



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas

Cost-minimisation analysis of chronic lymphocytic leukemia in Spain in the era of oral targeted therapies

Belén Montañés¹, Gema Casado², Ángeles Medina³, Pablo Nieto⁴,
Ángel Ramírez-Payer⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Plana de Villarreal, Villarreal (Castellón). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital La Paz, Madrid. España.

³Servicio de Hematología, Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga). España. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de Torrecárdenas, Almería. España.

⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España.

Autor para correspondencia

Belén Montañés Pauls
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital La Plana Villarreal
Ctra. Vila-real a Burriana, km. 0,5
12540 Villarreal (Castellón). España.

Correo electrónico:
montanyes_bel@gva.es

Recibido el 1 de julio de 2021;
aceptado el 4 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/11/2022).

DOI: 10.7399/fh.11783

Cómo citar este trabajo

Montañés B, Casado G, Medina A, Nieto P, Ramírez-Payer A. Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas. Farm Hosp. 2022;46(2):72-9.

Resumen

Objetivo: La leucemia linfocítica crónica supone una carga económica considerable para el Sistema Nacional de Salud español. Este estudio estimó los costes directos de las terapias orales dirigidas para leucemia linfocítica crónica desde 2011 a 2025, inclusive, en un escenario con terapias orales de duración fija y en un escenario sin ellas.

Método: Se representó el curso clínico de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica mediante un modelo de Markov con cuatro estados de salud: vigilancia activa, tratamiento de primera línea, recaída y muerte. Patrón de tratamiento definido por tipo de paciente: estado o situación de la enfermedad, edad, presencia o no de delección en el brazo corto del cromosoma 17, estado mutacional de la cadena pesada de inmunoglobulinas y año de tratamiento. Algoritmo de tratamiento simulado desde 2011 a 2025, incluyendo terapias financiadas por el Sistema Nacional de Salud español y su uso en práctica clínica habitual, validado por expertos de referencia. Se asumió una opción de tratamiento por tipo de paciente y período de tiempo (la más ampliamente utilizada en cada momento). Se incluyeron costes directos: farmacológicos, administración, pruebas realizadas, visitas rutinarias, hospitalizaciones y acontecimientos adversos.

Resultados: Se estimó una prevalencia media anual de leucemia linfocítica crónica desde 2011 a 2025 de 16.436 pacientes en el escenario sin terapias orales de duración fija y 16.413 en el escenario con terapias

Abstract

Objective: Chronic lymphocytic leukaemia places a considerable economic burden on the Spanish National Health System. This study estimated the direct costs of chronic lymphocytic leukaemia oral targeted therapies from 2011 to 2025, inclusive, in a scenario with fixed treatment oral targeted therapies and in a scenario without them.

Method: The clinical course of adult chronic lymphocytic leukaemia patients was represented by a Markov model with four health states: watchful waiting, first-line treatment, relapse, and death. The treatment pattern was defined according to patient type by disease status or situation, age, presence or absence of deletion in the short arm of chromosome 17, immunoglobulin heavy chain mutation status, and year of treatment. The treatment algorithm was simulated from 2011 to 2025, and included therapies funded by the Spanish National Health System and their use in routine clinical practice, validated by leading experts. A single treatment option was assumed for each type of patient and time period (the most widely option used at each time point). Direct costs were included: pharmacological, administration, tests performed, routine visits, hospitalizations, and adverse events.

Results: From 2011 to 2025, there would be a mean annual chronic lymphocytic leukaemia prevalence of 16,436 patients in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies and 16,413 in the scenario with

PALABRAS CLAVE

España; Leucemia linfocítica crónica; Minimización de costes; Modelos económicos; Sistema Nacional de Salud.

KEYWORDS

Spain; Chronic lymphocytic leukaemia; Cost-minimisation; Economic models; National Health System.



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

orales de duración fija. Los costes totales desde 2011 a 2025 en el escenario sin terapias orales de duración fija ascendieron a 4.676,7 millones de € y a 4.111,8 millones de € en el escenario con terapias orales de duración fija. Así, la introducción de las terapias orales de duración fija supondría un ahorro de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo evaluado). El coste total por paciente en este periodo de tiempo pasaba de 266.019 € en el escenario sin terapias orales de duración fija a 236.852 € en el escenario con terapias orales de duración fija, suponiendo un ahorro de 29.167 € por paciente.

Conclusiones: Este estudio estima que la introducción de las terapias orales de duración fija para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica entre 2011 y 2025 supone un ahorro para el Sistema Nacional de Salud español de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo evaluado).

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo de leucemia más común en adultos, representando el 30% de los casos de leucemia en adultos en los países occidentales¹, con una edad media al diagnóstico de 71,7 años².

En España, la tasa de incidencia en el año 2010 se estimó en 13,6/100.000³. Según el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en el año 2016 la prevalencia de la LLC en Europa se estimó en 27/100.000¹.

La LLC tiene un impacto considerable en la supervivencia y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que padecen esta enfermedad. Además del impacto en la salud de los pacientes, la LLC supone una carga económica considerable en el Sistema Nacional de Salud (SNS) español¹.

En los últimos años se han logrado grandes avances en la comprensión de la biología de la LLC, lo que ha dado lugar a avances significativos en el tratamiento de esta enfermedad. En particular, los agentes orales dirigidos han demostrado resultados notables en pacientes con LLC, consiguiendo mejorar tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) tras el tratamiento, como la supervivencia global (SG) de los pacientes. En ese sentido, y tal y como recoge la última guía de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO), recientemente la United States Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han aprobado diversas combinaciones de fármacos orales para el tratamiento de la LLC, tanto en primera línea como en las recaídas⁴. Además, se espera que otras terapias estén disponibles en un futuro próximo^{1,5,6}.

Los nuevos tratamientos constituyen un importante desafío debido principalmente a la carga económica que suponen¹, siendo una preocupación específica su extensa duración, aspecto que se espera mejore con el desarrollo de terapias para la LLC con duración definida y fija del tratamiento. En este sentido, el objetivo de este estudio es realizar un análisis de minimización de costes de la LLC para el SNS español en dos escenarios, el primero sin las terapias orales dirigidas y el segundo con la introducción de las terapias orales de duración fija (FTD, por sus siglas en inglés). En concreto, las FTD consideradas en el modelo son las combinaciones: venetoclax con obinutuzumab y venetoclax con rituximab.

Métodos

Para la realización del análisis de minimización de costes de la LLC desde la perspectiva del SNS español se adaptó un modelo previamente utilizado en Estados Unidos⁵ y Canadá^{7,8}. Dicho modelo fue desarrollado con la finalidad de analizar la carga económica de la LLC antes y después de la introducción de las FTD y posteriormente se adaptó al ámbito sanitario español. Para ello, el 19 de noviembre de 2019 se realizó una búsqueda bibliográfica en la plataforma OVID, combinando términos relativos a la patología de interés, con términos relativos a los *inputs* necesarios para la adaptación del modelo y términos para identificar referencias en población española, limitando la búsqueda a referencias publicadas en los últimos 5 años en inglés o español. Esta búsqueda se completó con una revisión de la literatura gris. Posteriormente, un grupo de expertos (autores de la publicación) validaron mediante consenso los escenarios, asunciones, *inputs* y completaron la información necesaria para realizar el análisis.

fixed treatment oral targeted therapies. In the same period, the total costs in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies would be €4,676.7 million and in the scenario with fixed treatment oral targeted therapies they would be €4,111.8 million. Thus, the introduction of fixed treatment oral targeted therapies would entail a saving of €564.9 million (12.1% of the total cost of care of chronic lymphocytic leukaemia patients during the period assessed). In this period, the total cost per patient would decrease from €266,019 in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies to €236,852 in the scenario with fixed treatment oral targeted therapies, representing a saving of €29,167 per patient.

Conclusions: This study estimates that, between 2011 and 2025, the introduction of fixed treatment oral targeted therapies for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia would entail €564.9 million cost savings for the Spanish National Health System (12.1% of the total cost of care of chronic lymphocytic leukaemia patients during the period assessed).

Diseño y población del estudio

La población incluida en el análisis fueron los pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con LLC desde 2011 a 2025 en España. Estos pacientes fueron divididos en función de la presencia de delección en el brazo corto del cromosoma 17 (del17p), estado *fit* o *unfit*, edad < 65 o ≥ 65 años y estado de mutación en la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGHV), como criterios fundamentales considerados para guiar el tratamiento. La población inicial para el año 2011 se calculó agregando en el modelo nuevos casos incidentes desde el año 2000 al 2010 en España^{1,3}, estratificados utilizando la práctica clínica de este periodo de tiempo. Tras este periodo inicial, el modelo generó una población que reflejaba los datos epidemiológicos de 2011 (prevalencia). Los datos de SLP y la SG se obtuvieron de los ensayos clínicos de los tratamientos considerados en el modelo. Finalmente, se utilizó también la mortalidad general de la población española⁹.

El curso clínico de los pacientes con LLC se refleja mediante un modelo Markov, incluyendo cuatro estados de salud: vigilancia activa, tratamiento de primera línea, recaída y muerte⁵. Se asumió que la mayoría de los pacientes con un nuevo diagnóstico de LLC no eran tratados con terapias activas y, por ello, se incluían en el modelo en el estado de vigilancia activa^{10,11}. Una vez el paciente precisaba de tratamiento, pasaba al estado de tratamiento de primera línea. Tras el fracaso del tratamiento de primera línea, los pacientes pasaban al estado de recaída, en el que recibían una segunda línea de tratamiento. Si la duración de los tratamientos utilizados por los pacientes era fija, los pacientes continuaban en el estado de primera línea o recaída sin tratamiento activo. Los pacientes en los que fracasaba el tratamiento de segunda línea abandonaban el tratamiento activo que estuvieran recibiendo. Desde cualquiera de los otros estados descritos los pacientes podían pasar al estado de muerte. Las probabilidades de transición entre los distintos estados de salud se estimaron en función del tiempo de tratamiento, la SLP y los datos de SG de los ensayos clínicos.

Estrategias de tratamiento

Se definió el patrón de tratamiento para la LLC en función del tipo de paciente por: estado o situación de la enfermedad, edad, presencia o no de del17p por hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés), estado mutacional de IGHV y año de tratamiento. En la tabla 1 se recogen los distintos parámetros incluidos en el modelo, así como los valores para cada uno de ellos.

El algoritmo de tratamiento se simuló de 2011 a 2025, dividiendo este intervalo de tiempo en cinco periodos (2011-2015, 2016-2017, 2018-2019, 2020-2021 y 2022-2025), reflejando la evolución de la atención estándar, así como los cambios en práctica clínica real con la entrada de las terapias orales dirigidas, todo ello validado por expertos clínicos de referencia. A su vez, el modelo consideró un escenario clínico paralelo en el que se considera la introducción del régimen FTD.

Los escenarios propuestos se definieron teniendo en cuenta las terapias disponibles en España y que estaban financiadas por el SNS español en cada periodo de tiempo. Para simplificar el modelo, se asumió una sola opción de tratamiento para cada tipo de paciente y periodo de tiempo, de modo que el 100% de los pacientes estaban en tratamiento con la opción más ampliamente utilizada en cada momento. En este aspecto, ambos

Tabla 1. Parámetros incluidos en el modelo

Parámetro		Valor	Fuente
Probabilidad de vigilancia activa en el momento del diagnóstico		85,0%	5
Prevalencia de del17p		7,0%	1
Edad probable en el momento del diagnóstico	< 65 años	35,0%	1
	65-70 años	15,0%	
	> 70 años	50,0%	
Probabilidad de paciente <i>fit</i>	< 65 años	87,5%	Opinión de expertos
	65-70 años	50,0%	
	> 70 años	25,0%	
Proporción de mutación IGHV		60,0%	Opinión de expertos
Proporción de no-mutación IGHV		40,0%	Opinión de expertos
Vía de administración	Oral	5,0%	Opinión de expertos
	IV	95,0%	
Probabilidad de suspender la terapia oral dirigida para cada ciclo de 4 semanas en el tratamiento de primera línea		0,7%	19
Probabilidad de suspender la terapia oral dirigida para cada ciclo de 4 semanas para pacientes con recaídas		1,4%	19

del17p: delección en el brazo corto del cromosoma 17; IGHV: *immunoglobulin heavy-chain*; IV: intravenosa.

escenarios eran idénticos en cuanto a tratamientos y manejo de la LLC en el periodo que va desde 2011 hasta 2019, inclusive, ya que en España los tratamientos FTD se empezaron a comercializar a finales de 2019 y para el análisis se asumió 2020 (Figura 1).

Costes directos

El análisis de minimización de costes se llevó a cabo desde la perspectiva del SNS, por lo que solo se consideraron los costes directos sanitarios: farmacológicos, de administración, pruebas realizadas, visitas rutinarias, hospitalizaciones y manejo de los acontecimientos adversos, todos ellos actualizados a euros de 2019 teniendo en cuenta el índice de precios al consumo medio anual publicado para el año del coste utilizado y su corrección a 2019¹², sin incluir ninguna tasa de descuento.

Para estimar el coste farmacológico se recogió la dosis, frecuencia en cada uno de los ciclos y vía de administración de los regímenes de tratamiento considerados en el modelo de la ficha técnica de cada fármaco¹³, todo ello validado por expertos de referencia en caso de duda o posología poco específica. Para los fármacos con dosis variable según el peso o

área de superficie corporal del paciente, se asumió un peso de 79,0 kg y un área de superficie corporal de 1,92 m², medias para la población de pacientes con LLC¹⁴. Para cada fármaco se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL) sin IVA publicado en la base de datos del Colegio Oficial de Farmacéuticos¹⁵ y las deducciones establecidas por el Real Decreto Ley 8/2010, modificado por el Real Decreto Ley 9/2011¹⁶. En caso de diversas presentaciones para un mismo fármaco, se utilizó el precio medio del coste por mg de todas las presentaciones (Tabla 2).

El coste de administración se tuvo en cuenta únicamente para administraciones intravenosas (IV), estimándose un coste de 312,19 € por sesión¹⁷. En el caso de fludarabina y ciclofosfamida, que se comercializan para su administración tanto por vía oral como por vía IV, se asumió, en base al criterio de los expertos en su práctica clínica, que el 95% de ellos se administraban por vía IV. El modelo asume como número de administraciones IV para cada régimen de tratamiento el número máximo de veces por ciclo que el paciente acudía a que se le administrara algún tratamiento de dicho régimen por vía IV, según lo indicado en la ficha técnica de cada fármaco¹³, y que, durante el periodo de mantenimiento, no se administraba ningún tratamiento.

Tabla 2. Dosis, vía de administración y coste de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica considerados en el modelo¹³

Principio activo	Vía de administración	Primer ciclo de tratamiento	Ciclos posteriores (del 2 al 6, inclusive) de tratamiento	PVL/mg medio*
Bendamustina	IV	90 mg/m ² el día 1 y el día 2 (1ª línea) 70 mg/m ² el día 1 y el día 2 (2ª línea)		2,01 €
Ciclofosfamida	Oral	200 mg/día		0,00 €
Ciclofosfamida	IV	250 mg/m ² /día del día 1 al día 3		0,01 €
Clorambucilo	Oral	0,5 mg/kg/día el día 1 y el día 15		0,01 €
Fludarabina	Oral	40 mg/m ² /día del día 1 al día 5		2,21 €
Fludarabina	IV	25 mg/m ² /día del día 1 al día 5		1,00 €
Ibrutinib	Oral	420 mg/día		0,52 €
Idelalisib	Oral	150 mg/2 veces al día		0,58 €
Obinutuzumab	IV	1.000 mg el día 1, el día 8 y el día 15	1.000 mg el día 1	3,97 €
Rituximab	IV	375 mg/m ² el día 1	500 mg/m ² el día 1	2,08 €
Venetoclax	Oral	Semana 1: 20 mg/día/Semana 2: 50 mg/día Semana 3: 100 mg/día/Semana 4: 200 mg/día Semana 5 y posteriores: 400 mg/día	400 mg/día	0,60 €

*Coste (PVL) medio/mg de todas las presentaciones.

IV: intravenosa; PVL: precio de venta de laboratorio.

Figura 1. Estrategias de manejo para pacientes con leucemia linfocítica crónica.

A) Escenario 1: Terapias orales dirigidas sin terapias orales de duración fija

ESCENARIO 1: Terapias orales dirigidas sin FTD					
Sin del17p, Fit (<65), Sin mutación IGHV*					
Primera línea	FCR	FCR	Ibrutinib	Ibrutinib	
Recaída	BR	Ibrutinib	Venetoclax	Venetoclax	
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Sin del17p, Fit (<65), Mutación IGHV*					
Primera línea	FCR	FCR	Ibrutinib		
Recaída	BR	Ibrutinib	Venetoclax		
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Sin del17p, Fit (≥65)					
Primera línea	BR	BR	Ibrutinib		
Recaída	Clb + R	Ibrutinib	Venetoclax		
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Sin del17p, Unfit					
Primera línea	BR	Clb + O	Ibrutinib	Ibrutinib	
Recaída	Clb + R	Ibrutinib	Venetoclax	Venetoclax	
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Del17p					
Primera línea	BR	Ibrutinib		Ibrutinib	
Recaída	Clb + R	Idelalisib + R	Venetoclax	Venetoclax	
2011	2016	2018	2020	2022	2025

B) Escenario 2: Terapias orales dirigidas con terapias orales de duración fija

ESCENARIO 2: Terapias orales dirigidas con FTD					
Sin del17p, Fit (<65), Sin mutación IGHV*					
Primera línea	FCR	FCR	Ibrutinib	Ibrutinib	Venetoclax + O
Recaída	BR	Ibrutinib	Venetoclax	Venetoclax + R	Ibrutinib
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Sin del17p, Fit (<65), Mutación IGHV*					
Primera línea	FCR	FCR	Ibrutinib	Venetoclax + O	
Recaída	BR	Ibrutinib	Venetoclax + R	Ibrutinib	
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Sin del17p, Fit (≥65)					
Primera línea	BR	BR	Ibrutinib	Venetoclax + O	
Recaída	Clb + R	Ibrutinib	Venetoclax + R	Ibrutinib	
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Sin del17p, Unfit					
Primera línea	BR	Clb + O	Ibrutinib	Venetoclax + O	
Recaída	Clb + R	Ibrutinib	Venetoclax	Ibrutinib	
2011	2016	2018	2020	2022	2025
Del17p					
Primera línea	BR	Ibrutinib		Venetoclax + O	
Recaída	Clb + R	Idelalisib + R	Venetoclax	Ibrutinib	
2011	2016	2018	2020	2022	2025

*En el periodo que va de 2011 a 2016 el tratamiento no se basa en el estado IGHV del paciente.
 BR: bendamustina, rituximab; Clb + O: clorambucilo, obinutuzumab; Clb + R: clorambucilo, rituximab; del17p: delección en el brazo corto del cromosoma 17; FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; FTD: chemo-free fixed treatment oral targeted therapies; IGHV: immunoglobulin heavy-chain; O, obinutuzumab; R: rituximab.

El coste de monitorización incluyó pruebas y visitas rutinarias realizadas a los pacientes, y hospitalizaciones. La cantidad de cada uno de estos recursos se cuantificó mediante el juicio de expertos de referencia, mientras que los costes unitarios se obtuvieron de la base de datos de costes sanitarios¹⁷. El modelo contempló distintos costes de monitorización en función del tratamiento y del ciclo y/o periodo de tratamiento. De acuerdo con la monitorización validada con los expertos, para el periodo de vigilancia activa se estimó un coste de 184,94 €, independientemente del tratamiento. Además, el modelo estimó un coste de 5.928,19 € para aquellos pacientes con diagnóstico de LLC que progresaron a segunda línea de tratamiento, independientemente de cuál fuera la primera línea.

La estimación del coste de los acontecimientos adversos asociados a cada régimen de tratamiento se limitó a los acontecimientos adversos de grado $\geq 3^{\circ}$: neutropenia, trombocitopenia, anemia, infecciones (virales/bacterianas inespecíficas), fibrilación auricular, hipertensión y sangrado. El porcentaje de pacientes con cada acontecimiento adverso se recogió de la revisión de literatura. El coste de cada acontecimiento adverso, independien-

temente del tratamiento, se estimó a través del de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) correspondientes ponderado por el número de casos producidos de cada uno de ellos en ese mismo año¹⁸. En el caso de las infecciones, el coste se estimó como la media de los GRD relativos a infecciones bacterianas y virales de localización no especificada¹⁸.

Resultados

Se estima que el número total de personas con diagnóstico de LLC aumentaría de 13.726 en 2011 a 19.357 (aumento del 41,0%) en 2025 en el escenario sin FTD. Por el contrario, con la introducción de las FTD, el número de personas con LLC en 2025 sería de 19.196 (aumento del 39,9%) para 2025. Se estima una prevalencia media anual de la LLC desde 2011 a 2025 de 16.436 pacientes en el escenario sin FTD y de 16.413 pacientes en el escenario con FTD.

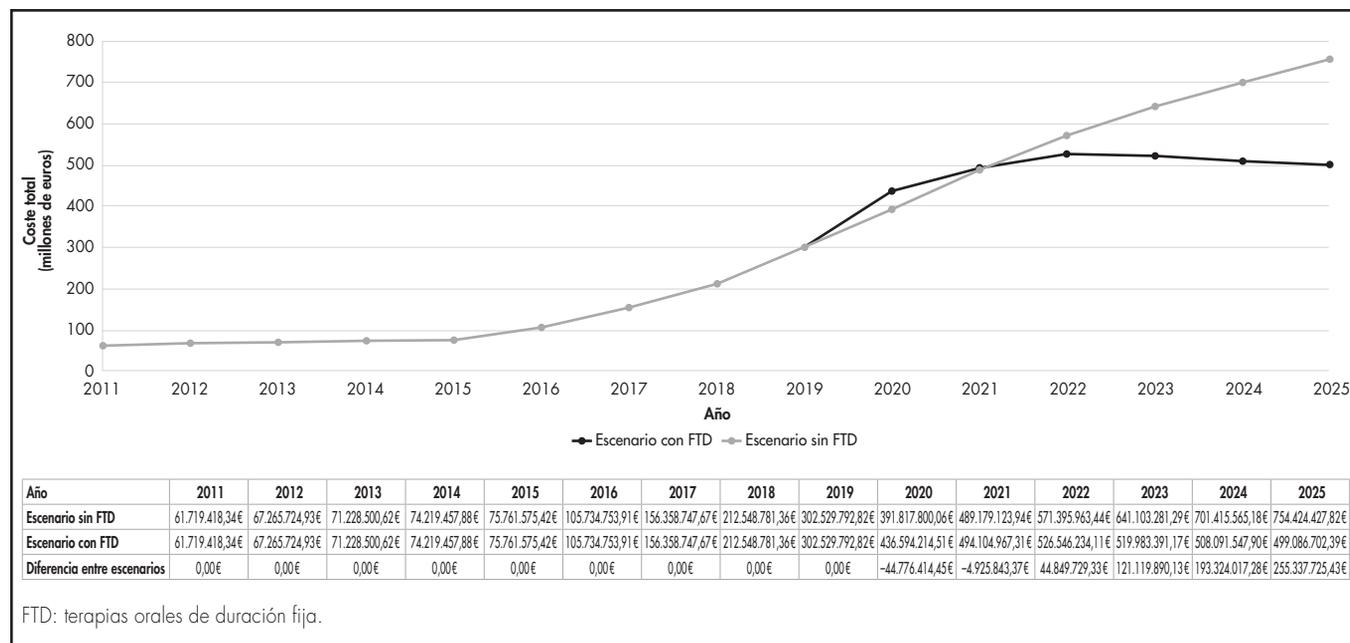
En la tabla 3 se recogen los distintos costes para cada uno de los tratamientos incluidos en el modelo. Desde la perspectiva del SNS,

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

Tratamiento	Tipo de coste	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclos posteriores	Mantenimiento	Periodo libre de tratamiento y de progresión
FCR (IV)	Farmacológico	1.751,57€	2.251,28€	2.251,28€	2.251,28€	2.251,28€	2.251,28€	-	-	-
	Administración	936,57€	936,57€	936,57€	936,57€	936,57€	936,57€	-	-	-
	Monitorización	1.577,59€	341,72€	341,72€	341,72€	341,72€	341,72€	-	-	69,70€
FCR (Oral)	Farmacológico	2.241,42€	2.741,13€	2.741,13€	2.741,13€	2.741,13€	2.741,13€	-	-	-
	Administración	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	-	-	-
	Monitorización	1.577,59€	341,72€	341,72€	341,72€	341,72€	341,72€	-	-	69,70€
Clb + O	Farmacológico	11.434,37€	3.811,97€	3.811,97€	3.811,97€	3.811,97€	3.811,97€	-	-	-
	Administración	1.248,76€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	-	-	-
	Monitorización	1.450,49€	242,09€	242,09€	242,09€	242,09€	242,09€	-	-	69,70€
Clb + R	Farmacológico	1.499,92€	1.999,64€	1.999,64€	1.999,64€	1.999,64€	1.999,64€	-	-	-
	Administración	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	-	-	-
	Monitorización	1.450,49€	242,09€	242,09€	242,09€	242,09€	242,09€	-	-	69,70€
BR	Farmacológico 1ª línea	2.193,10€	2.692,82€	2.692,82€	2.692,82€	2.692,82€	2.692,82€	-	-	-
	Farmacológico 2ª línea	2.038,89€	2.538,61€	2.538,61€	2.538,61€	2.538,61€	2.538,61€	-	-	-
	Administración	624,38€	624,38€	624,38€	624,38€	624,38€	624,38€	-	-	-
Ibrutinib	Monitorización	1.651,10€	341,72€	341,72€	341,72€	341,72€	341,72€	-	-	69,70€
	Farmacológico	5.898,48€	5.898,48€	5.898,48€	5.898,48€	5.898,48€	5.898,48€	5.898,48€	-	-
	Administración	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Idelalisib + R	Monitorización	1.822,57€	346,07€	346,07€	346,07€	346,07€	346,07€	-	473,58€	-
	Farmacológico	6.031,65€	6.531,36€	6.531,36€	6.531,36€	6.531,36€	6.531,36€	4.532,50€	-	-
	Administración	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	-	-	-
Venetoclax	Monitorización	1.822,57€	346,07€	346,07€	346,07€	346,07€	346,07€	-	473,58€	-
	Farmacológico	1.432,99€	6.196,70€	6.196,70€	6.196,70€	6.196,70€	6.196,70€	6.196,70€	-	-
	Administración	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Venetoclax + R	Monitorización	2.105,55€	406,32€	406,32€	406,32€	406,32€	406,32€	-	636,81€	-
	Farmacológico	2.932,13€	8.195,56€	8.195,56€	8.195,56€	8.195,56€	8.195,56€	96.125,10€*	-	-
	Administración	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	-	-	-
Venetoclax + O	Monitorización	2.905,13€	406,32€	406,32€	406,32€	406,32€	406,32€	-	636,81€	13,79€
	Farmacológico	12.866,59€	10.007,90€	10.007,90€	10.007,90€	10.007,90€	10.007,90€	36.014,51€*	-	-
	Administración	1.248,76€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	312,19€	-	-	-
Venetoclax + O	Monitorización	2.716,92€	408,06€	408,06€	408,06€	408,06€	408,06€	-	403,20€	13,17€

*Datos ponderados por paciente teniendo en cuenta la probabilidad de progresión, de muerte y de discontinuación de las terapias orales por ciclo y línea de tratamiento. BR: bendamustina, rituximab; Clb + O: clorambucilo, obinutuzumab; Clb + R: clorambucilo, rituximab; FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; IV: intravenoso; O: obinutuzumab; R: rituximab.

Figura 2. Costes totales desde 2011 a 2025.



desde 2011 a 2025 la introducción de las FTD supondría un ahorro de 564,9 millones de €, ascendiendo el coste total en el escenario sin FTD a 4.676,7 millones de € y a 4.111,8 millones de € en el escenario con FTD (Figura 2). Esto implicaría una reducción del 12,1% en el coste de atención de los pacientes LLC durante el periodo evaluado. Como se muestra en la figura 2, las diferencias entre las alternativas evaluadas comienzan a observarse a partir del año 2020, año en el que las FTD empiezan a estar disponibles para su utilización en práctica clínica en España. Tras un ligero incremento de los costes totales durante el año 2020, se observa, a partir del año 2022 y hasta el final del periodo del estudio, una disminución de costes totales de atención a los pacientes LLC relacionada con la duración fija de algunos de los tratamientos utilizados.

Del total de ahorro generado, 475,1 millones de € (84,1%) se logran en tratamientos de primera línea tras vigilancia activa y 90,8 millones de € (15,9%) en tratamientos tras recaída o abandono de la primera línea de tratamiento (Figura 2).

El coste total por paciente desde 2011 a 2025 pasaba de 266.019 € en el escenario sin FTD a 236.852 € en el escenario con FTD, suponiendo un ahorro para el SNS de 29.167 € por paciente.

Discusión

La introducción de las terapias orales dirigidas para el tratamiento de la LLC supuso una mejora en la SG en comparación con las terapias convencionales, representando un avance importante para los pacientes con LLC¹⁹, al tiempo que implicaba un aumento en el coste de tratamiento de estos pacientes. La aparición de las FTD puede suponer un avance notable en el tratamiento de la LLC, ya que permite a los sistemas de salud ganar predictibilidad en cuanto a la duración de los tratamientos y el coste de atención de los pacientes con LLC. Nuestro estudio proyecta un aumento anual del número de pacientes con LLC, así como del coste directo total de manejo de estos pacientes. En concreto, el coste total de 2011 a 2025 en el escenario sin FTD ascendía a 4.676,7 millones de €, con un aumento en 2025 respecto al 2011 del 1.222,35%, mientras que en el escenario con FTD el coste total ascendía a 4.111,8 millones de €, con un aumento en 2025 respecto al 2011 del 808,64%. Así, la introducción de las FTD permitiría generar un ahorro de recursos considerable de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con LLC) al SNS español durante todo el periodo evaluado. Por lo tanto, de confirmarse en estudios adicionales los resultados presentados en nuestro estudio, las FTD se presentan como una alternativa de tratamiento que ofrece buenos

resultados de eficacia a los pacientes, al tiempo que permiten optimizar la utilización de recursos sanitarios a los sistemas de salud.

Si analizamos los costes directos totales se observa que, para todos los tratamientos, el mayor coste es el farmacológico. En el caso de los fármacos en monoterapia, el mayor coste farmacológico es el de ibrutinib (41.289,36 €), uno de los tratamientos más recomendados tanto en primera línea como en recaídas⁶.

En el caso de los costes de administración, el mayor coste se asocia a la combinación IV de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (5.619,42 €), debido a que es el tratamiento incluido en el modelo con mayor número de administraciones IV¹³.

Los costes de monitorización oscilaron entre 2.730,64 € para las combinaciones de clorambucilo y 5.587,33 € para la combinación de venetoclax y rituximab, debido al mayor número de recursos utilizados en este último caso, principalmente visitas rutinarias.

No se han identificado muchos estudios disponibles sobre la carga de la enfermedad o de minimización de costes de la LLC, y ninguno de ellos en España. En este sentido, un estudio llevado a cabo en Alemania en 2008 estimó una prevalencia de la LLC de 4,9/10.000 personas, con una carga estimada de la LLC de 4.946 € por paciente y una media de coste total anual de 201 millones de € según la perspectiva del SNS alemán²⁰. La media por paciente de nuestro estudio es muy superior tanto en el escenario sin FTD como con FTD (266.019 € y 236.852 € por paciente y 311,8 y 274,1 millones de € de coste total, respectivamente). Los estudios no son comparables, dado que el estudio alemán está realizado antes de la aparición de las terapias orales dirigidas que, como hemos destacado, supusieron un cambio radical en el manejo de la patología, y por tanto el coste farmacológico es muy inferior al de nuestro estudio.

Este estudio contiene algunas limitaciones, la primera de ellas derivada del hecho de que el modelo representa una simplificación de la realidad que, aunque esté basado en la mejor evidencia posible, nunca será una representación exacta de la práctica clínica real. En este sentido, una de las limitaciones es la asunción de una única opción de tratamiento para cada tipo de paciente y periodo de tiempo, hecho que supone no contemplar los costes asociados a otros tratamientos. Esta simplificación de la realidad implica que los ahorros estimados en nuestro análisis serían los máximos alcanzables, ya que en todos los pacientes se seguirían las estrategias terapéuticas presentadas en el análisis. Aunque la elección del tratamiento se realiza de forma individualizada en cada caso, los expertos clínicos estuvieron de acuerdo en que el paciente tipo en cada una de las

categorías descritas en el modelo utilizaba las alternativas de tratamiento reflejadas en cada uno de los periodos de tiempo considerados. Por otro lado, este panel de expertos ha permitido completar y validar la falta de datos de la revisión de literatura realizada, disminuyendo la incertidumbre del modelo. Otra limitación del análisis es que ha sido realizado con los precios notificados de los medicamentos, por lo que, en la medida que existan diferencias entre los precios notificados y los financiados, los resultados podrían variar. El impacto de esta diferencia podría afectar a la magnitud de la diferencia entre las estrategias evaluadas. Sin embargo, es menos probable que afecte en la dirección de los resultados obtenidos favorables a las estrategias que incluyen FTD y, por tanto, a la conclusión del estudio. Otra posible limitación es el hecho de que, en algunos de los subtipos de pacientes incluidos en el modelo no se diferencie entre pacientes con o sin mutación en IGHV o no se incluya el estado mutacional TP53. Tras valorar este hecho se asumió que las diferencias de tratamiento y manejo en estos subtipos de pacientes entre los dos escenarios serían mínimas y se optó por simplificar el modelo. Aunque estas limitaciones podrían suponer una subestimación o sobreestimación de los costes incluidos en el modelo, se estima que el análisis realizado está en línea con la práctica clínica real. En cuanto a la población incluida en el modelo, el hecho de que esté compuesto por numerosos estados de salud, tratamientos y estratificaciones para los que no disponemos de prevalencia específica, supone que ésta se debe estimar a partir de la incidencia de años previos, por lo que los resultados obtenidos en el estudio deben ser interpretados teniendo en cuenta este matiz. Por otro lado, dado que la SLP y la SG incluidas en el modelo se extraen de los ensayos clínicos, es posible que ello suponga una sobreestimación en comparación con la práctica clínica (exclusión de comorbilidades, mejor estratificación, edad de los pacientes, etc.). Por último, no se ha podido evaluar la incertidumbre de la variación de los parámetros incluidos en el modelo sobre los resultados al no haberse realizado un análisis de sensibilidad. Este hecho, aunque no puede obviarse, se ha intentado minimizar con la ayuda del panel de expertos, que ha aportado una visión práctica de la patología, intentando que el modelo se acercara al máximo a la práctica clínica real.

Este análisis económico muestra cómo varía el coste directo de la LLC en la era de las terapias orales dirigidas con la introducción de las FTD. Desde la perspectiva del SNS español, esta introducción supondría un ahorro de

564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con LLC durante el periodo evaluado). Aunque se requieren más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de la LLC, el presente estudio puede ayudar a definir futuras estrategias terapéuticas encaminadas al ahorro de costes.

Financiación

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

Agradecimientos

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

Conflictos de interés

Dra. Montañés: Advisory board con AbbVie. Dra. Casado: Advisory board con AbbVie. Dra. Medina: Advisory board con AbbVie y Janssen. Dr. Nieto: asesorías para AbbVie y Boehringer, además de actividades de formación para Roche, Janssen y Astellas. Dr. Ramírez: Advisory boards y ponencias con Novartis, AbbVie, BMS, Gilead, Takeda, Janssen, Roche, Pfizer, Amgen, EUSA Pharma.

Presentación en congresos

Los resultados de este trabajo fueron presentados previamente en el LXII Congreso Nacional de la SEHH y XXXVI Congreso Nacional de la SETH.

Aportación a la literatura científica

Realizar un análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica con terapias orales dirigidas de duración fija.

El resultado puede ayudar a tomar decisiones en práctica clínica para la optimización de recursos.

Bibliografía

- Global LLC. Iniciativa estratégica de salud en Leucemia Linfocítica Crónica [monografía en Internet]. 2018 [consultado 21/11/2019]. Disponible en: <https://www.semfy.es/wp-content/uploads/2019/07/Informe-GlobalLLC-Documento-de-consenso.pdf>
- González-Rodríguez AP, González García E, Fernández Álvarez C, González Huerta AJ, González Rodríguez S. Estudio epidemiológico y comparación de los índices pronósticos del MD Anderson Cancer Center y el índice del Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto en pacientes con leucemia linfática crónica de células B. *Med Clin*. 2009;133(5):161-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.09.046
- REDECAN. Estimaciones de la incidencia de cáncer en España. Red Española de Registros de Cáncer; 2019 [página web]. 2019 [consultado 10/12/2019]. Disponible en: <http://www.redecana.es/redecana.org/es/index.html>
- 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):23-33. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.019
- Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166-74. DOI: 10.1200/jco.2016.68.2856
- Pérez AM, Payer AR, Rivas JAH, Pueyo JL, De la Serna Torroba J, Lapiedra RA, et al. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico [monografía en Internet]. 3.ª edición. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC); 2019 [consultado 21/11/2019]. Disponible en: https://www.seth.es/bibliotecavirtual/GELLC/Guia_Clinica_LLC_2019.pdf
- Lachaine JBC, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, Fleury I, et al. Impact of oral targeted therapy on the economic burden of CLL in Canada. *ISPOR Europe 2019*. Copenhagen, Denmark; 2019.
- Lachaine JBC, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, Fleury I, et al. The Economic Burden of CLL in Canada Associated with the Adoption of Oral Targeted Therapy. *CAPT 2019 Annual Conference*. Toronto, Ontario, Canada; 2019.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones [página web]. 2019 [consultado 29/11/2019]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
- Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4088-95. DOI: 10.1200/jco.2010.33.9002
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90(5):446-60. DOI: 10.1002/ajh.23979
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Índice de Precios de Consumo. Base 2016. Medias anuales [página web]. 2020 [consultado 22/04/2020]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Sicras-Mainar A, Castro A, Navarro-Artieda R. Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH). *Gaceta Médica de México*. 2016;152(1):59-69.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Base de datos BotPlus 2.0 [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010. Febrero 2020 [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm>

17. Oblikue Consulting. e-salud. eSalud-Información económica del sector sanitario [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <http://esalud.oblikue.com/>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal Estadístico. Consulta Interactiva del Sistema Nacional de Salud [página web]. 2017 [consultado 8/12/2019]. Disponible en: <https://estadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>
19. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, *et al.* Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Eng J Med.* 2015;373(25):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
20. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:32. DOI: 10.1186/1750-1172-8-32