teràpia, independentment del seu estat de delecíó 17p, només si es compleixen les condicions següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Millora en el preu que faci millorar la relació del cost-efectivitat.</li> <li>-Els pacients han de tenir un bon ECOG. El tractament ha de ser continuat fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable fins a un màxim de dos anys.</li> </ul>

## Annex 2. Característiques comparades amb altres fàrmacs en la indicació

Taula 9. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix context

	Venetoclax-rituximab	Ibrutinib	Ibrutinib + bendamustina-rituximab	Idelalisib + rituximab	Bendamustina-rituximab
<b>Posologia</b>	<p>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</p> <p>Continuar amb 400 mg/dia</p> <p>Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m<sup>2</sup> dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m<sup>2</sup> dia 1</p> <p>Cicles de 28 dies (6 cicles)</p>	420 mg/dia fins a progressió	<p>Ibrutinib: 420 mg/dia</p> <p>BR (6 cicles): Bendamustina 70 mg/m<sup>2</sup> dies 2-3 cicle 1; dies 1-2 cicles 2-6 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> dia 1 cicle 1; 500 mg/m<sup>2</sup> dia 1 cicles 2-6 Cada 28 dies</p>	<p>Idelalisib: 150 mg/12 h</p> <p>Rituximab: 375 mg/m<sup>2</sup>, seguit de 500 mg/m<sup>2</sup> cada 2 setmanes x 4 + 3 dosis cada 4 setmanes (total 8 infusions)</p>	<p>Bendamustina: 70 mg/m<sup>2</sup> dies 1 i 2</p> <p>Rituximab: Cicle 1: 375 mg/m<sup>2</sup> dia 0 Cicle 2-6: 500 mg/m<sup>2</sup> dia 1</p> <p>Cicles de 28 dies (6 cicles)</p>
<b>Via d'administració</b>	OR i EV	OR	OR i EV	OR i EV	EV
<b>Indicació aprovada en l'escenari avaluat</b>	Venetoclax + rituximab està indicat per al tractament de pacients adults amb LLC que han rebut com a mínim un tractament previ i que han fracassat	LLC que ha rebut almenys un tractament previ	LLC que ha rebut almenys un tractament previ	LLC que ha rebut almenys un tractament previ	LLC en pacients adults (FFT)
<b>EA destacables</b>	Síndrome lisi tumoral, neutropènia, anèmia, diarrea, vòmits, hiperfosfatèmia, fatiga, infeccions	Diarrea, neutropènia, limfocitosi, hemorràgies, dolor musculoesquelètic, nàusees, exantema, infeccions, trombocitopenia, fibril·lació auricular	EA ibrutinib + EA BR	Infeccions, neutropènia, limfocitosi, pneumonitis, diarrea/colitis, augment transaminases, augment dels triglicèrids, exantema, hipersensibilitat, tos/dispnea, dolor abdominal	Citopènies, nàusees i vòmits, reaccions al·lèrgiques, febre
<b>Altres característiques</b>	Ús en pacients amb del17p o sense i/o mutació TP53	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Ús en pacients amb del17p i mutació TP53	Administració de premedicació



Taula 10. Eficàcia dels comparadors utilitzats en el mateix context LLC en recaiguda o refractària

Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variàbles secundàries
<b>MURANO</b> <sup>13</sup>	Fase 3, aleatoritzat, obert	Venetoclax + rituximab (194pacients) vs. Bendamustina + rituximab (195 pacients)	SLP: NA vs. 17 HR = 0,17; (IC 95%, 0,11-0,25) P < 0,001	SG: 91,9% vs. 36,3% HR = 0,48; (IC 95%, 0,25-0,90)
<b>RESONATE</b> <sup>24</sup>	Fase 3, aleatoritzat, obert	Ibrutinib (n = 195) vs. ofatumumab (n = 196)	SLP: NA vs. 8,1 mesos (HR = 0,106; p < 0,0001)	SG: NA vs. NA (HR = 0,43; p = 0,0049) TRG: 43% vs. 4%; RC: 0 vs. 0
<b>HELIOS</b> <sup>25</sup>	Fase 3, aleatoritzat, doble cec	Ibrutinib + bendamustina + rituximab (n = 289) vs. placebo + bendamustina + rituximab (n = 289)	SLP: NA vs. 14,3 mesos (HR = 0,206; p < 0,0001)	SG: NA vs. NA (HR = 0,652; p = 0,019) TRG: 87,2% vs. 66,4%; RC/RCi: 38,1% vs. 8%
<b>116</b> <sup>26</sup>	Fase 3, aleatoritzat, doble cec	Idelalisib + rituximab (n = 110) vs. placebo + rituximab (n = 110)	SLP: 19,4 mesos vs. 6,5 mesos (HR = 0,15; p < 0,0001)	SG: NA vs. 20,8 mesos (HR = 0,34; p = 0,0001) TRG: 83,6% vs. 15,5%; RC 0 vs. 0
<b>Fischer K et al.</b> <sup>27</sup>	Fase 2, un sol braç	Bendamustina + rituximab (n = 78)	TRG: 59%; RC: 9%	SLP: 15,2 mesos SG: 33,9 mesos

## Bibliografia

1. Medina Á, Ramírez Á, Hernández JÁ, Loscertales J, De J, Andreu R, et al. Guia nacional de leucemia linfàtica. 2020.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:vi50–4.
3. Icopraxi per al tractament mèdic de la leucemia limfàtica crònica [Internet]. [consulta: 3 setembre 2020]. Disponible a: [www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)
4. Ficha técnica rixathon 100 mg concentrado para solución para perfusion [Internet]. [consulta: 14 octubre 2020]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171185001/FT\\_1171185001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171185001/FT_1171185001.html)
5. Ficha técnica venclyxto 100 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [consulta: 14 octubre 2020]. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT\\_161138005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/161138005/FT_161138005.html)
6. Venclyxto | European Medicines Agency [Internet]. [consulta: 14 octubre 2020]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/venclyxto#product-information-section>
7. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(2):230–40. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30012-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30012-8)
8. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the Murano phase III study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269–77.
9. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2020;38(34):4042–54.
10. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Venclyxto, Procedure No. EMEA/H/C/004106/II/0008. 2018;44 (September). Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf)
11. Molica S, Giannarelli D, Shanafelt TD. Comparison of venetoclax plus rituximab with B-cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network Meta-analysis. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2020;61(4):955–8. Disponible a: <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1691193>
12. EPAR assesment report [Internet]. 2544 [consulta: 14 octubre 2020]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/venclyxto-h-c-4106-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf)
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D’Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107–20.
14. Linf L. Informe Génesis 2019 Venetoclax Rituximab. 2019;0.
15. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto®) en leucemia linfocítica crónica. 2018;(19):1–7.

16. INEbase / Demografía y población / Cifras de población y Censos demográficos / Cifras de población / Últimos datos [Internet]. [consulta: 28 octubre 2020]. Disponible a: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981)
17. Chronic Lymphocytic Leukemia — Cancer Stat Facts [Internet]. [consulta: 28 octubre 2020]. Disponible a: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
18. Leukaemia Source: Globocan 2018 [Internet]. 2018 [consulta: 28 octubre 2020]. Disponible a: <http://gco.iarc.fr/today>
19. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Journal Pre-proof Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up †. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 [consulta: 28 octubre 2020]; Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.09.019>.
20. Sundar H, Coutre SE, Davis RS, Eradat H, Fletcher CD, Ghobadi A, et al. NCCN Mary Dwyer, MS Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2020.
21. [scottishmedicines.org.uk](http://scottishmedicines.org.uk) [Internet]. [consulta: 28 octubre 2020]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/venetoclax-venclyxto-full-smc2166/>
22. Overview | Venetoclax with rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia | Guidance | NICE.
23. [cadth.ca](http://cadth.ca) [Internet]. [consulta: 28 octubre 2020]. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL\\_FnRec\\_approvedbyChair\\_REDACT\\_Post\\_31May2019-final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10162VenetoclaxRituximabCLL_FnRec_approvedbyChair_REDACT_Post_31May2019-final.pdf)
24. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(2):200–11. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00465-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00465-9)
25. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* [Internet]. 2019;33(4):969–80. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-018-0276-9>
26. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997–1007.
27. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: A Multicenter Phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3559–66.