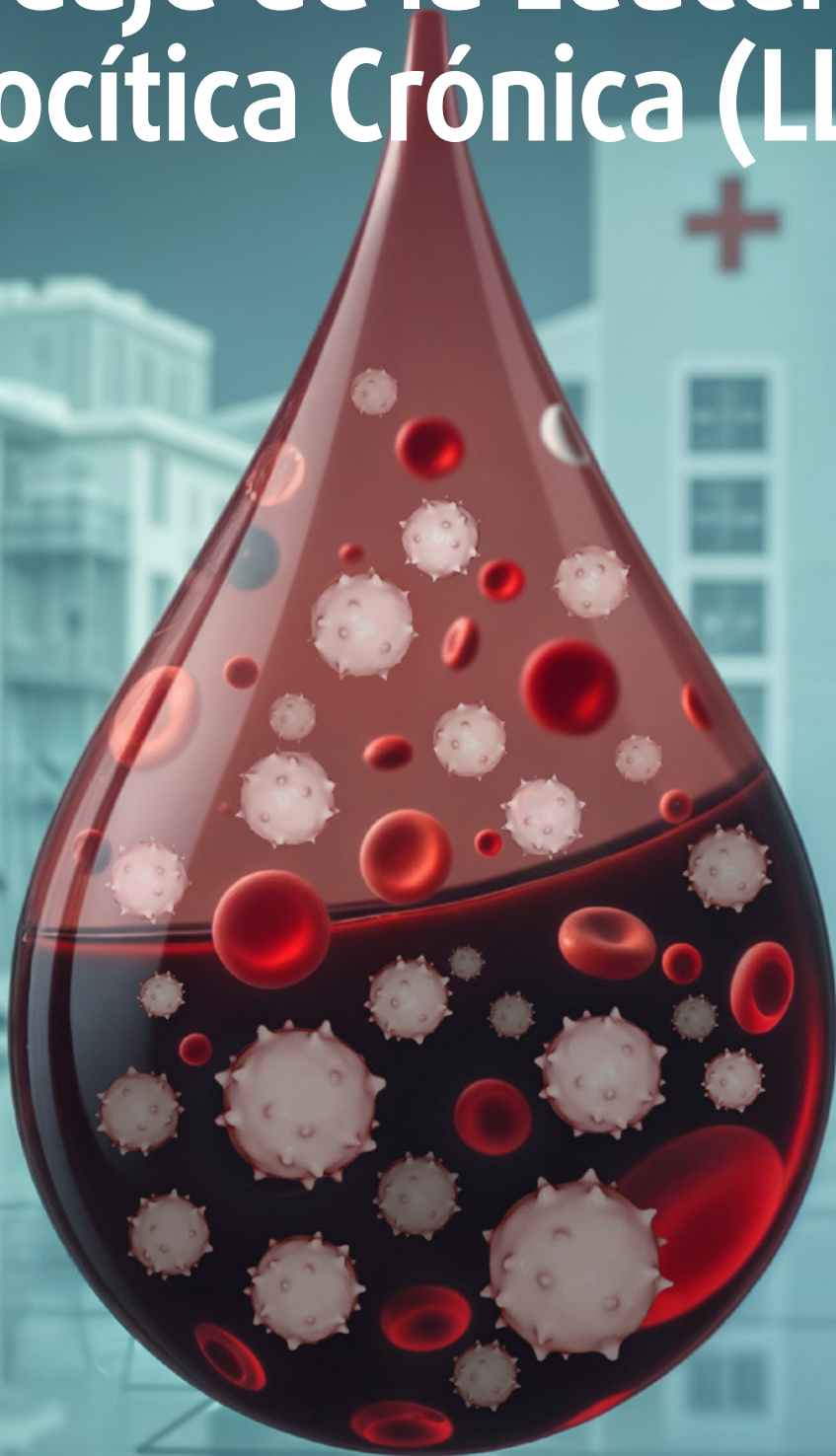
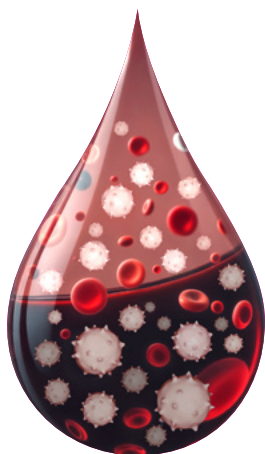


Evaluación del impacto social del nuevo abordaje de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)



Evaluación del impacto social del nuevo abordaje de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC)



Mayo 2025

Proyecto realizado por:



Con la financiación de:



Con el aval social de:



Autoras

María Merino

*Manager, Health Outcomes Research
Weber*

Teresa Martín Lorenzo

*Deputy Manager, Health Outcomes Research
Weber*

Angélica López-Angarita

*Senior Consultant, Health Outcomes Research
Weber*

Edita:

© Fundación Weber

C/ Moreto, 17
28014 Madrid (España)

Coordinación editorial:

weber@weber.org.es

ISBN: 978-84-128847-8-4

DOI: <https://doi.org/10.37666/I23-2026>

Madrid, abril 2025

ÍNDICE.....	4
ABREVIATURAS.....	5
0. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
1. INTRODUCCIÓN.....	9
2. OBJETIVOS.....	11
3. METODOLOGÍA.....	12
3.1. MODELO ECONÓMICO	12
3.1.1. Nuevo abordaje terapéutico.....	12
3.1.2. Población objetivo	12
3.1.3. Análisis de sensibilidad.....	13
3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN.....	13
3.2.1. Literatura científica	13
3.2.2. Comité de expertos.....	14
3.2.3. Focus group con pacientes y cuidadores	15
3.3. IMPACTO ECONÓMICO NEGATIVO	15
3.3.1. Mortalidad	15
3.3.2. Progresión de la enfermedad.....	18
3.3.3. Eventos adversos	21
3.4. IMPACTO ECONÓMICO POSITIVO	38
3.4.1. Calidad de vida relacionada con la salud	38
3.5. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	39
4. RESULTADOS.....	40
4.1. VALOR SOCIAL: IMPACTO ECONÓMICO NEGATIVO.....	40
4.1.1. Mortalidad	40
4.1.2. Progresión de la enfermedad.....	41
4.1.3. Eventos adversos	43
4.1.4. Impacto económico negativo total.....	52
4.2. VALOR SOCIAL: IMPACTO ECONÓMICO POSITIVO.....	53
4.2.1. Calidad de vida relacionada con la salud	53
4.3. VALOR SOCIAL TOTAL.....	54
4.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	55
4.4.1. Peor escenario.....	55
4.4.2. Mejor escenario.....	55
5. DISCUSIÓN	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
ACALA	Acalabrutinib
APP	Años de pérdida de productividad
AVAC	Años de vida ajustados por calidad
AVP	Años de vida perdidos
CDS	Costes directos sanitarios
EA	Eventos adversos
EMA	European Medicines Agency
GELLC	Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica
GRD	Grupos Relacionados por el Diagnóstico
iBCL2	Inhibidores de linfoma de células B2
IBRU	Ibrutinib
IBTK	Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
LLC	Leucemia linfocítica crónica
N/A	No aplica
OBI	Obinutuzumab
PP	Pérdidas de productividad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLT	Síndrome de lisis tumoral
VENETO	Venetoclax
ZANU	Zanubrutinib

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) no solo tiene un impacto considerable en la supervivencia, sino también en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, y supone una elevada carga económica para el Sistema Nacional de Salud. La evaluación económica de un tratamiento debe, por tanto, contemplar tanto su impacto clínico como su impacto en el entorno del paciente (la necesidad de cuidados informales o familiares, o las pérdidas o ganancias de productividad laboral, entre otros), abarcando también la esfera intangible del propio paciente, esto es, la vivencia subjetiva de su enfermedad.

Esta perspectiva más amplia de la evaluación económica de un tratamiento se convierte en una herramienta de gran valor para la gestión sanitaria y la asignación eficiente de recursos, sin perder de vista el conjunto de la sociedad donde se integran los pacientes.

Objetivos

En este sentido, el objetivo principal de este proyecto es estimar el valor social que supone el nuevo abordaje terapéutico de los pacientes con LLC sintomáticos que serían candidatos a los tratamientos en primera línea en España.

Como objetivos específicos, se contempla estimar el impacto económico derivado de los diferentes abordajes actuales desde un punto de vista clínico, sanitario y social; e identificar qué abordajes generan mayor valor social y en qué áreas.

Metodología

Se desarrolló un modelo económico con una perspectiva social y un horizonte temporal de 5 años. En dicho modelo se compara el impacto clínico, sanitario y social (expresados en términos económicos) derivado de 5 diferentes abordajes terapéuticos, según lo establecido en la guía de práctica clínica del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica: ibrutinib, venetoclax + obinutuzumab, ibrutinib + venetoclax, acalabrutinib y zanubrutinib.

La población objetivo está conformada por el número anual de pacientes con LLC sintomáticos en España que, según indicación, serían candidatos a los tratamientos en primera línea ($n = 1.717$ personas). El modelo económico se construyó a partir de información recogida de la literatura científica y con la guía de un comité de expertos. Adicionalmente, la información recopilada del focus group con pacientes y cuidadores sirvió para completar el análisis.

Se contemplaron tanto impactos negativos como los años de vida y de productividad perdidos por mortalidad prematura, el impacto psicológico asociado a la progresión de la enfermedad, el impacto sanitario de la incidencia de los eventos adversos (EA) durante el tratamiento, el impacto de EA como la artralgia en la funcionalidad del paciente, así como impactos positivos como los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados con cada tratamiento. Los impactos se monetizaron multiplicando cada recurso identificado por su precio unitario o proxy financiero, obteniendo el valor económico asociado (actualizado a € 2023).

Resultados

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran tenido un **impacto económico negativo** desde 30.371.161 € con ZANU (17.689 € por paciente) hasta 41.741.106 € con VEN+OBI (24.310 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 11.369.944 € (6.622 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 33,2%:

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	30.371.161 €	N/A	17.689 €	N/A	N/A
ACALA	32.220.309 €	1.849.148 €	18.765 €	1.077 €	6,1%
IBRU	34.910.810 €	4.539.648 €	20.332 €	2.644 €	14,4%
IBRU+VEN	39.293.940 €	8.922.778 €	22.885 €	5.197 €	27,0%
VEN+OBI	41.741.106 €	11.369.944 €	24.310 €	6.622 €	33,2%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). Abreviaturas: **ACALA** (acalabrutinib), **IBRU** (ibrutinib), **N/A** (no aplica), **OBI** (obinutuzumab), **VENETO** (venetoclax), **ZANU** (zanubrutinib).

Además, la monetización del número de **AVAC ganados** se estimó desde 130.113.791 € con VEN+OBI (75.780 € por paciente) hasta 151.042.296 € con ZANU (87.969 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 20.928.505 € (12.189 € por paciente). Es decir, la monetización del número de AVAC ganados con ZANU supondría un incremento porcentual acumulado del 15,7% respecto a las demás alternativas terapéuticas:

Tratamiento ^a	Monetización de AVAC ganados	Diferencia acumulada total	Monetización de AVAC por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	130.113.791 €	N/A	75.780 €	N/A	N/A
IBRU	132.113.089 €	1.999.297 €	76.944 €	1.164 €	1,5%
ACALA	148.984.661 €	18.870.870 €	86.770 €	10.991 €	14,3%
IBRU+VEN	150.636.329 €	20.522.538 €	87.732 €	11.953 €	15,4%
ZANU	151.042.296 €	20.928.505 €	87.969 €	12.189 €	15,7%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menor a mayor monetización del número de AVAC ganados. La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con la menor monetización del número de AVAC ganados (menor impacto positivo). La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con la mayor monetización del número de AVAC ganados (mayor impacto positivo). Abreviaturas: **ACALA** (acalabrutinib), **AVAC** (años de vida ajustados por calidad), **IBRU** (ibrutinib), **N/A** (no aplica), **OBI** (obinutuzumab), **VENETO** (venetoclax), **ZANU** (zanubrutinib).

Finalmente, el abordaje de los pacientes con LLC en España candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas, tendría un **valor social total** que podría oscilar entre los 88.372.686 € con VEN+OBI (51.469 € por paciente) y los 120.671.135 € con ZANU (70.280 € por paciente), suponiendo una diferencia máxima entre alternativas de 32.298.449 € (18.811 € por paciente). Es decir, el valor social de ZANU sería un 32,8% superior a la alternativa que menor valor social generaría (VEN-OBI):

Tratamiento ^a	Valor social total	Diferencia acumulada total	Valor social por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	88.372.686 €	N/A	51.469 €	N/A	N/A
IBRU	97.202.279 €	8.829.593 €	56.612 €	5.142 €	10,0%
IBRU+VEN	111.342.390 €	22.969.704 €	64.847 €	13.378 €	24,5%
ACALA	116.764.352 €	28.391.667 €	68.005 €	16.536 €	29,4%
ZANU	120.671.135 €	32.298.449 €	70.280 €	18.811 €	32,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menor a mayor valor social. La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con el menor valor social (menor impacto positivo). La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con el mayor valor social (mayor impacto positivo). Abreviaturas: **ACALA** (acalabrutinib), **IBRU** (ibrutinib), **N/A** (no aplica), **OBI** (obinutuzumab), **VENETO** (venetoclax), **ZANU** (zanubrutinib).

Conclusiones

El valor social debe considerarse en la toma de decisiones tanto en la práctica clínica como en el desarrollo de políticas sanitarias que faciliten el acceso a estos medicamentos.

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un tipo de tumor proliferativo clonal de linfocitos B maduros, caracterizado por un inmunofenotipo específico y la acumulación de linfocitos en sangre periférica, médula ósea, ganglios linfáticos y bazo^[1]. Su diagnóstico requiere la presencia mantenida de $\geq 5 \times 10^9/\text{L}$ linfocitos B en sangre periférica durante al menos 3 meses^[2].

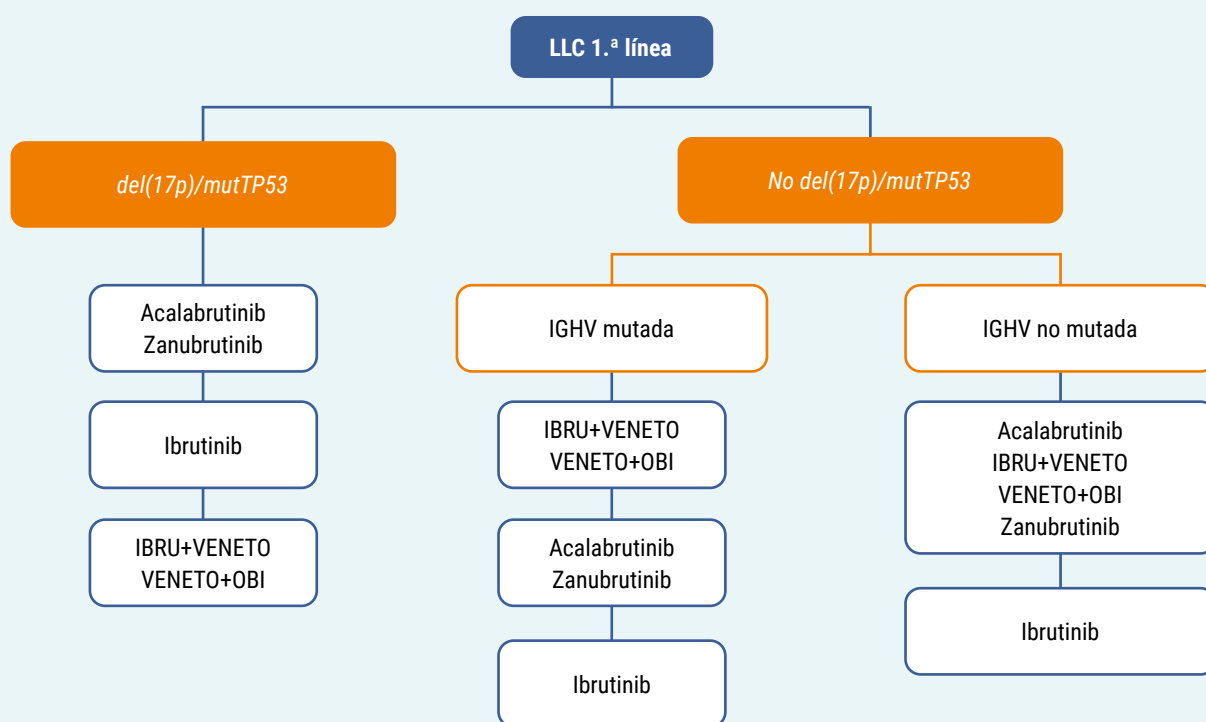
La incidencia de LLC en España, ajustada por edad, se estimó en 5,61 casos por 100.000 habitantes (IC95%: 5,47; 5,75) en 2013, siendo más frecuente en hombres (1,41 de ratio hombres:mujeres) y en personas mayores (mediana de 73 años de edad en el momento del diagnóstico)^[3]. En estos pacientes, la tasa de supervivencia global neta a 5 años se estimó en 74,54% (IC95%: 71,86%; 77,32%), siendo más baja en hombres (74,19%) que en mujeres (75,02%), y menor a mayor edad^[3].

La LLC no solo tiene un impacto considerable en la supervivencia, sino también en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes, y supone una elevada carga económica para el Sistema Nacional de Salud^[4]. El tratamiento está indicado en pacientes que cumplen con los criterios de enfermedad activa/sintomática y tiene como objetivo prolongar la vida del paciente manteniendo su calidad de vida^[2]. No obstante, la dificultad para alcanzar diferencias en la supervivencia global entre tratamientos hace que el objetivo se dirija hacia la supervivencia libre de progresión y el perfil de seguridad de los medicamentos^[2].

En la última década, las terapias dirigidas se han situado por delante del tratamiento convencional de la LLC con quimio-inmunoterapia, por su mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión^[5,6]. La guía de práctica clínica del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC) recomienda el uso de terapias dirigidas con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK como ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib) e inhibidores de linfoma de células B 2 (iBCL2 como venetoclax), combinados o no con anticuerpos monoclonales anti-CD20 como obinutuzumab, para el tratamiento de primera línea de pacientes con LLC y enfermedad activa/sintomática, según factores de riesgo genéticos vinculados a la leucemia como del(17p), mutación en TP53, mutación en IGHV o cariotipo complejo^[7,8] (»»» Figura 1).

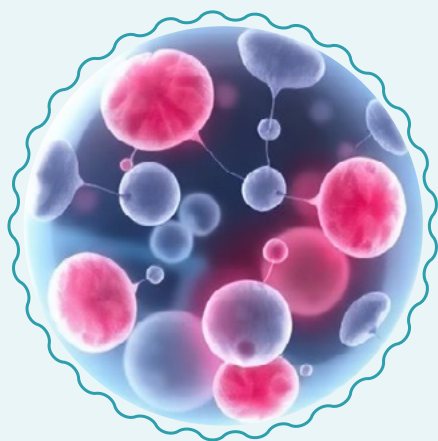
Además, la selección del tratamiento debe considerar otros factores como el estado funcional del paciente, la presencia de comorbilidades, los tratamientos concomitantes y las preferencias del paciente^[7].

»»» **Figura 1.** Tratamiento de primera línea de la LLC activa



Fuente: Adaptado de GELLC (2024). **Notas:** 1) En pacientes muy frágiles, considerar tratamiento de soporte (clorambucilo, ciclofosfamida o corticoides); 2) los esquemas de tratamiento están posicionados en cajas por orden de recomendación; 3) cuando hay más de un esquema de tratamiento en una caja, tienen el mismo nivel de recomendación y se deben valorar según el perfil de paciente; 4) en pacientes no del(17p)/mutTP53 e IGHV mutada, si no es posible administrar los tratamientos recomendados por cualquier circunstancia clínica, valorar inmunquimioterapia adaptada a edad y/o comorbilidades (FCR/BR o clorambucilo-obinutuzumab). **Abreviaturas:** IBRU (ibrutinib), LLC (leucemia linfocítica crónica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax).

Todos estos tratamientos tienen diferente perfil riesgo-beneficio, lo que implica que tanto la eficacia y la seguridad como el impacto socioeconómico asociado puedan variar considerablemente entre tratamientos^[5]. Por tanto, es importante determinar el impacto multidimensional asociado a cada una de las opciones terapéuticas del nuevo abordaje de la LLC, considerando parámetros de eficacia (en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión), de seguridad y de calidad de vida, y traducirlos a impacto socioeconómico neto, de tal manera que podamos determinar el valor social de cada uno de los tratamientos.



Objetivo principal:

Estimar el valor social que supone el nuevo abordaje terapéutico de pacientes con LLC.



Objetivos específicos:

- ◆ Estimar el impacto económico derivado de los diferentes abordajes actuales desde un punto de vista clínico, sanitario y social.
- ◆ Identificar qué abordajes generan mayor valor social y en qué áreas.



3.1. MODELO ECONÓMICO

Para estimar el valor social del nuevo abordaje terapéutico de la LLC, se desarrolló un modelo económico con una **perspectiva social** y un **horizonte temporal de 5 años***. En dicho modelo se compara el **impacto clínico, sanitario y social (expresados en términos económicos)** derivado de diferentes abordajes terapéuticos para, posteriormente, identificar aquellos abordajes que generan mayor valor social, entendido como la reducción del impacto económico de un abordaje respecto a otro.

El año de referencia de los costes es el 2023 (euros de 2023), a excepción de los costes en otras divisas que se actualizaron a euros de 2022^[9]. Los costes de los recursos sanitarios se estimaron como la mediana de las tarifas sanitarias procedentes de los boletines oficiales de todas las comunidades autónomas, actualizadas previamente según lo indicado en cada boletín. Los demás costes se actualizaron a costes de 2023 mediante el Índice de Precios de Consumo^[10].

3.1.1. Nuevo abordaje terapéutico

En 2024, la guía de práctica clínica del Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica - GELLC recomienda las **terapias dirigidas con iBTK y BCL2** (»»» Tabla 1) como primera línea de tratamiento en **pacientes naïve con LLC sintomáticos**^[7].

»»» **Tabla 1. Tratamientos de primera línea para pacientes naïve con LLC**

Abreviatura en este informe	Principio activo	Nombre comercial	Ensayo clínico pivotal
IBRU	Ibrutinib	Imbruvica®	RESONATE-2 ^[11-14]
VENETO+OBI	Venetoclax + obinutuzumab	Gazyva®	CLL14 ^[15-18]
IBRU+VENETO	Ibrutinib + venetoclax	Venclyxto®	GLOW ^[19,20] y CAPTIVATE ^[21,22]
ACALA	Acalabrutinib	Calquence®	ELEVATE TN ^[23-25]
ZANU	Zanubrutinib	Brukinsa®	SEQUOIA ^[26-29]

Fuente: Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica - GELLC (2024)^[7].

3.1.2. Población objetivo

La población objetivo está conformada por el número anual de pacientes con LLC sintomáticos en España que, según indicación, serían candidatos a los tratamientos en primera línea descritos en la »»» Tabla 1.

Así, la **población máxima objetivo** se estimó en **1.717 personas** con 18 años o más con LLC en primera línea de tratamiento en España en 2023. Dicha población se estimó extrapolando el número anual de personas con LLC en primera línea de tratamiento en Cataluña (280 casos por 6.552.944 habitantes)^[30,31] a la población con 18 años o más en España en 2023 (40.004.117)^[31].

* En algunas ocasiones se ha variado el horizonte temporal en función de la disponibilidad de datos.

3.1.3. Análisis de sensibilidad

Para evaluar el impacto que tendría la variación de algunos de los datos del modelo (por la disponibilidad de más de un dato para la misma variable o la ausencia de datos que requieran el uso de asunciones), se realizó un **análisis de sensibilidad** con tres escenarios:

- ◆ **Escenario base**, con el dato de referencia.
- ◆ **Mejor escenario**, con el dato que resultara en el **menor impacto económico**, es decir, hasta cuánto podría reducirse el impacto económico.
- ◆ **Peor escenario**, con el dato que resultara en el **mayor impacto económico**, es decir, hasta donde podría incrementarse el impacto económico.

Los valores incluidos en el análisis de sensibilidad (mejor y peor escenario) se muestran a lo largo de la metodología.

3.2. FUENTES DE INFORMACIÓN

El modelo económico se construyó a partir de información recogida de la literatura científica y con la guía de un comité de expertos. Adicionalmente, la información recopilada del *focus group* con pacientes y cuidadores sirvió para completar el análisis.

3.2.1. Literatura científica

El **impacto económico** derivado de las alternativas terapéuticas se estimó a partir de la información recogida de una **revisión de la literatura científica**. Se diseñó una estrategia de búsqueda en PubMed® para identificar todos los estudios publicados entre 2018 y 2023 que estudiaran el impacto de los diferentes tratamientos de primera línea para pacientes *naïve* con LLC.

La **estrategia de búsqueda** combinó los términos “chronic lymphocytic leukemia” AND (zanubrutinib OR ibrutinib OR acalabrutinib OR venetoclax) y todos sus sinónimos y acepciones lingüísticas. Los artículos que resultaron de la búsqueda se revisaron por título y abstract, y luego por texto completo, seleccionando aquellos que cumplieran con los **criterios de inclusión** acordados por los miembros del comité de expertos:

- ◆ Con población *naïve*.
- ◆ Con población *naïve* y refractaria con desglose de resultados.
- ◆ Con resultados de supervivencia, respuesta completa/parcial y EA.
- ◆ Ajustados a un horizonte temporal de 2 a 5 años.

Además, se realizaron búsquedas complementarias dirigidas en 1) la base de datos Excerpta Medica dataBASE, EMBASE^[32]; 2) el registro internacional de ensayos clínicos ClinicalTrials.gov^[33]; y 3) el registro de publicaciones de la American Society of Hematology^[34], con el objetivo de localizar las publicaciones asociadas a los ensayos clínicos pivotaes correspondientes a cada tratamiento de primera línea para pacientes *naïve* con LLC.

3.2.2. Comité de expertos

Para guiar el desarrollo del modelo y validarlo, se constituyó un comité de expertos multidisciplinar (n = 11) compuesto por profesionales sanitarios especializados en hematología, oncohematología, cardiooncología, psicooncología y farmacia hospitalaria, así como profesionales especializados en gerencia sanitaria y economía de la salud, y un representante de una asociación de pacientes con LLC (»»» Tabla 2):

»»» **Tabla 2. Miembros del comité de expertos**

Miembro	Filiación
Dra. Maite Antonio Rebollo	Coordinadora de la <i>Unitat d'Oncohematogeriatria, Institut Català d'Oncologia</i> - ICO.
D.ª Begoña Barragán García	Presidenta, Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia - AEAL.
Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández	Jefe de servicio de farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Macarena, Sevilla.
Dr. Raúl Córdoba Mascuñano	Jefe Adjunto, Departamento de Hematología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.
Dr. Jaime Espín Balbino	Profesor, Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada.
D.ª Isabel López Domínguez	Psicooncóloga, Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia - AEAL.
Dra. Ángeles Medina Pérez	Coordinadora de la Unidad de Hematología y Hemoterapia, Hospital Costa del Sol, Marbella.
Dr. Luis Verde Remeseiro	Gerente del Área Sanitaria integrada, A Coruña y Cee.
D. Francisco Xose Román Losada	Enfermero, Unidad de atención domiciliar hematológica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
Dr. José Luis Trillo Mata	Jefe de Servicio de Prestación Farmacéutica. <i>Conselleria de Sanidad</i> .

El comité de expertos se reunió en 3 ocasiones (»»» Tabla 3):

»»» **Tabla 3. Reuniones con el grupo de expertos**

Reunión	Fecha	Formato	Objetivo
Kick-off	09 enero 2024	Online	Presentar el proyecto
Validación de datos	19 febrero 2024	Presencial	Presentar y discutir los datos del modelo
Presentación de resultados preliminares	26 junio 2024	Online	Presentar y discutir los resultados

En la reunión de validación de datos, el comité de expertos, tras valorar los datos extraídos de los estudios seleccionados, recomendó centrarse únicamente en los **ensayos clínicos pivotaes** correspondientes a cada tratamiento de primera línea para pacientes *naïve* con LLC, excluyéndose además los estudios de brazo único. Según la *European Medicines Agency* (EMA), los ensayos clínicos pivotaes aportan evidencia científica robusta sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos para autorizar su comercialización, considerando todas las terapias disponibles^[35]. En base a esta recomendación, se realizaron las **búsquedas complementarias dirigidas** indicadas en el apartado anterior.

3.2.3. Focus group con pacientes y cuidadores

Para analizar el impacto subjetivo e intangible de la LLC en la vida de los pacientes y su entorno más cercano, e identificar las necesidades no cubiertas y los aspectos más valorados por pacientes y cuidadores, se desarrolló un *focus group* online con 3 pacientes y 1 cuidadora familiar. Específicamente, los miembros del *focus group* participaron en una discusión guiada en torno a tres temas: 1) el diagnóstico de la LLC, 2) la propia enfermedad, y 3) su tratamiento.

3.3. IMPACTO ECONÓMICO NEGATIVO

El **impacto económico** derivado de los diferentes abordajes terapéuticos contempló tanto impactos positivos como impactos negativos. El **impacto negativo** se estimó en tres áreas de análisis: mortalidad, progresión de la enfermedad y EA.

3.3.1. Mortalidad

Años de vida perdidos

A partir de los datos de **supervivencia global anual** durante los 5 años de tratamiento de primera línea con cada una de las alternativas terapéuticas (»»» Tabla 4), se estimó el **número anual de muertes** (»»» Tabla 5) y de **años de vida perdidos (AVP)** (»»» Tabla 6) a lo largo de los 5 años del horizonte temporal.

»»» **Tabla 4.** Supervivencia global anual a 5 años según alternativa terapéutica

Tratamiento	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IBRU ^[13] [A]	100%	98,2%	95,3%	90,1%	87,5%	82,3%
IBRU ^{a[13]} [A1]	100%	96,9%	94,1%	86,6%	84,8%	83,7%
IBRU ^{b[13]} [A2]	100%	99,6%	96,4%	93,7%	90,3%	80,8%
VENETO+OBI ^[18]	100%	95,8%	91,9%	89,0%	85,5%	81,8%
IBRU+VENETO ^[19]	100%	91,6%	90,8% [C ₁]	88,5% [C]	86,2% [D]	84,0% [C ₂]
ACALA ^[25]	100%	98,5%	95,0%	91,7%	88,2%	84,6%
ZANU ^[28] [B]	100%	97,3%	94,2%	91,8%	89,1%	86,4%
ZANU ^{c[28]} [B ₁]	100% [E ₁]	98,7% [E ₂]	95,1% [E ₃]	91,4% [E ₄]	88,6% [E]	85,7% [F]
ZANU ^{d[28]} [B ₂]	100% [G ₁]	95,9% [G ₂]	93,3% [G ₃]	92,2% [G ₄]	89,6% [G]	87,0% [H]

Notas: Todos los datos han sido estimados a partir de gráficas mediante el software *WebPlotDigitizer*^[36]. ^aPacientes SIN necesidad de modificación de dosis. ^bPacientes CON necesidad de modificación de dosis. ^cPacientes SIN del(p17). ^dPacientes CON del(p17).
Cálculos: A = (A₁ + A₂) / 2; B = (B₁ + B₂) / 2; C = C₁ - [(C₁ - C₂) / 3]; D = C - [(C₁ - C₂) / 3]; E = E₄ - (((E₁ - E₂) + (E₂ - E₃) + (E₃ - E₄)) / 3); F = E - (((E₁ - E₂) + (E₂ - E₃) + (E₃ - E₄)) / 3); G = G₄ - (((G₁ - G₂) + (G₂ - G₃) + (G₃ - G₄)) / 3); H = G - (((G₁ - G₂) + (G₂ - G₃) + (G₃ - G₄)) / 3).
Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

El **número de muertes anuales** se estimó multiplicando la **población máxima objetivo** (n = 1.717)^[30,31] por la **tasa de mortalidad**, calculada como la diferencia de la tasa de supervivencia global (»»» Tabla 4) respecto al 100%, menos el número de muertes en años anteriores según año y alternativa terapéutica (»»» Tabla 5).

»»» **Tabla 5.** Número de muertes anuales a 5 años según alternativa terapéutica

Tratamiento	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IBRU	N/A	30	51	88	45	90
IBRU ^a	N/A	53	49	129	31	18
IBRU ^b	N/A	8	54	47	58	162
VENETO+OBI	N/A	72	67	51	60	62
IBRU+VENETO	N/A	144	14	39	39	39
ACALA	N/A	25	61	57	60	63
ZANU	N/A	46	54	41	47	47
ZANU ^c	N/A	23	62	62	49	49
ZANU ^d	N/A	70	45	19	45	45

Notas: ^aPacientes SIN necesidad de modificación de dosis. ^bPacientes CON necesidad de modificación de dosis. ^cPacientes SIN del(p17). ^dPacientes CON del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

El **número anual de AVP** se estimó multiplicando el **número de muertes según año y tratamiento** (»»» Tabla 5) por los años restantes hasta los 5 de seguimiento según año y alternativa terapéutica. Así, el número de muertes a lo largo del primer año de tratamiento se multiplicaría por los 5 años de seguimiento hasta completar el horizonte temporal, en el año 2 se multiplicaría por 4, y así sucesivamente (»»» Tabla 6).

»»» **Tabla 6.** Número anual de AVP a 5 años según alternativa terapéutica

Tratamiento	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IBRU	N/A	150	205	264	89	90
IBRU ^a	N/A	263	195	386	63	18
IBRU ^b	N/A	38	215	142	116	162
VENETO+OBI	N/A	359	268	152	120	62
IBRU+VENETO	N/A	719	57	117	78	39
ACALA	N/A	125	243	171	119	63
ZANU	N/A	232	214	122	94	47
ZANU ^c	N/A	114	248	186	98	49
ZANU ^d	N/A	350	180	57	89	45

Notas: ^aPacientes SIN necesidad de modificación de dosis. ^bPacientes CON necesidad de modificación de dosis. ^cPacientes SIN del(p17). ^dPacientes CON del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, el **número total de AVP** se estimó para cada alternativa terapéutica como la suma de los AVP a lo largo de 5 años. (»»» Tabla 7).

»»» **Tabla 7. Número de AVP a 5 años según alternativa terapéutica**

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	925 ^a	799	673 ^b
VENETO+OBI	962	962	962
IBRU+VENETO	1011	1011	1011
ACALA	720	720	720
ZANU	721 ^c	708	695 ^d

Notas: ^aPacientes SIN necesidad de modificación de dosis. ^bPacientes CON necesidad de modificación de dosis. ^cPacientes CON del(p17). ^dPacientes SIN del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Pérdidas de productividad

A partir de los datos de **supervivencia global** a los 5 años de tratamiento de primera línea con cada una de las alternativas terapéuticas (»»» Tabla 8) y el **porcentaje de pacientes que fallecen por LLC con menos de 65 años**^[37], se estimó el **número de muertes en menores de 65 años** (»»» Tabla 9) y los **años de pérdida de productividad (APP)** a lo largo de los 5 años del horizonte temporal.

»»» **Tabla 8. Supervivencia global a 5 años según alternativa terapéutica**

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14,38]}	83,0%	83,0%	83,0%
VENETO+OBI ^[18,38]	81,9%	81,9%	81,9%
IBRU+VENETO ^[39]	84,0%	84,0%	84,0%
ACALA ^[24]	84,0%	84,0%	84,0%
ZANU ^{b[28]}	89,4% ^c	89,5%	89,5% ^d

Notas: ^aPoblación mayor de 65 años; se asume la misma supervivencia global para menores de 65 años. ^bPoblación mayor de 65 años; se asume la misma supervivencia global para menores de 65 años; el horizonte temporal es de 42 meses. ^cPacientes SIN del(p17). ^dPacientes CON del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

El **número de muertes en menores de 65 años** se estimó multiplicando la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31] por la **tasa de mortalidad**, calculada como la diferencia de la tasa de supervivencia global (»»» Tabla 8) respecto al 100%, por el **porcentaje de pacientes que fallecen por LLC con menos de 65 años** (5,0%, estimado como el número de pacientes con LLC que fallecieron antes de los 65 años respecto al total de fallecidos en 2022 en España)^[37] (»»» Tabla 9).

»»» Tabla 9. Número de muertes a 5 años, en menores de 65 años, según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	15	15	15
VENETO+OBI	15	15	15
IBRU+VENETO	14	14	14
ACALA	14	14	14
ZANU	9	9	9

Notas: El número de muertes se ha redondeado sin decimales, por lo que no se observan las pequeñas diferencias entre los abordajes.
Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, el **número total de APP** se estimó para cada alternativa terapéutica como el **número de muertes** a 5 años en menores de 65 años por los **APP por paciente** a lo largo de los 5 años del horizonte temporal (»»» Tabla 10), asumiendo que los pacientes podrían fallecer:

- ◆ En el **escenario base**: a los 2,5 años (2,5 APP)^[38]
- ◆ En el **peor escenario**: el primer día de tratamiento (4,997 APP)^[38]
- ◆ En el **mejor escenario**: el último día del seguimiento (0,003 APP)^[38]

»»» Tabla 10. Número de APP a 5 años según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	73	36	0
VENETO+OBI	77	39	0
IBRU+VENETO	68	34	0
ACALA	68	34	0
ZANU	45	23	0

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Para estimar el coste asociado a las pérdidas de productividad, el **número total de APP** (»»» Tabla 10) se multiplicó por el **coste anual de la productividad perdida (pagada y no pagada) por paciente <65 años que fallece prematuramente por leucemia**: 33.903 €^[40].

3.3.2. Progresión de la enfermedad

Impacto en el consumo de recursos sanitarios

A partir de los datos de **supervivencia libre de progresión (SLP)** durante los 5 años de tratamiento de primera línea con cada una de las alternativas terapéuticas (»»» Tabla 11), se estimó el **número de pacientes que progresarían anualmente** (»»» Tabla 12) y los **años que estarían en progresión** (»»» Tabla 13) a lo largo de los 5 años del horizonte temporal.

»»» Tabla 11. SLP según año y alternativa terapéutica

Tratamiento	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IBRU ^[14]	100%	94,7%	88,6%	82,1%	75,7%	72,2%
VENETO+OBI ^[18]	100%	94,6%	88,2%	82,1%	74,7%	62,7%
IBRU+VENETO ^[19]	100%	88,2%	85,4% [B ₁]	78,9% [B]	72,3% [C]	65,8% [B ₂]
ACALA ^[25]	100%	94,8%	90,5%	84,4%	80,0%	72,9%
ZANU ^[28] [A]	100%	95,1%	88,1%	84,1%	78,8%	73,5%
ZANU ^{a[28]} [A ₁]	100% [D ₁]	96,0% [D ₂]	89,3% [D ₃]	84,3% [D ₄]	79,1% [D]	73,9% [E]
ZANU ^{b[28]} [A ₂]	100% [F ₁]	94,1% [F ₂]	86,9% [F ₃]	83,9% [F ₄]	78,5% [F]	73,2% [G]

Notas: Todos los datos han sido estimados a partir de gráficas mediante el software *WebPlotDigitizer*^[36]. ^aPacientes SIN del(p17). ^bPacientes CON del(p17). **Cálculos:** A = (A₁ + A₂) / 2; B = B₁ - [(B₁ - B₂) / 3]; C = B - [(B₁ - B₂) / 3]; D = D₄ - (((D₁ - D₂) + (D₂ - D₃) + (D₃ - D₄)) / 3); E = D - (((D₁ - D₂) + (D₂ - D₃) + (D₃ - D₄)) / 3); F = F₄ - (((F₁ - F₂) + (F₂ - F₃) + (F₃ - F₄)) / 3); G = F - (((F₁ - F₂) + (F₂ - F₃) + (F₃ - F₄)) / 3). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

El **número de pacientes que progresarían anualmente** se estimó multiplicando la **población máxima objetivo** (n = 1.717)^[30,31] por la **tasa de progresión**, calculada como la diferencia de la SLP (»»» Tabla 11) respecto al 100% menos el número de muertes para un año dado (»»» Tabla 5), menos el número de muertes en años anteriores, según año y alternativa terapéutica (»»» Tabla 12).

»»» Tabla 12. Número de pacientes que progresarían según año y alternativa terapéutica

Tratamiento	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IBRU	N/A	61	84	74	153	15
VENETO+OBI	N/A	20	115	121	119	203
IBRU+VENETO	N/A	58	179	87	112	112
ACALA	N/A	65	38	108	73	119
ZANU	N/A	38	112	82	85	91
ZANU ^a	N/A	46	76	86	103	90
ZANU ^b	N/A	31	149	78	66	92

Notas: ^aPacientes SIN del(p17). ^bPacientes CON del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

El **número de años que estarían en progresión** se estimó multiplicando el **número de pacientes que progresarían** (»»» Tabla 12) por los años restantes hasta los 5 de horizonte temporal, según año y alternativa terapéutica. Así, el número de pacientes que progresarían a lo largo del primer año de tratamiento se multiplicaría por 5 años, del segundo año por 4, y así sucesivamente (»»» Tabla 13).

»»» Tabla 13. Número de años en progresión, según año y alternativa terapéutica

Tratamiento	Año 0	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
IBRU	N/A	307	335	223	305	15
VENETO+OBI	N/A	101	459	364	237	203
IBRU+VENETO	N/A	290	715	262	224	112
ACALA	N/A	324	152	323	146	119
ZANU	N/A	192	448	245	169	91
ZANU ^a	N/A	228	303	257	206	90
ZANU ^b	N/A	156	594	233	133	92

Notas: ^aPacientes SIN del(p17). ^bPacientes CON del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, el **número total de años en progresión** se estimó para cada alternativa terapéutica como la suma de los años en progresión a lo largo de los 5 años (»»» Tabla 14).

»»» Tabla 14. Número de años en progresión a 5 años según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	1.185	1.185	1.185
VENETO+OBI	1.364	1.364	1.364
IBRU+VENETO	1.603	1.603	1.603
ACALA	1.065	1.065	1.065
ZANU	1.208 ^a	1.145	1.083 ^b

Notas: ^aPacientes SIN del(p17). ^bPacientes CON del(p17). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Para estimar el coste asociado al consumo de recursos sanitarios de la progresión, el **número total de años en progresión** (»»» Tabla 14) se multiplicó por el **coste sanitario adicional anual que supone el manejo de pacientes con LLC refractarios respecto a pacientes naïve**:

- ♦ En el **escenario base**: 16.680,8 €^[41]
- ♦ En el **peor escenario**: 25.162,6 €^[42]
- ♦ En el **mejor escenario** se asume la diferencia entre el coste del peor escenario y el del escenario base: 8.481,9 €^[38]

Impacto psicológico/emocional en el contexto familiar

Para estimar el coste total asociado al impacto psicológico/emocional de la progresión en el contexto familiar, el **número total de años en progresión** (»»» Tabla 14) se multiplicó por la **disposición a pagar anual por mejorar el ámbito emocional/psicológico** (420 €)^[43], como proxy del impacto emocional en las familias ligado a la progresión de la enfermedad.

3.3.3. Eventos adversos

Los ensayos clínicos reportan un gran número de EA de diferentes niveles de gravedad, clasificados como grados 1-2 (menor gravedad) o 3-5 (mayor gravedad). Este estudio contempla aquellos que tendrían un mayor impacto, en opinión de los expertos. Para cada EA y nivel de gravedad se seleccionó el dato correspondiente con el seguimiento más próximo a los 5 años.

Anemia

Aplicando la **incidencia acumulada de anemia** de grados 1-2 y 3-5 en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 15 y »»» Tabla 16) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollaría anemia** de grados 1-2 y 3-5 (»»» Tabla 17 y »»» Tabla 18).

»»» **Tabla 15.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia de grados 1-2 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	18,5%	18,5%	18,5%
VENETO+OBI ^[15]	8,5%	8,5%	8,5%
IBRU+VENETO	12,9% ^{b[19,38]} [A ₁]	9,9% [A]	6,9% ^[44] [A ₂]
ACALA ^[23]	7,3%	7,3%	7,3%
ZANU ^[28]	6,7% ^c	6,5%	6,3% ^d

Notas: ^aEstimado como la diferencia entre el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia de cualquier grado (25,9%) y de grados 3-5 (7,4%); incluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bEstimado como la diferencia entre el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia de cualquier grado (17,9%) y de grados 3-5 (se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 5%). ^cPacientes SIN del(p17); estimado como la diferencia entre el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia de cualquier grado (7,1%) y de grados 3-5 (0,4%). ^dPacientes CON del(p17); estimado como la diferencia entre el porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia de cualquier grado (6,3%) y de grados 3-5 (0,0%). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 16.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron anemia de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	7,4%	7,4%	7,4%
VENETO+OBI ^[15]	8,0%	8,0%	8,0%
IBRU+VENETO ^[19,22,38]	5,0% ^b [A ₁]	2,5% [A]	0,0% ^c [A ₂]
ACALA ^[23]	6,7%	6,7%	6,7%
ZANU ^[28]	0,4% ^d [B ₁]	0,2% [B]	0,0% ^e [B ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bNo reportado; se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 5%. ^cNo reportado; se asume un 0,00% al no reportar EA con incidencia menor de 5%. ^dPacientes SIN del(p17). ^ePacientes CON del(p17). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 17.** Número de pacientes que desarrollarían anemia de grados 1-2 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	318	318	318
VENETO+OBI	146	146	146
IBRU+VENETO	222	170	118
ACALA	125	125	125
ZANU	115	112	108

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 18.** Número de pacientes que desarrollarían anemia de grados 3-5 según alternativa terapéutica.

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	127	127	127
VENETO+OBI	138	138	138
IBRU+VENETO	86	43	0
ACALA	115	115	115
ZANU	7	3	0

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la anemia, al número de pacientes con LLC que desarrollaría anemia de grados 1-2 y 3-5 se le imputó el **coste del proceso terapéutico correspondiente**:

- ◆ Coste por **proceso terapéutico ambulatorio asociado al GRD Médico 663 “otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hematopoyéticos”** (1.219,0 €) como proxy del manejo de la anemia de grados 1-2^[38].
- ◆ Coste por **proceso de hospitalización asociado al GRD Médico 663 “otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hematopoyéticos”** (3.352,9 €) como proxy del manejo de la anemia de grados 3-5^[38].

Hipertensión

Aplicando la **incidencia acumulada de hipertensión** de grados 3-5 en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»»» Tabla 19) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollaría hipertensión** de grados 3-5 (»»»» Tabla 20).

»»»» **Tabla 19.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron hipertensión de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	8,1%	8,1%	8,1%
VENETO+OBI ^{b[18,38]}	3,3%	3,3%	3,3%
IBRU+VENETO ^[19]	7,5%	7,5%	7,5%
ACALA ^[45]	3,9%	3,9%	3,9%
ZANU ^[28]	9,2% ^c [A ₁]	7,8% [A]	6,3% ^d [A ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bEA de grado 5 no reportados; se asume el dato de hipertensión de grados 3-4 como de grados 3-5. ^cPacientes SIN del(p17). ^dPacientes CON del(p17). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»»» **Tabla 20.** Número de pacientes que desarrollarían hipertensión de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	140	140	140
VENETO+OBI	57	57	57
IBRU+VENETO	129	129	129
ACALA	67	67	67
ZANU	158	133	108

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la hipertensión, al número de pacientes con LLC que desarrollaría hipertensión de grados 3-5 (»»»» Tabla 20) se le imputó el **coste del proceso terapéutico correspondiente** (189,3 €), calculado como la media del coste del manejo de la hipertensión de grado 3 (17,8 €) y grado 4 (2.761,6 €) ponderada por la distribución porcentual de su incidencia (93,8% y 6,3%, respectivamente)^[46], y asumiendo el mismo coste para los grados 3-5^[38].

Neutropenia

Aplicando la incidencia acumulada de neutropenia de grados 3-5 en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»»» Tabla 21) a la población máxima objetivo ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el número de pacientes con LLC que desarrollaría neutropenia de grados 3-5 (»»»» Tabla 22).

»»»» **Tabla 21.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron neutropenia de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^a [14,38,47]	11,1%	11,1%	11,1%
VENETO+OBI ^b [18,38]	52,8%	52,8%	52,8%
IBRU+VENETO ^c [19]	33,0%	33,0%	33,0%
ACALA ^d [45]	10,1%	10,1%	10,1%
ZANU ^e [27,38]	15,3% ^e [A ₁]	13,7% [A]	12,1% ^f [A ₂]

Notas: ^aEstimado como la diferencia entre la neutropenia de grados 3-5 (12,6%)^[14] y la neutropenia febril de todos los grados (1,5%, asumida esta última como de grados 3-5)^[38,47]; incluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bEA de grado 5 no reportados. Se asume el dato de hipertensión de grados 3-4 como de grados 3-5. ^cEstimado como la diferencia entre la neutropenia de grados 3-5 (34,9%) y la neutropenia febril de grados 3-5 (1,9%)^[19]. ^dEstimado como la diferencia entre la neutropenia de grados 3-5 (11,2%)^[45] y la neutropenia febril de grados 3-5 (1,1%)^[23]. ^ePacientes CON del(p17); estimado como la diferencia entre la neutropenia de grados 3-5 (16,2%) y la neutropenia febril de todos los grados (0,9%, asumida esta última como de grados 3-5)^[27,38]. ^fPacientes SIN del(p17); estimado como la diferencia entre la neutropenia de grados 3-5 (12,5%) y la neutropenia febril de todos los grados (0,4%, asumida esta última como de grados 3-5)^[27,38]. **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»»» **Tabla 22.** Número de pacientes que desarrollarían neutropenia de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	190	190	190
VENETO+OBI	907	907	907
IBRU+VENETO	567	567	567
ACALA	173	173	173
ZANU	263	235	207

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la neutropenia, al número de pacientes con LLC que desarrollaría neutropenia de grados 3-5 (»»»» Tabla 22) se le imputó el **coste del proceso terapéutico ambulatorio asociado al GRD Médico 633 "otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hematopoyéticos"** (1.219,0 €)^[48] como proxy del manejo de la neutropenia de grados 3-5^[38].

Neutropenia febril

Aplicando la **incidencia acumulada de neutropenia febril** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 23) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollaría neutropenia febril** (»»» Tabla 24).

»»» **Tabla 23.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron neutropenia febril según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^[47]	1,5%	1,5%	1,5%
VENETO+OBI ^[15]	5,7%	5,7%	5,7%
IBRU+VENETO	1,9% ^[19] [A ₁]	1,3% [A]	0,6% ^[22] [A ₂]
ACALA ^[23]	1,1%	1,1%	1,1%
ZANU ^[27]	0,9% ^a [B ₁]	0,7% [B]	0,4% ^b [B ₂]

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib). **Notas:** ^aPacientes CON del(p17). ^bPacientes SIN del(p17). **Cálculos:** A = (A₁ + A₂) / 2; B = (B₁ + B₂) / 2.

»»» **Tabla 24.** Número de pacientes que desarrollarían neutropenia febril según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	26	26	26
VENETO+OBI	97	97	97
IBRU+VENETO	32	22	11
ACALA	19	19	19
ZANU	15	11	7

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la neutropenia febril, al número de pacientes con LLC que desarrollaría neutropenia febril (»»» Tabla 24) se le imputó el **coste del proceso de hospitalización asociado al GRD Médico 633 "otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hematopoyéticos"** (3.352,9 €)^[49] como proxy del manejo de la neutropenia febril^[38].

Trombocitopenia

Aplicando la incidencia acumulada de trombocitopenia de grados 3-5 en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 25) a la población máxima objetivo ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el número de pacientes con LLC que desarrollaría trombocitopenia de grados 3-5 (»»» Tabla 26).

»»» **Tabla 25.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron trombocitopenia de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^[14,38]	4,0% ^a [A ₁]	2,0% [A]	0,0% ^b [A ₂]
VENETO+OBI ^[18,38]	14,2%	14,2%	14,2%
IBRU+VENETO ^[19]	5,7%	5,7%	5,7%
ACALA ^{d[25,38]}	3,0%	3,0%	3,0%
ZANU ^[27]	2,1% ^e [B ₁]	2,0% [B]	1,8% ^f [B ₂]

Notas: ^aNo reportado; se asume un 3,99% al no reportar EA con incidencia menor de 4%. ^bNo reportado; se asume un 0,0% al no reportar EA con incidencia menor de 4%. ^cEA de grado 5 no reportados; se asume el dato de trombocitopenia de grados 3-4 como de grados 3-5. ^dSe asume el dato a los 6,2 años de seguimiento como para los 5 años. ^ePacientes SIN del(p17). ^fPacientes CON del(p17).
Cálculos: $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 26.** Número de pacientes que desarrollarían trombocitopenia de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	69	34	0
VENETO+OBI	244	244	244
IBRU+VENETO	98	98	98
ACALA	52	52	52
ZANU	36	33	31

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la trombocitopenia, al número de pacientes con LLC que desarrollaría trombocitopenia de grados 3-5 (»»» Tabla 26) se le imputó el **coste del proceso de hospitalización asociado al GRD Médico 633 "otra anemia y trastornos hematológicos y de órganos hemato-poyéticos"** (3.352,9 €)^[49] como proxy del manejo de la trombocitopenia^[38].

Hemorragia mayor

Aplicando la **incidencia acumulada de hemorragia mayor de grados 3-5** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 27) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que presentaría una hemorragia mayor de grados 3-5** (»»» Tabla 28).

»»» **Tabla 27.** Porcentaje de pacientes que presentaron una hemorragia mayor de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	5,9%	5,9%	5,9%
VENETO+OBI ^{b[18]}	1,0%	1,0%	1,0%
IBRU+VENETO ^{c[22]}	1,3%	1,3%	1,3%
ACALA	5,0% ^{d[38]} [A ₁]	3,9% [A]	2,8% ^{e[24]} [A ₂]
ZANU	5,4% ^{f[27]} [B ₁]	4,6% [B]	3,8% ^{g[27]} [B ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bNo reportado; se asume un 0,99% al no reportar EA con incidencia menor de 1%. ^cEA de grado 5 no reportados; se asume el dato de hemorragia mayor de grados 3-4 como de grados 3-5. ^dNo reportado; se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 5%. ^eEventos hemorrágicos de grado 3 o más, o eventos hemorrágicos de cualquier grado en el sistema nervioso central. ^fPacientes CON del(p17). ^gPacientes SIN del(p17). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 28.** Número de pacientes que presentarían una hemorragia mayor de grados 3-5 según alternativa terapéutica.

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	102	102	102
VENETO+OBI	17	17	17
IBRU+VENETO	22	22	22
ACALA	86	67	48
ZANU	93	79	65

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la hemorragia mayor, al número de pacientes con LLC que presentaría alguna hemorragia mayor de grados 3-5 (»»» Tabla 28) se le imputó el **coste del proceso de hospitalización asociado al GRD Médico 810 "hemorragia o hematoma debido a complicación"** (2.527,7 €)^[49] como proxy del manejo de la hemorragia mayor de grados 3-5^[38].

Neumonía

Aplicando la **incidencia acumulada de neumonía de grados 3-5** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 29) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollaría neumonía de grados 3-5** (»»» Tabla 30).

»»» **Tabla 29.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron neumonía de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	11,9%	11,9%	11,9%
VENETO+OBI ^{b[18,38]}	6,6%	6,6%	6,6%
IBRU+VENETO	5,0% ^{c[19,38]}	1,9% ^{d[38,44]}	0,0% ^[38]
ACALA ^[25]	6,0%	6,0%	6,0%
ZANU ^[27]	5,4% ^e [A ₁]	3,6% [A]	1,7% ^f [A ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bEA de grado 5 no reportados; se asume el dato de neumonía de grados 3-4 como de grados 3-5. ^cNo reportado; se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 5%. ^dEvento adverso clasificado como serio; se asume que sería de grados 3-5. ^ePacientes CON del(p17). ^fPacientes SIN del(p17). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 30.** Número de pacientes que desarrollarían neumonía de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	203	203	203
VENETO+OBI	113	113	113
IBRU+VENETO	86	32	0
ACALA	103	103	103
ZANU	93	61	29

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la neumonía, al número de pacientes con LLC que desarrollaría neumonía de grados 3-5 (»»» Tabla 30) se le imputó:

- ◆ En el **mejor escenario**: el coste del proceso de hospitalización asociado al **GRD Médico 138 “bronquiolitis y neumonía por virus sincitial respiratorio”** (3.018,1 €)^[49] como proxy del manejo de la neumonía de grados 3-5^[38].
- ◆ En el **peor escenario**: el coste del proceso de hospitalización asociado al **GRD Médico 139 “otra neumonía”** (3.738,8 €)^[49] como proxy del manejo de la neumonía de grados 3-5^[38].
- ◆ En el **escenario base**: el promedio del coste del mejor y el peor escenario (3.378,5 €)^[38].

Cefalea

Aplicando la **incidencia acumulada de cefalea** de grados 1-2 y 3-5 en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 31 y »»» Tabla 32) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que presentaría cefaleas** de grados 1-2 y 3-5 (»»» Tabla 33 y »»» Tabla 34).

»»» **Tabla 31.** Porcentaje de pacientes que presentaron cefaleas de grados 1-2 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	12,6% ^{a[38,47]} [A ₁]	10,6% [A]	8,6% ^{b[14,38,47]} [A ₂]
VENETO+OBI ^[15]	10,8%	10,8%	10,8%
IBRU+VENETO	20,2% ^{c[22,38,44]} [B ₁]	13,4% [B]	6,6% ^[39] [B ₂]
ACALA ^{d[45]}	38,0%	38,0%	38,0%
ZANU	10,8% ^{e[27,50]} [C ₁]	10,3% [C]	9,8% ^{f[27,50]} [C ₂]

Notas: ^aSe asume que los EA de todos los grados serían de grados 1-2. ^bSe asume la diferencia entre la incidencia de cefaleas de todos los grados (12,6%) y las de grados 3-5 (se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 5%)^[47]. ^cSe asume la diferencia entre la incidencia de cefaleas de todos los grados (25,2%) y las de grados 3-5 (se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 5%)^[44]. ^dEstimado como la diferencia entre la incidencia de cefaleas de todos los grados (39,1%) y las de grados 3-5 (1,1%)^[45]. ^ePacientes SIN del(p17); se estimó aplicando la proporción de cefaleas de grados 1-2 reportada por Tam et al. (2022) (10,8% de 10,8%)^[27] a las cefaleas de todos los grados reportadas por BeiGene (2023) (10,8%)^[50]. ^fPacientes CON del(p17); se estimó aplicando la proporción de cefaleas de grados 1-2 (9,0% de 10,8%) reportada por Tam et al. (2022)^[27] a las cefaleas de todos los grados reportadas por BeiGene (2023)(11,7%)^[50]. **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$; $C = (C_1 + C_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 32.** Porcentaje de pacientes que presentaron cefaleas de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	4,0% ^{a[14,38]} [A ₁]	2,0% [A]	0,0% ^{a[14,38]} [A ₂]
VENETO+OBI ^[15]	0,5%	0,5%	0,5%
IBRU+VENETO	5,0% ^{b[38,47]} [B ₁]	2,5% [B]	0,0% ^{b[38,47]} [B ₂]
ACALA ^[45]	1,1%	1,1%	1,1%
ZANU	2,0% ^{c[27,50]} [C ₁]	1,0% [C]	0,0% ^{d[27,50]} [C ₂]

Notas: ^aNo reportado; se asume un 3,99% en el peor escenario y un 0,0% en el mejor escenario al no reportar EA con incidencia menor de 4%. ^bNo reportado; se asume un 4,99% en el peor escenario y un 0,0% en el mejor escenario al no reportar EA con incidencia menor de 5%. ^cPacientes CON del(p17); se estimó como la diferencia entre la incidencia de cefaleas de todos los grados reportada por BeiGene (2023)(11,7%)^[50] y la de grados 1-2 (9,8%)(»»» Tabla 31). ^dPacientes SIN del(p17); se estimó como la diferencia entre la incidencia de cefaleas de todos los grados reportada por BeiGene (2023)(10,8%)^[50] y la de grados 1-2 (10,8%)(»»» Tabla 31). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$; $C = (C_1 + C_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» Tabla 33. Número de pacientes que presentarían cefaleas de grados 1-2 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	216	182	148
VENETO+OBI	186	186	186
IBRU+VENETO	346	230	113
ACALA	652	652	652
ZANU	186	177	168

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» Tabla 34. Número de pacientes que presentarían cefaleas de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	69	34	0
VENETO+OBI	8	8	8
IBRU+VENETO	86	43	0
ACALA	19	19	19
ZANU	34	17	0

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de las cefaleas, al número de pacientes con LLC que presentaría cefaleas de grados 1-2 y 3-5 (»»» Tabla 33 y »»» Tabla 34) se le imputó el **coste del proceso terapéutico correspondiente**:

- ◆ Coste por **proceso terapéutico ambulatorio asociado al GRD Médico 054 “migraña y otras cefaleas”** (1.027,5 €)^[48] como proxy del manejo de la cefalea de grados 1-2^[38].
- ◆ Coste por **proceso de hospitalización asociado al GRD Médico 054 “migraña y otras cefaleas”** (2.215,0 €)^[49] como proxy del manejo de la cefalea de grados 3-5^[38].

Náuseas y vómitos

Aplicando la **incidencia acumulada de náuseas y vómitos** de grados 1-2 y 3-5 en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»»» Tabla 35 y »»»» Tabla 36) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que presentarían náuseas y vómitos** de grados 1-2 y 3-5 (»»»» Tabla 37 y »»»» Tabla 38).

»»»» **Tabla 35.** Porcentaje de pacientes que presentaron náuseas y vómitos de grados 1-2 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU*	45,9% [$A_1 + B_1$]	41,9% [$A + B$]	37,9% [$A_2 + B_2$]
Náuseas	25,9% ^{a[14,38]} [A_1]	23,9% [A]	21,9% ^{b[14,38]} [A_2]
Vómitos	20,0% ^{c[14,38]} [B_1]	18,0% [B]	16,0% ^{c[14,38]} [B_2]
VENETO+OBI*	27,4%	27,4%	27,4%
Náuseas ^[15]	18,4%	18,4%	18,4%
Vómitos ^[15]	9,0%	9,0%	9,0%
IBRU+VENETO*	58,5%	57,1%	55,7%
Náuseas ^{d[22]}	41,5%	41,5%	41,5%
Vómitos	17,0% ^{e[22,44]} [C_1]	15,6% [C]	14,2% ^[19] [C_2]
ACALA*	36,3%	36,3%	36,3%
Náuseas ^[45]	24,6%	24,6%	24,6%
Vómitos ^[23]	11,7%	11,7%	11,7%
ZANU*	23,4% [$D_1 + E_1$]	20,3% [$D + E$]	17,1% [$D_2 + E_2$]
Náuseas	16,2% ^{f[27,50]} [D_1]	13,1% [D]	10,0% ^{g[27,50]} [D_2]
Vómitos	7,21% ^{h[27,50]} [E_1]	7,15% [E]	7,08% ^{i[27,50]} [E_1]

Notas: *Sumatorio de náuseas y vómitos. ^aSe asume que los EA de todos los grados serían de grados 1-2. ^bSe asume la diferencia entre la incidencia de náuseas de todos los grados (25,9%) y las de grados 3-5 (se asume un 3,99% al no reportar EA con incidencia menor de 4%)^[14]. ^cSe asume la diferencia entre la incidencia de vómitos de todos los grados (20,0%) y las de grados 3-5 (se asume un 3,99% al no reportar EA con incidencia menor de 4%)^[14]. ^dEstimado como la diferencia entre la incidencia de náuseas de todos los grados (42,8%) y de grados 3-5 (1,3%; asumiendo la incidencia de grados 3-4 como 3-5 al no reportar EA de grado 5)^[22]. ^eSe asume la diferencia entre la incidencia de vómitos de todos los grados (22,0%)^[44] y las de grados 3-5 (se asume un 4,99% al no reportar EA con incidencia menor de 4%)^[22]. ^fPacientes CON del(p17); se estimó aplicando la proporción de náuseas de grados 1-2 reportada por Tam et al. (2022) (15,3% sobre 15,3%)^[27] a las náuseas de todos los grados reportadas por BeiGene (2023) (16,2%)^[50]. ^gPacientes SIN del(p17); se estimó aplicando la proporción de náuseas de grados 1-2 reportada por Tam et al. (2022) (10,0% sobre 10,0%)^[27] a las náuseas de todos los grados reportadas por BeiGene (2023) (10,0%)^[50]. ^hPacientes CON del(p17); se estimó aplicando la proporción de vómitos de grados 1-2 reportada por Tam et al. (2022) (3,3% sobre 3,3%)^[27] a los vómitos de todos los grados reportados por BeiGene (2023) (7,2%)^[50]. ⁱPacientes SIN del(p17); se estimó aplicando la proporción de vómitos de grados 1-2 reportada por Tam et al. (2022) (7,1% sobre 7,1%)^[27] a los vómitos de todos los grados reportados por BeiGene (2023) (7,1%)^[50]. **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$; $C = (C_1 + C_2) / 2$; $D = (D_1 + D_2) / 2$; $E = (E_1 + E_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 36.** Porcentaje de pacientes que presentaron náuseas y vómitos de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU*	8,0%	4,0%	0,0%
Náuseas	4,0% ^{a[14,38]} [A ₁]	2,0% [A]	0,0% ^{a[14,38]} [A ₂]
Vómitos	4,0% ^{a[14,38]} [B ₁]	2,0% [B]	0,0% ^{a[14,38]} [B ₂]
VENETO+OBI*	0,0%	0,0%	0,0%
Náuseas ^[15]	0,0%	0,0%	0,0%
Vómitos ^[15]	0,0%	0,0%	0,0%
IBRU+VENETO*	6,2%	3,8%	1,3%
Náuseas ^{b[22]}	1,3%	1,3%	1,3%
Vómitos	5,0% ^{c[19]} [C ₁]	2,5% [C]	0,0% ^{c[19]} [C ₂]
ACALA*	0,6%	0,6%	0,6%
Náuseas ^[45]	0,0%	0,0%	0,0%
Vómitos ^[23]	0,6%	0,6%	0,6%
ZANU*	0,0%	0,0%	0,0%
Náuseas	0,0% ^{d[27,50]} [D ₁]	0,0% [D]	0,0% ^{e[27,50]} [D ₂]
Vómitos	0,0% ^{f[27,50]} [E ₁]	0,0% [E]	0,0% ^{g[27,50]} [E ₂]

Notas: *Sumatorio de náuseas y vómitos. ^aNo reportado; se asume un 3,99% en el peor escenario y un 0,0% en el mejor escenario al no reportar EA con incidencia menor de 4%. ^bSe asume la incidencia de grados 3-4 como 3-5 al no reportar EA de grado 5)^[22]. ^cNo reportado; se asume un 4,99% en el peor escenario y un 0,0% en el mejor escenario al no reportar EA con incidencia menor de 5%^[19]. ^dPacientes CON del(p17); se estimó aplicando la proporción de náuseas de grados 3-5 reportada por Tam et al. (2022) (0,0% sobre 15,3%)^[27] a las náuseas de todos los grados reportadas por BeiGene (2023) (16,2%)^[50]. ^ePacientes SIN del(p17); se estimó aplicando la proporción de náuseas de grados 3-5 reportada por Tam et al. (2022) (0,0% sobre 10,0%)^[27] a las náuseas de todos los grados reportadas por BeiGene (2023) (10,0%)^[50]. ^fPacientes CON del(p17); se estimó aplicando la proporción de vómitos de grados 3-5 reportada por Tam et al. (2022) (0,0% sobre 3,3%)^[27] a los vómitos de todos los grados reportados por BeiGene (2023) (7,2%)^[50]. ^gPacientes SIN del(p17); se estimó aplicando la proporción de vómitos de grados 3-5 reportada por Tam et al. (2022) (0,0% sobre 10,0%)^[27] a los vómitos de todos los grados reportadas por BeiGene (2023) (7,1%)^[50]. **Cálculos:** A = (A₁ + A₂) / 2; B = (B₁ + B₂) / 2; C = (C₁ + C₂) / 2; D = (D₁ + D₂) / 2; E = (E₁ + E₂) / 2. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 37.** Número de pacientes que presentarían náuseas y vómitos de grados 1-2 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	789	720	652
VENETO+OBI	470	470	470
IBRU+VENETO	1005	981	957
ACALA	623	623	623
ZANU	402	348	293

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» Tabla 38. Número de pacientes que presentarían náuseas y vómitos de grados 3-5 según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	137	69	0
VENETO+OBI	0	0	0
IBRU+VENETO	107	64	22
ACALA	10	10	10
ZANU	0	0	0

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de las náuseas y vómitos, al número de pacientes con LLC que presentarían náuseas y vómitos de grados 1-2 y 3-5 (»»» Tabla 37 y »»» Tabla 38) se le imputó el **coste del proceso terapéutico correspondiente**:

- ◆ Coste por **proceso terapéutico ambulatorio asociado al GRD Médico 249 “otras gastroenteritis, náuseas y vómitos”** (1.116,0 €)^[48] como proxy del manejo de las náuseas y vómitos de grados 1-2^[38].
- ◆ Coste por **proceso de hospitalización asociado al GRD Médico 249 “otras gastroenteritis, náuseas y vómitos”** (2.706,8 €)^[49] como proxy del manejo de las náuseas y vómitos de grados 3-5^[38].

Síndrome de lisis tumoral

Aplicando la **incidencia acumulada del síndrome de lisis tumoral (SLT)** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 39) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollaría SLT** (»»» Tabla 40).

»»» Tabla 39. Porcentaje de pacientes que desarrollaron SLT según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	1,0% ^{a[38,51]} [A ₁]	0,8% ^[38] [A]	0,5% ^[38] [A ₂]
VENETO+OBI ^[15]	1,4%	1,4%	1,4%
IBRU+VENETO ^[39]	0,0%	0,0%	0,0%
ACALA ^[52]	0,0%	0,0%	0,0%
ZANU ^[50]	0,0%	0,0%	0,0%

Notas: ^aSe asume la frecuencia de EA reportados en ensayos clínicos y estudios de vigilancia post-comercialización en pacientes con neoplasias malignas de células B (redondeada al número entero más cercano). **Cálculos:** $A_2 = A_1 / 2$; $A = (A_1 + A_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» Tabla 40. Número de pacientes que desarrollarían SLT según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	17	13	9
VENETO+OBI	24	24	24
IBRU+VENETO	0	0	0
ACALA	0	0	0
ZANU	0	0	0

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo del SLT, al número de pacientes con LLC que desarrollaría SLT (»»» Tabla 40) se le imputó el coste del proceso terapéutico hospitalario (5.909,4 €), calculado como la media del coste de la hospitalización (6.015,2 €) y "resto modalidades ambulatorias" (905,8 €) **asociado al código E88.3 "síndrome de lisis tumoral" del CIE-10**, ponderada por la distribución porcentual del número de contactos en dichas modalidades (97,9% y 2,1%, respectivamente)^[53].

Fibrilación auricular

Aplicando la **incidencia acumulada de fibrilación auricular** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 41) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollaría fibrilación auricular** (»»» Tabla 42).

»»» Tabla 41. Porcentaje de pacientes que desarrollaron fibrilación auricular según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	16,3%	16,3%	16,3%
VENETO+OBI ^[15]	2,8%	2,8%	2,8%
IBRU+VENETO	14,2% ^[19] [A ₁]	9,3% [A]	4,4% ^[22] [A ₂]
ACALA ^[45]	7,3%	7,3%	7,3%
ZANU ^[28]	6,3% ^b [B ₁]	5,7% [B]	5,0% ^c [B ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bPacientes CON del(p17). ^cPacientes SIN del(p17). **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$. $B = (B_1 + B_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» Tabla 42. Número de pacientes que desarrollarían fibrilación auricular según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	280	280	280
VENETO+OBI	49	49	49
IBRU+VENETO	244	160	76
ACALA	125	125	125
ZANU	108	97	86

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la fibrilación auricular, al número de pacientes con LLC que desarrollaría fibrilación auricular (»»» Tabla 42) se le imputó el coste del proceso terapéutico hospitalario (3.306,4 €), calculado como la media del coste de la hospitalización (3.784,5 €) y “resto modalidades ambulatorias” (1.786,8 €) **asociado al código I48 “fibrilación y flutter auricular” del CIE-10**, ponderada por la distribución porcentual del número de contactos en dichas modalidades (76,1% y 23,9%, respectivamente)^[54].

Otras neoplasias malignas

Aplicando la **incidencia acumulada de otras neoplasias malignas** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»» Tabla 43) a la **población máxima objetivo** ($n = 1.717$)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que desarrollarían otras neoplasias malignas** (»»» Tabla 44).

»»» **Tabla 43.** Porcentaje de pacientes que desarrollaron otras neoplasias malignas según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^[47]	5,2%	5,2%	5,2%
VENETO+OBI ^[18]	12,7%	12,7%	12,7%
IBRU+VENETO	4,7% ^[19] [A ₁]	3,0% [A]	1,3% ^{a[44]} [A ₂]
ACALA ^[24]	6,1%	6,1%	6,1%
ZANU	8,1% ^{b[50]} [B ₁]	6,3% [B]	4,6% ^{c[50]} [B ₂]

Notas: ^aEstimado como la suma de la frecuencia de neoplasias malignas reportadas excluyendo el cáncer de piel no-melanoma.

^bPacientes CON del(p17); estimado como la suma de la frecuencia de neoplasias malignas reportadas excluyendo el cáncer de piel no-melanoma. ^cPacientes SIN del(p17); estimado como la suma de la frecuencia de neoplasias malignas reportadas excluyendo el cáncer de piel no-melanoma. **Cálculos:** $A = (A_1 + A_2) / 2$; $B = (B_1 + B_2) / 2$. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»» **Tabla 44.** Número de pacientes que desarrollarían otras neoplasias malignas según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	89	89	89
VENETO+OBI	219	219	219
IBRU+VENETO	81	51	22
ACALA	105	105	105
ZANU	139	109	79

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de otras neoplasias malignas, al número de pacientes con LLC que desarrollaría otras neoplasias malignas (»»» Tabla 44) se le imputó el coste por paciente con cáncer según el año de diagnóstico de otra neoplasia maligna dentro del horizonte temporal de 5 años (»»» Tabla 45).

»»»» **Tabla 45.** Coste por paciente con cáncer según el año de diagnóstico de otra neoplasia maligna dentro del horizonte temporal de 5 años

	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
Coste por paciente con cáncer	65.126,5 € [A]	49.727,8 € [B]	119,3 € [C]
Año de diagnóstico ^a [38]	1,000 [A ₁]	2,999 [B ₁]	4,997 [C ₁]
Coste/paciente con cáncer el año de diagnóstico ^a	43.545,6 € [A ₂]	43.545,6 € [B ₂]	43.545,6 € [C ₂]
Coste/paciente con cáncer por año sucesivo [D]	7.193,7 € [A ₃]	6.173,8 € [B ₃]	5.407,1 € [C ₃]
Coste/paciente con cáncer tras el año de diagnóstico ^a [E]	65.318,4 €	65.318,4 €	65.318,4 €
Años de vida tras el año de diagnóstico ^a [F]	9,1 años	10,6 años	12,1 años
Esperanza de vida de la población española [F ₁]	83,1 años	83,1 años	83,1 años
Edad media basal de pacientes con LLC ^b [F ₂]	73,0 años	71,5 años	70,0 años

Notas: ^aDiagnóstico de una neoplasia maligna secundaria al tratamiento de la LLC. ^bPacientes en primera línea de tratamiento con IBRU, ACALA, o VEN+OBI. **Cálculos:** A = (A₂ + (5 - 1 - A₁)) * A₃; B = (B₂ + (5 - 1 - B₁)) * B₃; C = C₂ / 365 días; C₁ = 5 - (365 / 1); D = E / F; F = (F₁ - F₂) - 1; B₁ = (A₁ + C₁) / 2.

Diarrea

Aplicando la **incidencia acumulada de diarrea** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»»» Tabla 46) a la **población máxima objetivo** (n = 1.717)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que presentarían diarrea** (»»»» Tabla 47).

»»»» **Tabla 46.** Porcentaje de pacientes que presentaron diarrea según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^a [14]	49,6%	49,6%	49,6%
VENETO+OBI ^[55]	28,8%	28,8%	28,8%
IBRU+VENETO	62,3% ^b [22] [A ₁]	56,6% [A]	50,9% ^[19] [A ₂]
ACALA ^[45]	42,5%	42,5%	42,5%
ZANU	19,8% ^c [28] [B ₁]	18,5% [B]	17,1% ^d [28] [B ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bEA de grado 5 no reportados; se asume el dato de neumonía de grados 3-4 como de grados 3-5. ^cPacientes CON del(p17); ^dPacientes CON del(p17). **Cálculos:** A = (A₁ + A₂) / 2; B = (B₁ + B₂) / 2. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»»» **Tabla 47.** Número de pacientes que presentarían diarrea según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	852	852	852
VENETO+OBI	494	494	494
IBRU+VENETO	1069	972	874
ACALA	730	730	730
ZANU	340	317	294

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Finalmente, para estimar el coste total asociado al manejo de la diarrea, al número de pacientes con LLC que presentarían diarrea (»»»» Tabla 47) se le imputó el coste del proceso terapéutico hospitalario (2.236,4 €), calculado como la media del coste de la hospitalización (2.789,6 €) y “resto modalidades ambulatorias” (1.116,8 €) **asociado al código R19.7 “diarrea, no especificada” del CIE-10**, ponderada por la distribución porcentual del número de contactos en dichas modalidades (66,9% y 33,1%, respectivamente)^[56].

Artralgia

Aplicando la **incidencia acumulada de artralgia** en el seguimiento más próximo a los 5 años (»»»» Tabla 48) a la **población máxima objetivo** (n = 1.717)^[30,31], se estimó el **número de pacientes con LLC que presentaría artralgia** (»»»» Tabla 49).

»»»» **Tabla 48.** Porcentaje de pacientes que presentaron artralgia según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU ^{a[14]}	25,9%	25,9%	25,9%
VENETO+OBI ^[55]	7,6%	7,6%	7,6%
IBRU+VENETO	33,3% ^[22] [A ₁]	22,3% [A]	11,3% ^[19] [A ₂]
ACALA ^[45]	26,3%	26,3%	26,3%
ZANU	23,4% ^{b[28]} [B ₁]	19,4% [B]	15,4% ^{c[28]} [B ₂]

Notas: ^aIncluye datos del año 5 al 6 de seguimiento. ^bPacientes CON del(p17); ^cPacientes CON del(p17). **Cálculos:** A = (A₁ + A₂) / 2; B = (B₁ + B₂) / 2. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

»»»» **Tabla 49.** Número de pacientes que presentarían artralgia según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	445	445	445
VENETO+OBI	130	130	130
IBRU+VENETO	572	383	194
ACALA	452	452	452
ZANU	402	333	264

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Para estimar el coste total asociado al **consumo de recursos sanitarios** para el manejo de la artralgia, al número de pacientes con LLC que presentaría artralgia (»»»» Tabla 49) se le imputó el coste del proceso terapéutico hospitalario (2.001,9 €), calculado como la media del coste de la hospitalización (4.412,8 €) y “resto modalidades ambulatorias” (1.030,8 €) **asociado al código M25 “otros trastornos de articulación, no clasificados bajo otro concepto” del CIE-10**, ponderada por la distribución porcentual del número de contactos en dichas modalidades (28,7% y 71,3%, respectivamente)^[57].

Para estimar el coste total asociado al **impacto de la artralgia en la funcionalidad del paciente**, el número de pacientes con LLC que presentaría artralgia (»»»» Tabla 49) se multiplicó por el **coste asociado a la necesidad de cuidados informales**, estimado como el producto de: 1) el porcentaje de pacientes con LLC que tienen

cuidador informal^[38]; 2) el número de días que necesitaría ayuda de un cuidador informal debido a la pérdida de funcionalidad por artralgia^[38]; 3) las horas de cuidado informal por paciente con LLC y día que sufre artralgia^[38]; y 4) el salario mínimo por hora de empleados del hogar^[58] (proxy de hora de cuidado informal), como proxy de la pérdida de funcionalidad asociada a la artralgia (»»» Tabla 50).

»»» **Tabla 50. Estimación del coste por paciente con LLC asociado a la necesidad de cuidados informales debido al impacto de la artralgia en la funcionalidad**

	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
Coste por paciente [A·B·C·D]	30.842,5 €	3.855,3 €	0,0 €
Pacientes con LLC y cuidador informal ^[38] [A]	100%	50%	25%
Días de cuidado informal que necesitaría ^[38] [B]	1.825	913	0
Horas de cuidado informal que necesitaría ^[38] [C]	2	1	0
Salario mínimo por hora de empleados del hogar ^[58] [D]	8,5 €	8,5 €	8,5 €

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

3.4. IMPACTO ECONÓMICO POSITIVO

El **impacto económico** derivado de los diferentes abordajes terapéuticos contempló además impactos positivos. El **impacto positivo** se estimó en un área de análisis: calidad de vida relacionada con la salud.

3.4.1. Calidad de vida relacionada con la salud

Años de vida ajustados por calidad ganados

Los **años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados por paciente** tras 5 años de tratamiento con cada alternativa terapéutica se estimaron a partir de los AVAC y años de vida ganados reportados en la literatura científica. Aplicando los AVAC ganados por paciente tras 5 años de tratamiento (»»» Tabla 51) a la **población máxima objetivo** (n = 1.717)^[30,31], se estimó el total de **AVAC ganados por todos los pacientes con LLC** (»»» Tabla 52).

»»» **Tabla 51. AVAC ganados por paciente según alternativa terapéutica**

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	2,44 ^[59] [A ₁]	3,08 ^{[59-63]a} [A]	4,05 ^[63] [A ₂]
VENETO+OBI	2,51 ^[59] [B ₁]	3,03 ^{[59-64]a} [B]	3,94 ^[63] [B ₂]
IBRU+VENETO	2,79 ^[59-64] [C ₁]	3,51 ^[62] [C]	4,42 [C ₂]
ACALA	2,65 ^[59] [D ₁]	3,47 ^{[59,60,62,63]a} [D]	4,04 ^[63] [D ₂]
ZANU	2,80 ^[59-64] [E ₁]	3,52 ^[62] [E]	4,43 ^[59-64] [E ₂]

Notas: ^aMediana del número de AVAC ganados estimados a partir de la literatura científica. **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Cálculos:

$$C1 = C - (C \cdot (((A - A1) / A) + (B - B1) / B) + (D - D1) / D)) / 3));$$

$$C2 = C + (C \cdot (((A2 - A) / A) + (B2 - B) / B) + (D2 - D) / D)) / 3));$$

$$E1 = E - (E \cdot (((A - A1) / A) + (B - B1) / B) + (D - D1) / D)) / 3));$$

$$E2 = E + (E \cdot (((A2 - A) / A) + (B2 - B) / B) + (D2 - D) / D)) / 3)).$$

»»» Tabla 52. AVAC que se ganarían en total según alternativa terapéutica

Tratamiento	Peor escenario	Escenario base	Mejor escenario
IBRU	4.187	5.285	6.953
VENETO+OBI	4.303	5.205	6.769
IBRU+VENETO	4.788	6.025	7.594
ACALA	4.558	5.959	6.940
ZANU	4.801	6.042	7.614

Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Para monetizar o estimar el impacto asociado al número de AVAC ganados, al número de AVAC totales que se ganarían (»»» Tabla 52) se le imputó el umbral coste-efectividad incremental por AVAC ganado (25.000,0 €)^[65].

3.5. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

En el apartado de resultados se muestran los diferentes **impactos económicos individuales** estimados según alternativa terapéutica para la población máxima objetivo y por paciente en el escenario base. Para facilitar la interpretación, los resultados para cada impacto se han ordenado de menor a mayor impacto económico y se ha estimado el incremento absoluto y porcentual acumulado de la alternativa terapéutica con mayor impacto económico (menor valor social) respecto a la de menor impacto económico (mayor valor social).

Además de los impactos económicos individuales, se muestran los resultados agregados **según área de análisis** (mortalidad, progresión de la enfermedad, EA y calidad de vida relacionada con la salud), **sentido del impacto** (negativo y positivo) e **impacto económico total**. Para estos se presentan además los resultados del análisis de sensibilidad.

4.1. VALOR SOCIAL: IMPACTO ECONÓMICO NEGATIVO

4.1.1. Mortalidad

Años de vida perdidos

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran perdido desde 708 años de vida con ZANU (0,41 AVP por paciente) hasta 1.011 años de vida con IBRU+VEN (0,59 AVP por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de +303 AVP (+0,18 AVP por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de +38,1% AVP (»»» Tabla 53):

»»» **Tabla 53.** AVP a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	AVP total	Diferencia acumulada total	AVP por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	708	N/A	0,41	N/A	N/A
ACALA	720	12	0,42	0,01	1,7%
IBRU	799	91	0,47	0,05	12,6%
VEN+OBI	962	254	0,56	0,15	33,0%
IBRU+VEN	1.011	303	0,59	0,18	38,1%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más AVP. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos AVP (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más AVP (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), AVP (años de vida perdidos), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Pérdidas de productividad

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran tenido PP valoradas en 763.576 € con ZANU (445 € por paciente) hasta 1.310.022 € con VEN+OBI (763 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 546.445 € (318 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 64,4% (»»» Tabla 54):

»»» Tabla 54. PP a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	PP total	Diferencia acumulada total	PP por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	763.576 €	N/A	445 €	N/A	N/A
ACALA	1.158.030 €	394.454 €	674 €	230 €	51,7%
IBRU+VEN	1.160.925 €	397.349 €	676 €	231 €	51,9%
IBRU	1.230.407 €	466.831 €	717 €	272 €	57,9%
VEN+OBI	1.310.022 €	546.445 €	763 €	318 €	64,4%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más PP. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos PP (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más PP (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), PP (pérdidas de productividad), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.1.2. Progresión de la enfermedad

Impacto en el consumo de recursos sanitarios

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran tenido costes sanitarios asociados a la progresión desde 17.763.274 € con ACALA (10.346 € por paciente) hasta 26.740.338 € con IBRU+VEN (15.574 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 8.977.064 € (5.228 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ACALA supondrían un incremento porcentual acumulado de 43,6% (»»» Tabla 55):

»»» Tabla 55. Costes sanitarios asociados a la progresión a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	CDS total	Diferencia acumulada total	CDS por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ACALA	17.763.274 €	N/A	10.346 €	N/A	N/A
ZANU	19.106.185 €	1.342.911 €	11.128 €	782 €	7,6%
IBRU	19.770.587 €	2.007.312 €	11.515 €	1.169 €	11,0%
VEN+OBI	22.756.861 €	4.993.586 €	13.254 €	2.908 €	26,1%
IBRU+VEN	26.740.338 €	8.977.064 €	15.574 €	5.228 €	43,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más CDS. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos CDS (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más CDS (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), CDS (costes directos sanitarios), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Impacto psicológico/emocional en el contexto familiar

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran tenido costes del impacto psicológico/emocional

asociados a la progresión desde 447.257 € con ACALA (260 € por paciente) hasta 673.288 € con IBRU+VEN (392 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 226.031 € (392 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ACALA supondrían un incremento porcentual acumulado de 43,6% (»»» Tabla 56):

»»» **Tabla 56.** Coste del impacto psicológico/emocional asociado a la progresión a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ACALA	447.257 €	N/A	260 €	N/A	N/A
ZANU	481.069 €	33.813 €	280 €	20 €	7,6%
IBRU	497.798 €	50.542 €	290 €	29 €	11,0%
VEN+OBI	572.989 €	125.732 €	334 €	73 €	26,1%
IBRU+VEN	673.288 €	226.031 €	392 €	132 €	43,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Impacto total asociado a la progresión de la enfermedad

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran tenido costes asociados al impacto de la progresión de la enfermedad desde 18.210.531 € con ACALA (10.606 € por paciente) hasta 27.413.626 € con IBRU+VEN (15.966 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 9.203.095 € (5.360 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ACALA supondrían un incremento porcentual acumulado de 43,6% (»»» Tabla 57):

»»» **Tabla 57.** Coste total de los impactos asociados a la progresión a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ACALA	18.210.531 €	N/A	10.606 €	N/A	N/A
ZANU	19.587.254 €	1.376.723 €	11.408 €	802 €	7,6%
IBRU	20.268.385 €	2.057.854 €	11.805 €	1.199 €	11,0%
VEN+OBI	23.329.849 €	5.119.318 €	13.588 €	2.982 €	26,1%
IBRU+VEN	27.413.626 €	9.203.095 €	15.966 €	5.360 €	43,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.1.3. Eventos adversos

Anemia

En el escenario base, la incidencia de anemia de grados 1-2 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 136.045 € con ZANU (79 € por paciente) hasta 387.593 € con IBRU (226 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 251.548 € (147 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 132,2% (»»» Tabla 58):

»»» **Tabla 58.** Coste de la incidencia de la anemia de grados 1-2 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	136.045 €	N/A	79 €	N/A	N/A
ACALA	152.789 €	16.744 €	89 €	10 €	12,3%
VEN+OBI	177.708 €	41.663 €	103 €	24 €	28,6%
IBRU+VEN	207.312 €	71.267 €	121 €	42 €	45,3%
IBRU	387.593 €	251.548 €	226 €	147 €	132,2%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

En el escenario base, la incidencia de anemia de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 11.514 € con ZANU (7 € por paciente) hasta 461.646 € con VEN+OBI (269 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 450.132 € (262 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 1334,9% (»»» Tabla 59):

»»» **Tabla 59.** Coste de la incidencia de la anemia de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	11.514 €	N/A	7 €	N/A	N/A
IBRU+VEN	143.637 €	132.123 €	84 €	77 €	1147,5%
ACALA	385.719 €	374.205 €	225 €	218 €	1316,0%
IBRU	426.444 €	414.930 €	248 €	242 €	1326,6%
VEN+OBI	461.646 €	450.132 €	269 €	262 €	1334,9%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Hipertensión

En el escenario base, la incidencia de hipertensión de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 10.728 € con VEN+OBI (6 € por paciente) hasta 26.488 € con IBRU (15 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 15.760 € (9 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a VEN+OBI supondrían un incremento porcentual acumulado de 119,0% (»»» Tabla 60):

»»» **Tabla 60.** Coste de la incidencia de la hipertensión de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	10.728 €	N/A	6 €	N/A	N/A
ACALA	12.678 €	1.950 €	7 €	1 €	18,2%
IBRU+VEN	24.381 €	13.653 €	14 €	8 €	110,5%
ZANU	25.193 €	14.466 €	15 €	8 €	113,8%
IBRU	26.488 €	15.760 €	15 €	9 €	119,0%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Neutropenia

En el escenario base, la incidencia de neutropenia de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 211.031 € con ACALA (123 € por paciente) hasta 1.105.105 € con VEN+OBI (644 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 894.074 € (521 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ACALA supondrían un incremento porcentual acumulado de 234,5% (»»» Tabla 61):

»»» **Tabla 61.** Coste de la incidencia de la neutropenia de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ACALA	211.031 €	N/A	123 €	N/A	N/A
IBRU	232.168 €	21.137 €	135 €	12 €	10,0%
ZANU	286.557 €	75.527 €	167 €	44 €	33,4%
IBRU+VEN	690.691 €	479.660 €	402 €	279 €	174,5%
VEN+OBI	1.105.105 €	894.074 €	644 €	521 €	234,5%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Neutropenia febril

En el escenario base, la incidencia de neutropenia febril de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 37.926 € con ZANU (22 € por paciente) hasta 325.868 € con VEN+OBI (190 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 287.942 € (168 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 378,8% (»»» Tabla 62):

»»» **Tabla 62.** Coste de la incidencia de la neutropenia febril de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	37.926 €	N/A	22 €	N/A	N/A
ACALA	64.324 €	26.398 €	37 €	15 €	69,6%
IBRU+VEN	72.415 €	34.489 €	42 €	20 €	82,2%
IBRU	86.355 €	48.429 €	50 €	28 €	101,4%
VEN+OBI	325.868 €	287.942 €	190 €	168 €	378,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** Acala (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Trombocitopenia

En el escenario base, la incidencia de trombocitopenia de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 112.261 € con ZANU (65 € por paciente) hasta 817.494 € con VEN+OBI (476 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 705.232 € (411 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 291,8% (»»» Tabla 63):

»»» **Tabla 63.** Coste de la incidencia de la trombocitopenia de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	112.261 €	N/A	65 €	N/A	N/A
IBRU	114.852 €	2.591 €	67 €	2 €	2,3%
ACALA	172.710 €	60.448 €	101 €	35 €	52,7%
IBRU+VEN	328.149 €	215.887 €	191 €	126 €	142,7%
VEN+OBI	817.494 €	705.232 €	476 €	411 €	291,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** Acala (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Hemorragia mayor

En el escenario base, la incidencia de hemorragia mayor de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 42.967 € con VEN+OBI (25 € por paciente) hasta 257.193 € con IBRU (150 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 214.226 € (125 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a VEN+OBI supondrían un incremento porcentual acumulado de 283,6% (»»» Tabla 64):

»»» **Tabla 64.** Coste de la incidencia de la hemorragia mayor de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	42.967 €	N/A	25 €	N/A	N/A
IBRU+VEN	54.593 €	11.626 €	32 €	7 €	27,1%
ACALA	169.048 €	126.081 €	98 €	73 €	236,7%
ZANU	199.646 €	156.679 €	116 €	91 €	254,8%
IBRU	257.193 €	214.226 €	150 €	125 €	283,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Neumonía

En el escenario base, la incidencia de neumonía de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 109.635 € con IBRU+VEN (64 € por paciente) hasta 687.504 € con IBRU (400 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 577.869 € (337 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a IBRU+VEN supondrían un incremento porcentual acumulado de 246,4% (»»» Tabla 65):

»»» **Tabla 65.** Coste de la incidencia de la neumonía de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
IBRU+VEN	109.635 €	N/A	64 €	N/A	N/A
ZANU	205.929 €	96.294 €	120 €	56 €	87,8%
ACALA	348.049 €	238.414 €	203 €	139 €	156,8%
VEN+OBI	382.854 €	273.218 €	223 €	159 €	166,8%
IBRU	687.504 €	577.869 €	400 €	337 €	246,4%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Cefalea

En el escenario base, la incidencia de cefalea de grados 1-2 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 181.660 € con ZANU (106 € por paciente) hasta 670.427 € con ACALA (390 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 488.767 € (285 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 212,6% (»»» Tabla 66):

»»» **Tabla 66.** Coste de la incidencia de la cefalea de grados 1-2 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	181.660 €	N/A	106 €	N/A	N/A
IBRU	186.971 €	5.311 €	109 €	3 €	2,9%
VEN+OBI	191.408 €	9.748 €	111 €	6 €	5,3%
IBRU+VEN	236.158 €	54.498 €	138 €	32 €	28,7%
ACALA	670.427 €	488.767 €	390 €	285 €	212,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

En el escenario base, la incidencia de cefalea de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 17.939 € con VEN+OBI (10 € por paciente) hasta 94.889 € con IBRU+VEN (55 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 76.949 € (45 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a VEN+OBI supondrían un incremento porcentual acumulado de 226,0% (»»» Tabla 67):

»»» **Tabla 67.** Coste de la incidencia de la cefalea de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	17.939 €	N/A	10 €	N/A	N/A
ZANU	37.118 €	19.178 €	22 €	11 €	106,9%
ACALA	41.835 €	23.895 €	24 €	14 €	119,6%
IBRU	75.873 €	57.934 €	44 €	34 €	201,0%
IBRU+VEN	94.889 €	76.949 €	55 €	45 €	226,0%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Náuseas y vómitos

En el escenario base, la incidencia de náuseas y vómitos de grados 1-2 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 388.078 € con ZANU (226 € por paciente) hasta 1.094.498 € con IBRU+VEN (637 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 706.421 € (411 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 119,5% (»»» Tabla 68):

»»» **Tabla 68.** Coste de la incidencia de la náuseas y vómitos de grados 1-2 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	388.078 €	N/A	226 €	N/A	N/A
VEN+OBI	525.015 €	136.937 €	306 €	80 €	35,3%
ACALA	695.550 €	307.472 €	405 €	179 €	67,8%
IBRU	803.540 €	415.462 €	468 €	242 €	83,3%
IBRU+VEN	1.094.498 €	706.421 €	637 €	411 €	119,5%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

En el escenario base, la incidencia de náuseas y vómitos de grados 3-5 en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 0 € con ZANU (0 € por paciente) hasta 185.437 € con IBRU (108 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 185.437 € (108 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 531,8% (»»» Tabla 69):

»»» **Tabla 69.** Coste de la incidencia de la náuseas y vómitos de grados 3-5 a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	0 €	N/A	0 €	N/A	N/A
VEN+OBI	0 €	0 €	0 €	0 €	N/A
ACALA	27.885 €	27.885 €	16 €	16 €	N/A
IBRU+VEN	174.416 €	174.416 €	102 €	102 €	525,5%
IBRU	185.437 €	185.437 €	108 €	108 €	531,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Síndrome de lisis tumoral

En el escenario base, la incidencia de síndrome de lisis tumoral de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 0 € con ZANU (0 € por paciente) hasta 143.583 € con VEN+OBI (84 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 143.583 € (84 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 88,7% (»»» Tabla 70):

»»» **Tabla 70.** Coste de la incidencia del síndrome de lisis tumoral de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	0 €	N/A	0 €	N/A	N/A
IBRU+VEN	0 €	0 €	0 €	0 €	N/A
ACALA	0 €	0 €	0 €	0 €	N/A
IBRU	76.099 €	76.099 €	44 €	44 €	N/A
VEN+OBI	143.583 €	143.583 €	84 €	84 €	88,7%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Fibrilación auricular

En el escenario base, la incidencia de fibrilación auricular de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 160.675 € con VEN+OBI (94 € por paciente) hasta 925.168 € con IBRU (539 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 764.493 € (445 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a VEN+OBI supondrían un incremento porcentual acumulado de 231,5% (»»» Tabla 71):

»»» **Tabla 71.** Coste de la incidencia de fibrilación auricular de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	160.675 €	N/A	94 €	N/A	N/A
ZANU	320.760 €	160.085 €	187 €	93 €	99,6%
ACALA	414.433 €	253.759 €	241 €	148 €	128,8%
IBRU+VEN	528.048 €	367.373 €	308 €	214 €	156,3%
IBRU	925.168 €	764.493 €	539 €	445 €	231,5%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Otras neoplasias malignas

En el escenario base, la incidencia de otras neoplasias malignas de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 2.543.489 € con IBRU+VEN (1.481 € por paciente) hasta 10.874.200 € con VEN+OBI (6.333 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 8.330.711 € (4.852 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a IBRU+VEN supondrían un incremento porcentual acumulado de 196,4% (»»» Tabla 72):

»»» **Tabla 72.** Coste de la incidencia de otras neoplasias malignas de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
IBRU+VEN	2.543.489 €	N/A	1.481 €	N/A	N/A
IBRU	4.427.246 €	1.883.758 €	2.578 €	1.097 €	74,1%
ACALA	5.208.339 €	2.664.850 €	3.033 €	1.552 €	91,7%
ZANU	5.418.142 €	2.874.653 €	3.156 €	1.674 €	95,7%
VEN+OBI	10.874.200 €	8.330.711 €	6.333 €	4.852 €	196,4%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Diarrea

En el escenario base, la incidencia de diarrea de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado un coste desde 708.471 € con ZANU (413 € por paciente) hasta 2.172.723 € con IBRU+VEN (1.265 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 1.464.252 € (853 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 134,4% (»»» Tabla 73):

»»» **Tabla 73.** Coste de la incidencia de diarrea de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	708.471 €	N/A	413 €	N/A	N/A
VEN+OBI	1.104.753 €	396.283 €	643 €	231 €	55,9%
ACALA	1.631.978 €	923.508 €	950 €	538 €	103,7%
IBRU	1.905.753 €	1.197.282 €	1.110 €	697 €	120,4%
IBRU+VEN	2.172.723 €	1.464.252 €	1.265 €	853 €	134,4%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Artralgia

En el escenario base, la incidencia de artralgia de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado costes sanitarios desde 259.515 € con VEN+OBI (151 € por paciente) hasta 904.006 € con ACALA (527 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 644.491 € (375 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a VEN+OBI supondrían un incremento porcentual acumulado de 189,6% (»»» Tabla 74):

»»» **Tabla 74.** Costes sanitarios de la incidencia de artralgia de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	CDS total	Diferencia acumulada total	CDS por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	259.515 €	N/A	151 €	N/A	N/A
ZANU	666.833 €	407.318 €	388 €	237 €	157,0%
IBRU+VEN	767.087 €	507.572 €	447 €	296 €	172,0%
IBRU	891.148 €	631.633 €	519 €	368 €	188,2%
ACALA	904.006 €	644.491 €	527 €	375 €	189,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más CDS. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos CDS (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más CDS (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), CDS (costes directos sanitarios), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

En el escenario base, la incidencia de artralgia de todos los grados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado costes intangibles desde 499.778 € con VEN+OBI (291 € por paciente) hasta 1.740.947 € con ACALA (1.014 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 1.241.170 € (723 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a VEN+OBI supondrían un incremento porcentual acumulado de 189,6% (»»» Tabla 75):

»»» **Tabla 75.** Costes intangibles de la incidencia de artralgia de todos los grados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	499.778 €	N/A	291 €	N/A	N/A
ZANU	1.284.197 €	784.419 €	748 €	457 €	157,0%
IBRU+VEN	1.477.268 €	977.490 €	860 €	569 €	172,0%
IBRU	1.716.185 €	1.216.408 €	1.000 €	708 €	188,2%
ACALA	1.740.947 €	1.241.170 €	1.014 €	723 €	189,6%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Impacto total asociado a los eventos adversos

En el escenario base, la incidencia de cualquiera de estos EA en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubiera generado costes desde 10.020.331 € con ZANU (5.836 € por paciente) hasta 17.101.235 € con VEN+OBI (9.960 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 7.080.904 € (4.124 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 58,7% (»»» Tabla 76):

»»» **Tabla 76.** Costes de la incidencia de todos los eventos adversos a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	10.020.331 €	N/A	5.836 €	N/A	N/A
IBRU+VEN	10.719.388 €	699.057 €	6.243 €	407 €	7,0%
ACALA	12.851.748 €	2.831.417 €	7.485 €	1.649 €	26,9%
IBRU	13.412.018 €	3.391.687 €	7.811 €	1.975 €	31,2%
VEN+OBI	17.101.235 €	7.080.904 €	9.960 €	4.124 €	58,7%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.1.4. Impacto económico negativo total

En el escenario base, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, hubieran tenido un impacto económico negativo desde 30.371.161 € con ZANU (17.689 € por paciente) hasta 41.741.106 € con VEN+OBI (24.310 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 11.369.944 € (6.622 € por paciente). Es decir, las alternativas terapéuticas a ZANU supondrían un incremento porcentual acumulado de 33,2% (»»» Tabla 77):

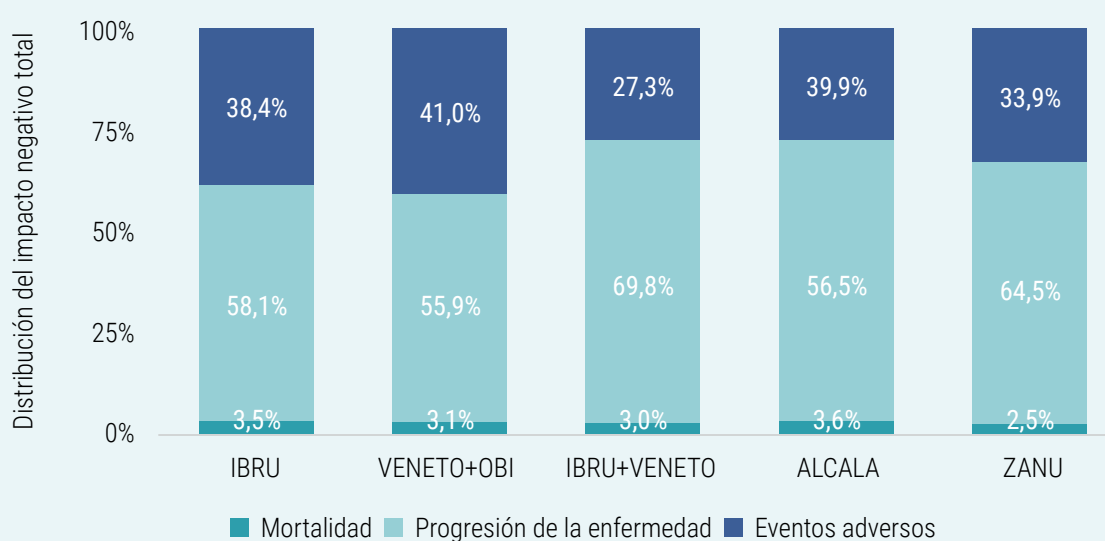
»»» **Tabla 77.** Impacto económico negativo total a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Coste total	Diferencia acumulada total	Coste por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
ZANU	30.371.161 €	N/A	17.689 €	N/A	N/A
ACALA	32.220.309 €	1.849.148 €	18.765 €	1.077 €	6,1%
IBRU	34.910.810 €	4.539.648 €	20.332 €	2.644 €	14,4%
IBRU+VEN	39.293.940 €	8.922.778 €	22.885 €	5.197 €	27,0%
VEN+OBI	41.741.106 €	11.369.944 €	24.310 €	6.622 €	33,2%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menos a más coste. La fila sombreada en verde indica la alternativa terapéutica con menos coste (menor impacto negativo). La fila sombreada en naranja indica la alternativa terapéutica con más coste (mayor impacto negativo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

La mayor parte del impacto negativo total sería atribuible al impacto de la progresión de la enfermedad, que supone entre el 55,9% (VEN+OBI) y el 69,8% (IBRU+VEN) del impacto negativo total, seguido de la incidencia de EA, que supone entre el 27,3% (IBRU + VEN) y el 41,0% (VEN+OBI) del impacto negativo total, y de las pérdidas de productividad por mortalidad prematura en menores de 65 años, que supone entre el 2,5% (ZANU) y el 3,6% (ACALA) del impacto negativo total (»»» Figura 2).

»»» **Figura 2.** Distribución del impacto económico negativo total a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.



Abreviaturas: ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.2. VALOR SOCIAL: IMPACTO ECONÓMICO POSITIVO

4.2.1. Calidad de vida relacionada con la salud

Años de vida ajustados por calidad ganados

En el escenario base, la monetización del número de AVAC ganados en los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023, se estimó desde 130.113.791 € con VEN+OBI (75.780 € por paciente) hasta 151.042.296 € con ZANU (87.969 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 20.928.505 € (12.189 € por paciente). Es decir, la monetización del número de AVAC ganados con ZANU supondría un incremento porcentual acumulado del 15,7% respecto a las demás alternativas terapéuticas (»»» Tabla 78):

»»» **Tabla 78.** Monetización del número de AVAC ganados a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Monetización de AVAC ganados	Diferencia acumulada total	Monetización de AVAC por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	130.113.791 €	N/A	75.780 €	N/A	N/A
IBRU	132.113.089 €	1.999.297 €	76.944 €	1.164 €	1,5%
ACALA	148.984.661 €	18.870.870 €	86.770 €	10.991 €	14,3%
IBRU+VEN	150.636.329 €	20.522.538 €	87.732 €	11.953 €	15,4%
ZANU	151.042.296 €	20.928.505 €	87.969 €	12.189 €	15,7%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menor a mayor monetización del número de AVAC ganados. La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con la menor monetización del número de AVAC ganados (menor impacto positivo). La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con la mayor monetización del número de AVAC ganados (mayor impacto positivo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.3. VALOR SOCIAL TOTAL

Teniendo en cuenta tanto los impactos negativos como los positivos, en el escenario base, el abordaje de los pacientes con LLC en España candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas, tendría un valor social total que podría oscilar entre los 88.372.686 € con VEN+OBI (51.469 € por paciente) y los 120.671.135 € con ZANU (70.280 € por paciente), suponiendo una diferencia máxima entre alternativas de 32.298.449 € (18.811 € por paciente). Es decir, el valor social de ZANU sería un 32,8% superior a la alternativa que menor valor social generaría (VEN+OBI) (»»» Tabla 79):

»»» **Tabla 79.** Valor social total a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Escenario base.

Tratamiento ^a	Valor social total	Diferencia acumulada total	Valor social por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	88.372.686 €	N/A	51.469 €	N/A	N/A
IBRU	97.202.279 €	8.829.593 €	56.612 €	5.142 €	10,0%
IBRU+VEN	111.342.390 €	22.969.704 €	64.847 €	13.378 €	24,5%
ACALA	116.764.352 €	28.391.667 €	68.005 €	16.536 €	29,4%
ZANU	120.671.135 €	32.298.449 €	70.280 €	18.811 €	32,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menor a mayor valor social. La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con el menor valor social (menor impacto positivo). La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con el mayor valor social (mayor impacto positivo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.4. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

Según los resultados del análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta tanto los impactos negativos como los positivos:

4.4.1. Peor escenario

En el peor escenario, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023 hubieran tenido un valor social total desde 25.928.119 € con IBRU+VEN (15.101 € por paciente) hasta 43.033.843 € con ZANU (25.063 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 17.105.725 € (9.963 € por paciente). Es decir, el valor social de ZANU supondría un incremento porcentual acumulado del 56,8% respecto a las demás alternativas terapéuticas (»»» Tabla 80):

»»» **Tabla 80. Valor social total a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Peor escenario.**

Tratamiento ^a	Valor social total	Diferencia acumulada total	Valor social por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
IBRU+VEN	25.928.119 €	N/A	15.101 €	N/A	N/A
IBRU	27.767.412 €	1.839.293 €	16.172 €	1.071 €	7,1%
VEN+OBI	28.836.447 €	2.908.328 €	16.795 €	1.694 €	10,9%
ACALA	39.423.866 €	13.495.747 €	22.961 €	7.860 €	47,7%
ZANU	43.033.843 €	17.105.725 €	25.063 €	9.963 €	56,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menor a mayor valor social. La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con el menor valor social (menor impacto positivo). La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con el mayor valor social (mayor impacto positivo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

4.4.2. Mejor escenario

En el mejor escenario, los pacientes con LLC en España que fueron candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023 hubieran tenido un valor social total desde 185.198.806 € con VEN+OBI (107.862 € por paciente) hasta 216.018.234 € con ZANU (125.811 € por paciente), generando una diferencia acumulada máxima de 30.819.428 € (17.950 € por paciente). Es decir, el valor social de ZANU supondría un incremento porcentual acumulado del 15,8% respecto a las demás alternativas terapéuticas (»»» Tabla 81):

»»» **Tabla 81.** Valor social total a lo largo de 5 años desde el inicio del tratamiento en los pacientes con LLC en España que serían candidatos al tratamiento en primera línea con alguna de las alternativas terapéuticas en 2023. Mejor escenario.

Tratamiento ^a	Valor social total	Diferencia acumulada total	Valor social por paciente	Diferencia acumulada por paciente	Incremento porcentual acumulado
VEN+OBI	185.198.806 €	N/A	107.862 €	N/A	N/A
IBRU	191.341.246 €	6.142.440 €	111.439 €	3.577 €	3,3%
ACALA	192.901.479 €	7.702.673 €	112.348 €	4.486 €	4,1%
IBRU+VEN	208.424.540 €	23.225.734 €	121.389 €	13.527 €	12,2%
ZANU	216.018.234 €	30.819.428 €	125.811 €	17.950 €	15,8%

Notas: ^aLos resultados se muestran según alternativa terapéutica en orden de menor a mayor valor social. La fila sombreada en **naranja** indica la alternativa terapéutica con el menor valor social (menor impacto positivo). La fila sombreada en **verde** indica la alternativa terapéutica con el mayor valor social (mayor impacto positivo). **Abreviaturas:** ACALA (acalabrutinib), IBRU (ibrutinib), N/A (no aplica), OBI (obinutuzumab), VENETO (venetoclax), ZANU (zanubrutinib).

Este estudio es el primero en comparar el impacto económico neto de los diferentes tratamientos de primera línea que conforman el nuevo abordaje de la LLC, desde una perspectiva social, a partir de las diferencias en eficacia, seguridad y calidad de vida.

El valor social a 5 años, resultado de la suma de impactos negativos e impactos positivos, del nuevo abordaje de la LLC para el total de pacientes candidatos al tratamiento en primera línea con cada una de las alternativas terapéuticas recomendadas por el GELLC en 2024, se estima en 120,67 millones € si se trata con ZANU, seguido de ACALA (116,76 millones €), IBRU+VENETO (111,34 millones €), IBRU (97,20 millones €) y VEN+OBI (88,37 millones €). Es decir, si el total de pacientes con LLC candidatos al tratamiento en primera línea fueran tratados con ZANU, el valor social se podría incrementar hasta en un 32,8% (en comparación con la opción que menos valor social generaría: VEN+OBI).

Este incremento se podría atribuir a un mayor número de AVAC ganados, siendo hasta un 15,7% superior con ZANU (en comparación con VEN+OBI), pero, sobre todo, al menor impacto económico negativo (derivado de una menor mortalidad prematura y un menor impacto de EA), pudiendo suponer una reducción de hasta un 33,2% con ZANU (en comparación con VEN+OBI).

Los estudios de evaluación económica publicados en la literatura científica reciente son, en su mayoría, estudios que aplican modelos con perspectiva del sistema sanitario^[66]. En España, un estudio de minimización de costes con perspectiva del Sistema Nacional de Salud señaló que la introducción de las terapias orales dirigidas de duración continua (como son el ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib) mejoraban la eficacia del tratamiento a expensas de un mayor coste, y observó que los tratamientos finitos basados en combinaciones con venetoclax reducían la carga económica sanitaria en un 12,1%^[4]. Asimismo, en Canadá, la introducción de las terapias orales dirigidas de tipo finito en primera línea de tratamiento de la LLC supusieron una reducción del coste sanitario del 7,1%^[67].

No obstante, el impacto económico de las alternativas terapéuticas que componen el nuevo abordaje de la LLC en primera línea podría variar considerablemente si se amplía la perspectiva del modelo más allá de los costes sanitarios. Así, este estudio estimó el valor social, multidimensional, de los tratamientos, y observó que las terapias dirigidas de duración continua (especialmente con acalabrutinib y zanubrutinib, de segunda generación) tenían un mayor valor social asociado a una mayor calidad de vida y un menor impacto económico negativo (a pesar de tener un mayor coste directo sanitario según los estudios publicados en la literatura científica^[4,67]).

Este estudio pone de relevancia la importancia del valor social de los medicamentos, facilitando la toma de decisiones desde una perspectiva integral que cuantifica tanto el impacto de los tratamientos sobre el sistema sanitario, como el impacto sobre los pacientes y la sociedad en general. Así, el modelo de valor social de este estudio incluye impactos negativos como los años de vida y de productividad perdidos por mortalidad prematura, el impacto psicológico asociado a la progresión de la enfermedad, el impacto sanitario de la incidencia de los EA durante el tratamiento, el impacto de EA como la artralgia en la funcionalidad del paciente, especialmente relevante por la avanzada edad de los pacientes con LLC, y además, el impacto positivo gracias a los AVAC ganados con cada tratamiento.

Este estudio tiene una serie de limitaciones asociadas al modelo de valor social, principalmente debido a la ausencia o dificultad para encontrar datos comparables entre las 5 alternativas terapéuticas en la literatura científica. En consecuencia, 1) no se han podido cuantificar aspectos tan importantes como la necesidad de cuidados formales e informales, el impacto subjetivo e intangible en la vida de los pacientes y sus familiares, la toxicidad financiera, etc.; 2) por razones metodológicas derivadas de la comparación de 5 alternativas terapéuticas, algunos estudios de relevancia no se han incluido; 3) por el desconocimiento de la duración de algunos EA

como las cefaleas, no se pudo estimar, por ejemplo, el impacto de estas en la productividad de los pacientes; 4) únicamente se consideraron la hipertensión y la fibrilación articular como EA cardiovasculares por ser de alta prevalencia, mientras que otros no se pudieron cuantificar por la dificultad de aplicar asunciones en EA de baja prevalencia.

Respecto a la toxicidad financiera, entendida como la angustia financiera subjetiva resultante de los costes que tienen que afrontar los pacientes en el proceso de enfermedad, esta puede conllevar resultados en salud desfavorables^[68]. Hallek et al., (2023) señalan que incluso las consideraciones económicas deben ser tratadas con el paciente^[8]. En este sentido, se ha observado que el 45% de la carga del cáncer hematológico es asumida por las familias de los pacientes (p. ej., asociado a cuidados formales e informales, y gastos de bolsillo en farmacia, parafarmacia, transporte, alojamiento, dietas, equipamiento y obras, entre otros), mientras que el 55% restante lo asume el Sistema Nacional de Salud^[69]. Por tanto, este es un aspecto más a cuantificar en los estudios para poder hacer una estimación más completa del valor social de los medicamentos.

Habiendo ampliado la perspectiva de análisis y sujeto a interpretación de los resultados de acuerdo con las limitaciones expuestas, este estudio ha estimado que, de todas las alternativas terapéuticas para el tratamiento de la LLC en primera línea, los iBTK de segunda generación, esto es, zanubrutinib y acalabrutinib, generan un mayor valor social con respecto al resto de alternativas.

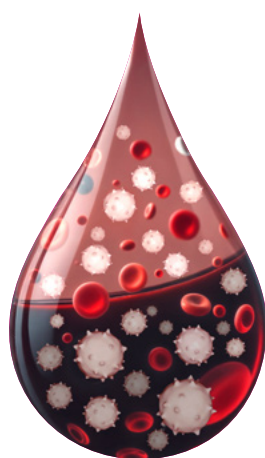
Como conclusión, el valor social debe considerarse en la toma de decisiones tanto en la práctica clínica como en el desarrollo de políticas sanitarias que faciliten el acceso a estos medicamentos.

1. Yin S, Zheng X, Zhang W, Zhao H, Zhang R, Li W, et al. Efficacy and safety of new-generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol* 2023;
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745–60.
3. Pla C, Solans M, Ameijide A, Sanvisens A, Carulla M, Rojas MD, et al. Incidence and survival of lymphoid neoplasms in Spain, 2002-2013: A population-based study from the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Front Oncol* [Internet] 2022 [cited 2023 Nov 2];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1046307>
4. Montañés B, Casado G, Medina Á, Nieto P, Ramírez-Payer Á, Montañés B, et al. 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.
5. Molica S. Redefining efficacy and safety endpoints for chronic lymphocytic leukemia in the era of targeted therapy. *Expert Rev Hematol* 2023;16(11):803–6.
6. Galitzia A, Maccaferri M, Mauro FR, Murru R, Marasca R. Chronic Lymphocytic Leukemia: Management of Adverse Events in the Era of Targeted Agents. *Cancers* 2024;16(11):1996.
7. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica - GELLC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma linfocítico de células pequeñas. 2024;
8. Hallek M. First line therapy of CLL. *Hematol Oncol* 2023;41 Suppl 1:129–35.
9. Shemilt I, James T, Marcello M. A web-based tool for adjusting costs to a specific target currency and price year. *Evid Policy* 2010;6(1):51–9.
10. Instituto Nacional de Estadística. Índices nacionales: general y de grupos ECOICOP [Internet]. INE2022 [cited 2022 Sep 16];Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=22553&L=0>
11. Mato AR, Roeker LE, Allan JN, Pagel JM, Brander DM, Hill BT, et al. Outcomes of front-line ibrutinib treated CLL patients excluded from landmark clinical trial. *Am J Hematol* 2018;93(11):1394–401.
12. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica* 2018;103(9):1502–10.
13. Woyach JA, Barr PM, Kipps TJ, Barrientos JC, Ahn IE, Ghia P, et al. Characteristics and Clinical Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Receiving Ibrutinib for ≥5 Years in the RESONATE-2 Study. *Cancers* 2023;15(2):507.
14. Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34(3):787–98.
15. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1188–200.
16. Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, et al. High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2020;135(11):866–70.
17. Al-Sawaf O, Gentile B, Devine J, Zhang C, Sail K, Tandon M, et al. Health-related quality of life with fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: Results from the randomized, phase 3 CLL14 trial. *Am J Hematol* 2021;96(9):1112–9.
18. Al-Sawaf O, Zhang C, Jin HY, Robrecht S, Choi Y, Balasubramanian S, et al. Transcriptomic profiles and 5-year results from the randomized CLL14 study of venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* 2023;14(1):2147.
19. Kater AP, Owen C, Moreno C, Follows G, Munir T, Levin MD, et al. Fixed-Duration Ibrutinib-Venetoclax in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities. *NEJM Evid* 2022;1(7):EVIDoa2200006.
20. Moreno C, Munir T, Owen C, Follows G, Hernandez Rivas JA, Benjamini O, et al. First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): 55-Month Follow-up from the Glow Study. *Blood* 2023;142:634.

21. Ghia P, Wierda WG, Barr PM, Kipps TJ, Siddiqi T, Allan JN, et al. Relapse after First-Line Fixed Duration Ibrutinib + Venetoclax: High Response Rates to Ibrutinib Retreatment and Absence of BTK Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with up to 5 Years of Follow-up in the Phase 2 Captivate Study. *Blood* 2023;142:633.
22. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs R, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 2022;139(22):3278–89.
23. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2020;395(10232):1278–91.
24. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Efficacy and safety in a 4-year follow-up of the ELEVATE-TN study comparing acalabrutinib with or without obinutuzumab versus obinutuzumab plus chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2022;36(4):1171–5.
25. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Patel K, Flinn IW, et al. Acalabrutinib ± Obinutuzumab Vs Obinutuzumab + Chlorambucil in Treatment-Naïve Chronic Lymphocytic Leukemia: 6-Year Follow-up of Elevate-TN. *Blood* 2023;142:636.
26. Tam CS, Robak T, Ghia P, Kahl BS, Walker P, Janowski W, et al. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve chronic lymphocytic leukemia and 17p deletion. *Haematologica* 2020;106(9):2354–63.
27. Tam CS, Brown JR, Kahl BS, Ghia P, Giannopoulos K, Jurczak W, et al. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in untreated chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (SEQUOIA): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(8):1031–43.
28. Munir T, Shadman M, Robak T, R. Brown J, Kahl B, Ghia P, et al. Zanubrutinib (ZANU) vs bendamustine + rituximab (BR) in patients (Pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): extended follow-up of the sequoia study. *HemaSphere* 2023;7(S3):e15364af.
29. Ramakrishnan V, Xu L, Paik JC, Marimpetri C, Shen E, Dong X, et al. Broad Superiority of Zanubrutinib (Zanu) Over Bendamustine + Rituximab (BR) Across Multiple High-Risk Factors: Biomarker Subgroup Analysis in the Phase 3 SEQUOIA Study in Patients With Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) without del(17p). *Blood* 2023;142(Supplement 1):1902.
30. CatSalut. Ibrutinib per al tractament de la leucèmia limfocítica crònica. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. [Internet]. 2019;Available from: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/4131>
31. Instituto Nacional de Estadística. Población por sexo, edad (año a año) y nacionalidad (española/extranjera) [Internet]. INE2023 [cited 2024 Mar 13];Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=61402>
32. Elsevier. Embase [Internet]. Embase2024 [cited 2024 Oct 14];Available from: <https://www.embase.com>
33. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information. ClinicalTrials.gov [Internet]. ClinicalTrials.gov2024 [cited 2024 Oct 14];Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
34. American Society of Hematology. Publications [Internet]. Am. Soc. Hematol.2024 [cited 2024 Oct 14];Available from: <https://www.hematology.org/publications>
35. Lexchin J, Graham J, Herder M, Jefferson T, Lemmens T. Regulators, Pivotal Clinical Trials, and Drug Regulation in the Age of COVID-19. *Int J Health Serv* 2021;51(1):5–13.
36. Rohatgi (Automeris LLC) A. WebPlotDigitizer [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 24];Available from: <https://automeris.io>
37. Ministerio de Sanidad. Mortalidad por causa de muerte. Número de defunciones por Leucemia Linfocítica Crónica en pacientes <65 años en 2022 en España. [Internet]. pEstadístico2024 [cited 2024 Jun 4];Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/mortalidad-por-causa-de-muerte/causas-cie/defunciones-a-partir-de-1999-cie-10>
38. Asunción - Proyecto Valor Social LLC. Estudio de Evaluación del impacto social del nuevo abordaje de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC). 2024.

39. Janssen Research & Development. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-line Treatment of Subjects With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL). [Internet]. ClinicalTrials.gov2024 [cited 2024 Jan 1];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03462719>
40. Ortega-Ortega M, Hanly P, Pearce A, Soerjomataram I, Sharp L. Paid and unpaid productivity losses due to premature mortality from cancer in Europe in 2018. *Int J Cancer* 2022;150(4):580–93.
41. Reyes C, Engel-Nitz NM, DaCosta Byfield S, Ravelo A, Ogale S, Bancroft T, et al. Cost of Disease Progression in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, and Non-Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist* 2019;24(9):1219–28.
42. Wang S, Lafeuille MH, Lefebvre P, Romdhani H, Emond B, Senbetta M. Economic burden of treatment failure in chronic lymphocytic leukemia patients. *Curr Med Res Opin* 2018;34(6):1135–42.
43. Merino M, Ivanova Y, Maravilla-Herrera P, Barragán B, Sierra J, Peñuelas-Saiz Á, et al. Optimising the management of patients with multiple myeloma in Spain: A measurement of the social return on investment. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2022;31(6):e13706.
44. Pharmacyclics. Phase 2 Study of the Combination of Ibrutinib Plus Venetoclax in Subjects With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma [Internet]. ClinicalTrials.gov2024 [cited 2024 Jan 1];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910583>
45. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik AP, Kamdar MK, Munir T, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Five-year follow-up of ELEVATE-TN. *J Clin Oncol* [Internet] 2022 [cited 2024 Apr 9];Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.7539
46. Villa G, Hernández-Pastor LJ. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC Cancer* 2013;13:399.
47. Pharmacyclics. Randomized, Multicenter, Open-label, Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years or Older With Treatment-naïve Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma [Internet]. ClinicalTrials.gov2017 [cited 2024 Jan 1];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01722487>
48. Sistema Nacional de Salud. Sistema de Información de Atención Especializada (SIAE). Costes Hospitalarios - Contabilidad Analítica. Resultados Estadísticos Anuales. Año 2022. Costes ambulatorios [Internet]. Minist. Sanid.2024 [cited 2024 Jun 14];Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>
49. Sistema Nacional de Salud. Sistema de Información de Atención Especializada (SIAE). Costes Hospitalarios - Contabilidad Analítica. Resultados Estadísticos Anuales. Año 2022. Coste de hospitalización. [Internet]. Minist. Sanid.2024 [cited 2024 Jun 14];Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm>
50. BeiGene. An International, Phase 3, Open-Label, Randomized Study of BGB-3111 Compared With Bendamustine Plus Rituximab in Patients With Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL) [Internet]. ClinicalTrials.gov2023 [cited 2024 Jan 1];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03336333>
51. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Imbruvica 140 mg cápsulas duras.
52. Acerta Pharma BV. A Randomized, Multicenter, Open-Label, 3 Arm Phase 3 Study of Obinutuzumab in Combination With Chlorambucil, Acalabrutinib (ACP-196) in Combination With Obinutuzumab, and Acalabrutinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated CLL [Internet]. ClinicalTrials.gov2024 [cited 2024 Jan 1];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02475681>
53. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Coste medio APR. Diagnóstico principal CIE-10 E88.3 Síndrome de lisis tumoral. [Internet]. pEstadístico2022 [cited 2024 Jun 18];Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/diagnosticos-principales/diagnosticos-principales>

54. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Coste medio APR. Diagnóstico principal CIE-10 I48 Fibrilación y flutter auricular. [Internet]. pEstadístico2022 [cited 2024 Jul 18];Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/diagnosticos-principales/diagnosticos-principales>
55. Hoffmann-La Roche. A Prospective, Open-Label, Multicenter Randomized Phase III Trial to Compare The Efficacy and Safety of A Combined Regimen of Obinutuzumab and Venetoclax Versus Obinutuzumab and Chlorambucil in Previously Untreated Patients With CLL and Coexisting Medical Conditions [Internet]. ClinicalTrials.gov2024 [cited 2024 Jan 1];Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02242942>
56. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Coste medio APR. Diagnóstico principal CIE-10 R19.7 Diarrea, no especificada. [Internet]. pEstadístico2022 [cited 2024 Jun 18];Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/diagnosticos-principales/diagnosticos-principales>
57. Ministerio de Sanidad. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD. Coste medio APR. Diagnóstico principal CIE-10 M25 Otros trastornos de articulación, no clasificados bajo otro concepto. [Internet]. pEstadístico2022 [cited 2024 Jul 18];Available from: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/publicoSNS/C/rae-cmbd/rae-cmbd/diagnosticos-principales/diagnosticos-principales>
58. Ministerio de Trabajo y Economía Social. Real Decreto 99/2023, de 14 de febrero, por el que se fija el salario mínimo interprofesional para 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2023/BOE-A-2023-3982-consolidado.pdf>
59. Chatterjee A, Shapouri S, Manzoor BS, Ravelo A, Sail K, Qendri V, et al. Cost-effectiveness of a 12-month fixed-duration venetoclax treatment in combination with obinutuzumab in first-line, unfit chronic lymphocytic leukemia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2021;27(11):1532–44.
60. Chatterjee A, van de Wetering G, Goeree R, Owen C, Desbois AM, Barakat S, et al. A Probabilistic Cost-Effectiveness Analysis of Venetoclax and Obinutuzumab as a First-Line Therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *PharmacoEconomics - Open* 2023;7(2):199–216.
61. Slot M, Niemann CU, Ehlers LH, Rotbain EC. Cost-effectiveness of targeted treatment vs chemoimmunotherapy in treatment-naïve unfit CLL without TP53 aberrations. *Blood Adv* 2023;7(15):4186–96.
62. BeiGene. Data on file. 2023;
63. Alrawashdh N, McBride A, Erstad B, Sweasy J, Persky DO, Abraham I. Cost-Effectiveness and Economic Burden Analyses on All First-Line Treatments of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2022;25(10):1685–95.
64. Do N, Thielen FW. Cost-Effectiveness of Venetoclax Plus Obinutuzumab Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Adult Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: An Extended Societal View. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2023;26(4):477–86.
65. Sacristán JA, Oliva J, Campillo-Artero C, Puig-Junoy J, Pinto-Prades JL, Dilla T, et al. ¿Qué es una intervención sanitaria eficiente en España en 2020? *Gac Sanit* 2020;34(2):189–93.
66. Gao L, Nguyen D, Lee P. A systematic review of economic evaluations for the pharmaceutical treatment of chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia. *Expert Rev Hematol* 2022;15(9):833–47.
67. Lachaine J, Guinan K, Aw A, Banerji V, Fleury I, Owen C. Impact of Fixed-Duration Oral Targeted Therapies on the Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in Canada. *Curr Oncol Tor Ont* 2023;30(5):4483–98.
68. Navas Huerga R. La toxicidad financiera del cáncer, un efecto adverso silenciado en los sistemas sanitarios públicos. *Metas Enferm* [Internet] 2023 [cited 2024 Oct 18];26. Available from: <https://enfermeria21.com/pagedoi.php?pid=MetasEnf.2023.26.1003082055&idarticulo=82055&idpublicacion=3>
69. Oliver Wyman. El Impacto Económico Y Social Del Cáncer En España [Internet]. AECC Asociación Española Contra el Cáncer; 2020 [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.oliverwyman.es/es/media-center/2020/feb/el-impacto-economico-y-social-del-cancer-en-espana.html>



Proyecto realizado por:



Con la financiación de:



Con el aval social de:

