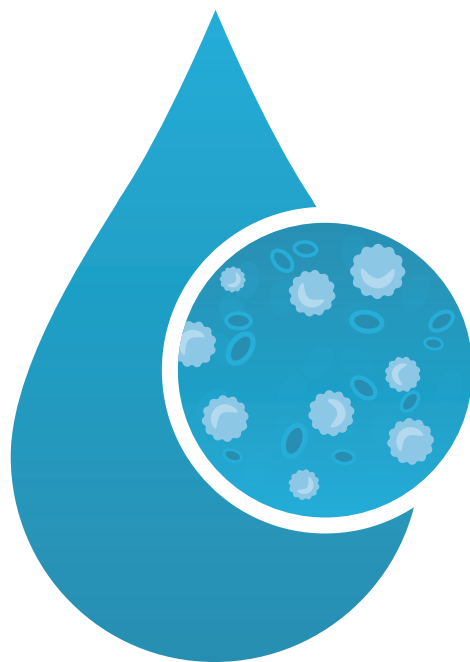


VOL 17 / ANNO 2022 / PAG 107-120

# CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi di costo-terapia nel trattamento in prima e seconda  
linea della leucemia linfatica cronica



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu)

#### Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

#### Associate Editors

Davide Croce  
Luca Degli Esposti  
Francesco S. Mennini

#### Project Assistant

M. Chiara Valentino

#### Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

**Progetto grafico e impaginazione:** newattitude comunicazione



[www.savestudi.it](http://www.savestudi.it)

© S.A.V.E. S.r.l. 2022

Volume n. 17 / 2022 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

**ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - [www.clinicoeconomics.info](http://www.clinicoeconomics.info)**

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

**Nota dell'Editore:** nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

# Analisi di costo-terapia nel trattamento in prima e seconda linea della leucemia linfatica cronica

G.M. Rigolin<sup>1</sup> | A. Cuneo<sup>1</sup> | G. Pompilio<sup>2</sup> | D. Integlia<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sezione di Ematologia e Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Arcispedale S. Anna, Università di Ferrara, Ferrara, Italia

<sup>2</sup> Integrated Solution of Health Economics and Organizations (ISHEO), Roma, Italia

Corresponding author:

**Giuseppe Pompilio.** E-mail: g.pompilio@isheo.com

Shortened title:

Costo-terapia della leucemia linfatica cronica

## ABSTRACT ENG

### BACKGROUND

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a malignant condition characterized by the accumulation of CD5+ B lymphocytes in the peripheral blood, bone marrow, and secondary lymphoid organs and represents the most common form of leukemia in the West. Venetoclax has been indicated as first line therapy for CLL and second line for relapsed/refractory CLL, in combination with obinutuzumab (VEN+G) and rituximab (VEN+R) respectively. In order to evaluate the cost difference between VEN+G/VEN+R and ibrutinib (IBR) and acalabrutinib (ACA), its main therapeutic alternatives, a cost-therapy analysis was conducted from the NHS perspective.

### METHODS

The cost-therapy analysis adopted in this study allows to compare, albeit theoretically, the direct costs of a fixed treatment duration (VEN+G/VEN+R) and of a treatment in continuous administration (IBR and ACA) until progression, with

## ABSTRACT ITA

### BACKGROUND

La leucemia linfocitica cronica (LLC) è una condizione maligna caratterizzata dall'accumulo di linfociti B CD5+ nel sangue periferico, nel midollo osseo e negli organi linfoidi secondari e rappresenta la forma più comune di leucemia in Occidente. Venetoclax (VEN) è rimborsato per il trattamento della LLC in prima linea e in seconda linea per la LLC recidivata/refrattaria, rispettivamente in combinazione con obinutuzumab (VEN+G) e rituximab (VEN+R). Per valutare la differenza di costo tra le combinazioni VEN+G e VEN+R e ibrutinib (IBR) e acalabrutinib (ACA), le principali alternative terapeutiche, è stata condotta un'analisi costo-terapia dal punto di vista del SSN.

### METODI

Le analisi di costo-terapia adottate in questo studio permettono di confrontare i costi diretti di una terapia a durata fissa (VEN+G/VEN+R) e di un trattamento in somministrazione continua (IBR e ACA) fino alla progressione, con lo sco-

the aim to identify the least expensive treatment in economic terms. For each indication, an ideal population of 1,000 adult CLL patients and the cost of drugs reported on Italian Official Gazette were considered as inputs.

## RESULTS

The adoption in first and second line of a fixed treatment duration with venetoclax (VEN+G and VEN+R) compared to treatments until progression with ibrutinib (IBR) or acalabrutinib (ACA) for the treatment of CLL generates lower costs equal to € -198,717,457 and € -166,869,605 respectively, considering a time horizon of 48 months and 59 months, and for both cases a theoretical population of 1,000 patients. Through the lower costs generated by VEN+G and VEN+R and its cost per patient of € 96,304 and € 195,805, it is possible to treat 2,063 and 852 additional patients.

## DISCUSSION

The cost-therapy analyses for both first and second line venetoclax indication for CLL showed that VEN+G and VEN+R therapies can generate lower costs than the more established therapy with IBR or ACA. These results are based on the fixed treatment duration of the venetoclax regimens, administered for less of 12 and 24 months for first- and second-line indication respectively, against the administration of IBR or ACA until disease progression or until the drug is no longer tolerated. Real-world evidence studies are needed to estimate these differences with real-world data.

po di individuare il trattamento meno costoso in termini economici. Per ogni indicazione sono stati considerati una popolazione teorica di 1.000 pazienti e il costo Ex-Factory dei farmaci pubblicati in Gazzetta Ufficiale.

## RISULTATI

L'adozione in prima e seconda linea della terapia a durata fissa con venetoclax (VEN+G e VEN+R) rispetto al trattamento continuo con ibrutinib (IBR) o acalabrutinib (ACA) per il trattamento della LLC, considerando un orizzonte temporale di 48 e 59 mesi e per entrambi i casi una popolazione di 1.000 pazienti, genera costi minori pari a rispettivamente -198.717.457 € e -166.869.605 €. Grazie ai minori costi generati dalle combinazioni VEN+G e VEN+R e al loro costo per paziente pari a 96.304 € e 195.805 €, è possibile trattare 2.063 e 592 pazienti in più con i regimi a base di venetoclax.

## DISCUSSIONE

Le analisi costo-terapia per le indicazioni di prima e seconda linea di VEN per la LLC hanno dimostrato che le due combinazioni VEN+G e VEN+R sono in grado di generare costi inferiori rispetto alla più consolidata terapia con ibrutinib o alla più recente con acalabrutinib. Questi risultati si basano sulla durata fissa dei regimi di venetoclax, somministrati per meno di 12 e 24 mesi rispettivamente per l'indicazione di prima e seconda linea, contro la somministrazione di ibrutinib o acalabrutinib fino alla progressione della malattia o finché il farmaco non è più tollerato. Sarebbe opportuno confermare tali risultati anche nella vita reale attraverso analisi che osservino la pratica clinica e l'effettivo consumo di risorse ad essa associato.

## KEYWORDS

Venetoclax + obinutuzumab, Chronic lymphocytic leukemia, CLL, ibrutinib.

## INTRODUZIONE

La leucemia linfocitica cronica (LLC) è una condizione maligna caratterizzata dall'accumulo di linfociti B CD5+ nel sangue periferico, nel midollo osseo e negli organi linfoidi secondari (linfonodi e milza).<sup>1</sup> Essa rappresenta la forma più comune di leucemia in Occidente<sup>2</sup> con una prevalenza mondiale di  $\leq 5$  per 10.000 individui.<sup>2,3</sup> Si tratta di una neoplasia la cui diagnosi avviene approssimativamente attorno ai 70 anni di età, con circa un quarto dei pazienti di età pari a 65 anni e circa il 6% con un'età  $< 50$  anni.<sup>2</sup> Il tasso di incidenza della CLL, con una lieve predominanza nel sesso maschile,<sup>4</sup> è stato stimato di 4,92 ogni 100.000 soggetti,<sup>5</sup> tuttavia nella popolazione con età maggiore di 80 anni tale tasso supera i 30 individui ogni 100.000.<sup>6</sup> Le probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con CLL variano dal 69% all'86%,<sup>7,8</sup> e per alcune caratteristiche cliniche, tra cui la presenza di uno stadio più avanzato di malattia, vi è una minore probabilità di sopravvivenza.<sup>9-12</sup>

Questa condizione comporta un onere economico a carico del paziente e della sua famiglia dovuto, tra le altre cause, alla maggior probabilità, per il paziente, di contrarre infezioni e di andare incontro a disregolazione immunitaria,<sup>13,14</sup> fattori che conducono i pazienti affetti da CLL – in particolare quando recidivata e/o refrattaria – all'utilizzo di ulteriori risorse sanitarie, come mostrato da una analisi retrospettiva.<sup>15</sup>

Il panorama terapeutico per questa patologia ha subito, dunque, un rinnovamento grazie a terapie mirate e più efficienti tra cui venetoclax (VEN), un inibitore selettivo di Bcl-2 il cui meccanismo d'azione si basa sul ripristino dell'apoptosi indipendente dalla funzione di TP53.<sup>16</sup> In particolare, la combinazione di venetoclax e rituximab (VEN+R) ha rappresentato un'importante innovazione terapeutica per i pazienti con LLC recidivata/refrattaria (LLC R/R)<sup>17,18</sup> in termini di efficacia terapeutica e per il SSN in termini economici, poiché limitata nel tempo.<sup>19</sup>

I dati a cinque anni dello studio registrativo di fase 3 MURANO hanno dimostrato un beneficio sostenuto di PFS e OS per i pazienti trattati con la combinazione veneto-

clax + rituximab (VEN+R) vs bendamustine-rituximab (BR). Una proporzione sostanziale di pazienti che hanno completato la terapia con VEN+R ha mantenuto la malattia minima residua non rilevabile (uMRD) 36 mesi dopo la cessazione del trattamento, mostrando una risposta durevole dopo 2 anni di terapia a durata fissa con VEN+R.<sup>20</sup> Ad un follow-up mediano di 59,2 mesi è stato osservato una PFS più duratura con VEN+R rispetto a BR (HR 0,19; 95% CI: 0,15-0,26;  $p < 0,0001$ ) e una mediana di PFS di 53,6 mesi (95% CI: 48,4-57,0) per VEN+R e 17,0 (95% CI: 15,5-21,7) mesi per BR, con il 51,1% dei pazienti libero da progressione a distanza di 3 anni dal termine del trattamento.<sup>21</sup>

Per il trattamento in prima linea dei pazienti affetti da LLC è indicato ibrutinib (IBR) la cui efficacia è stata dimostrata dai dati di follow-up a 7 anni provenienti dallo studio RESONATE-2,<sup>22</sup> e acalabrutinib (ACA), farmaco di recente introduzione per il trattamento della LLC in pazienti non precedentemente trattati<sup>23</sup> o che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.<sup>24</sup> IBR e ACA rappresentano, tuttavia, trattamenti che prevedono la somministrazione fino a progressione della malattia o fino a quando il farmaco non viene più tollerato dal paziente.<sup>25,26</sup>

L'introduzione di VEN in combinazione con obinutuzumab (G), come terapia di prima linea per la LLC, prevede una durata fissa e la somministrazione di 12 cicli di VEN in combinazione con 6 cicli di G,<sup>17,27</sup> ed è avvenuta a seguito dello studio clinico di fase 3 CLL14, condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di venetoclax + obinutuzumab (VEN+G) rispetto a obinutuzumab e clorambucile (CLB) in pazienti con LLC non precedentemente trattati.<sup>27,28</sup> I dati dello studio hanno mostrato una PFS duratura e tassi più elevati di uMRD per i pazienti nel braccio VEN+G,<sup>28</sup> e inoltre, al completamento dei 12 cicli di trattamento, i pazienti trattati con VEN+G hanno manifestato una risposta profonda con tassi più elevati di uMRD o risposta completa rispetto ai pazienti trattati nel braccio di controllo.<sup>28</sup> Ad un follow-up mediano di 52,4 mesi, è stato osservato un significativo miglioramento della PFS nel braccio VEN+G rispetto a CLB+G

(HR 0,33; 95% CI, 0,25-0,45; p 0,0001), con un tasso stimato di PFS a 4 anni del 74,0% nel braccio VEN+G e del 35,4% nel braccio CLB+G.<sup>29</sup>

Al fine di valutare la differenza di costo tra le alternative terapeutiche in prima e seconda linea per il trattamento della LLC è stata condotta un'analisi di costo-terapia secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ponendo a confronto la terapia a durata fissa delle combinazioni VEN+G e VEN+R rispetto ad ibrutinib (IBR), principale alternativa terapeutica sia in prima che in seconda linea, e ad acalabrutinib (ACA), sulla base delle rispettive schede tecniche.

## MATERIALI E METODI

L'analisi di costo-terapia adottata nel presente studio, è una delle metodiche di valutazione farmaco-economica disponibili che consente di stimare, sebbene in via teorica, i costi diretti di una fixed treatment duration e di un trattamento in somministrazione continua fino a progressione, con l'intento di confrontare la differenza di costo che deriva dall'impiego di VEN+G o VEN+R rispetto all'utilizzo delle altre terapie farmacologiche (IBR o ACA), e quindi di stimare sia l'impatto in termini di costi a carico del SSN sia il numero aggiuntivo di pazienti che potrebbero essere trattati a fronte del risparmio ottenuto dall'utilizzo dell'alternativa terapeutica meno costosa. Una ulteriore analisi è stata condotta considerando anche i costi dei ritrattamenti con IBR/ACA dei pazienti che non hanno risposto ai regimi terapeutici a base di VEN, e i cui costi sono stati valorizzati nei regimi con VEN. L'orizzonte temporale è stato approssimato a 48 mesi per la prima linea, dato che il follow-up mediano di VEN+G era pari a 52,4 mesi<sup>29</sup> e 59 mesi per la seconda linea della LLC, poiché il follow-up mediano di VEN+R era pari a 59,2 mesi.<sup>20</sup> Inoltre, per valutare la robustezza dei risultati sono stati eseguiti una analisi di sensibilità deterministica facendo variare i principali parametri e una analisi di scenario simulando in modo iterativo diverse percentuali di sconto dei prezzi dei principi attivi considerati.

## ANALISI DI COSTO-TERAPIA

A questo scopo, per ciascuna linea di trattamento, è stata considerata una popolazione teorica di 1.000 pazienti adulti affetti da LLC a cui viene somministrato, nel caso della prima linea VEN+G o IBR/ACA e nel caso della seconda linea VEN+R o IBR/ACA. Poiché acalabrutinib presenta un costo ex-factory di trattamento mensile uguale a quello di ibrutinib e prevede, come ibrutinib, la somministrazione fino a progressione della malattia o fino a quando il farmaco non viene più tollerato dal paziente, e dato che l'analisi di costo-terapia per acalabrutinib sarà uguale a quella di ibrutinib, per ciascuna linea di trattamento verrà presentato il confronto tra i costi farmacologici di VEN+G vs IBR/ACA e di VEN+R vs IBR/ACA. Nello specifico, nello scenario A tutti i pazienti sono trattati con VEN+G/VEN+R mentre nello scenario B sono trattati con IBR/ACA in monoterapia.

## COSTO DELLE CONFEZIONI

Nella Tabella 1 sono riportati i prezzi ex-factory dei medicinali necessari per i regimi terapeutici considerati, nell'intervallo di tempo assunto, con le relative fonti. In particolare, sono riportati i costi delle confezioni di venetoclax utilizzate per le prime 5 settimane, in cui è previsto un aumento del dosaggio (ramp-up) e per il continuo della terapia; a seguire i prezzi ex-factory degli altri farmaci considerati nel modello. I prezzi dei farmaci impiegati nella presente analisi si riferiscono ai prezzi ex-factory pubblicati in Gazzetta Ufficiale (Tabella 1).

## POSOLOGIE E COSTO PER CICLO DI TERAPIA – PRIMA LINEA DI TRATTAMENTO

Assumendo un ciclo pari a 28 giorni, lo scenario A che prevede il trattamento dei pazienti affetti da CLL con VEN+G,<sup>17,30</sup> segue il seguente schema:

- » Ciclo 1: G viene infuso durante il primo ciclo di terapia nei giorni 1, 8 e 15 alla posologia di 1000 mg. È possibile dividere la prima dose di G in 100 mg al giorno 1 + 900 mg al giorno 2. Al 22° giorno del primo ciclo inizia la prima settimana di ramp-up di VEN alla posologia di 20 mg/die (giorni 22-28).

**TABELLA 1**

Prezzo farmaci

Farmaco	Contenuto in mg	N. unità	Prezzo ex-factory da G.U.	Fonte
Venclyxto (venetoclax) (week 1)	10	14	86,49 €	Venclyxto. Determina n. 1774/2019. (19A07688) (G.U. Serie Generale n.291 del 12-12-2019)
Venclyxto (venetoclax) (week 2)	50	7	216,22 €	
Venclyxto (venetoclax) (week 3)	100	7	432,44 €	
Venclyxto (venetoclax) (week 4)	100	14	864,88 €	
Venclyxto (venetoclax) (28 days, week 5+)	100	112	6.919,03 €	
Imbruvica (ibrutinib)	140	90	6.066,15 €	Imbruvica. Determina DG/1324/2018. (18A05767) (G.U. Serie Generale n.207 del 06-09-2018)
Gazyvaro (obinutuzumab)	1000	1	2.977,50 €	Gazyvaro. Determina n. 309/2019.(19A01641) (G.U. Serie Generale n.65 del 18-03-2019)
Rituximab	500	1	1.110,17 €	Ruxience. Determina n. DG/184/2021. (21A01039) (G.U. Serie Generale n.46 del 24-02-2021)
Calquence (acalabrutinib)	100	56	5.661,74 €	Calquence. Determina n. DG/1390/2021. (21A07071) (G.U. Serie Generale n.288 del 03-12-2021)

- » Ciclo 2: durante il secondo ciclo di terapia si conclude la fase di ramp-up di VEN che viene somministrato per 4 settimane alle dosi di 50 mg/die (giorni 1-7), 100 mg/die (giorni 8-14), 200 mg/die (giorni 15-21), 400 mg/die (giorni 22-28). G viene infuso il primo giorno di ogni ciclo al dosaggio di 1000 mg, fino al ciclo 6.
- » Ciclo 3-6: VEN viene somministrato quotidianamente al dosaggio di 400 mg fino al ciclo 12, mentre G viene infuso al dosaggio di 1000 mg al giorno 1.
- » Ciclo 7-12: VEN viene somministrato quotidianamente al dosaggio di 400 mg.

In sintesi, quindi, obinutuzumab (G) viene infuso nel primo giorno di ciascun ciclo alla posologia di 1000 mg per un totale di 6 somministrazioni, ad eccezione del primo ciclo che prevede 3 infusioni da 1000 mg. La somministrazione di VEN, invece, prevede 5 settimane di ramp-up al fine di giungere gradualmente la dose giornaliera raccomandata di 400 mg, al termine delle quali viene somministrato alla dose di 400 mg al giorno fino al termine del dodicesimo ciclo di terapia VEN+G.

Nello scenario che invece prevede il trattamento della LLC recidivata/refrattaria con VEN+R, dopo le 5 settimane di ramp-up di VEN viene aggiunta la terapia

con rituximab (R) per 6 cicli, ciascuno della durata di 28 giorni. Dopo il completamento della terapia di combinazione di VEN+R, VEN è somministrato alla dose di 400 mg al giorno, fino a progressione o tossicità inaccettabile, per un massimo di 24 mesi.<sup>17,30</sup> Le Tabelle 2 e 3 riassumono rispettivamente i costi della combinazione terapeutica VEN+G per i 12 cicli di riferimento e i costi della combinazione VEN+R per i primi 7 cicli, poiché i successivi hanno il medesimo costo di quest'ultimo.

Lo scenario B prevede invece la somministrazione giornaliera di ibrutinib (IBR) al dosaggio di 420 mg o di 200 mg di ACA al dì da assumere fino a progressione.<sup>25,26</sup> Il costo mensile di ciascun regime terapeutico, calcolato a partire dal prezzo della confezione di riferimento, è stato quindi ridistribuito su 30,4 giorni (durata media di ciascun mese). La Tabella 4 riporta i costi mensili per ciascun principio attivo, considerando che la nota dell'ultima colonna della tabella si riferisce al costo riportato al mese 3.

## RISULTATI

L'analisi di costo-terapia ha confrontato la terapia a durata fissa delle combinazioni VEN+G e VEN+R, rispettivamente per la prima e seconda linea, con terapie continue somministrate fino a progressione (IBR/ACA)

**TABELLA 2**

Costo ciclo VEN+G

	CICLO 1		CICLO 2				CICLO 3-6	CICLO 7-12
	Giorni 1-21	Giorni 22-28	Giorni 1-7	Giorni 8-14	Giorni 15-21	Giorni 22-28	Giorni 1-28	Giorni 1-28
Posologia	G 3 dosi da 1000 mg (giorni 1, 8, 15)	VEN 20 mg/die (sett 1 Ramp-up)	VEN 50 mg/die (sett 2 ramp-up) + G 1000 mg giorno 1	VEN 100 mg/die (sett 3 ramp-up)	VEN 200 mg/die (sett 4 ramp-up)	VEN 400 mg/die (sett 5 ramp-up)	VEN 400 mg/die + G 1000 mg giorno 1	VEN 400 mg/die
VEN	0,00 €	86,49 €	216,22 €	432,44 €	864,88 €	1.729,76 €	6.919,03 €	6.919,03 €
G	8.932,50 €	0,00 €	2.977,50 €	0,00 €	0,00 €	0,00 €	2.977,50 €	0,00 €
VEN+G	8.932,50 €	86,49 €	3.193,72 €	432,44 €	864,88 €	1.729,76 €	9.896,53 €	6.919,03 €
<b>TOTALE CICLO</b>	<b>9.018,99 €</b>		<b>6.220,80 €</b>				<b>9.896,53 €</b>	<b>6.919,03 €</b>

VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; R: rituximab.

**TABELLA 3**

Costo ciclo VEN+R

	COSTO RAMP-UP					COSTO CICLO 1-6	COSTO CICLO DA 7 in poi
	Costo sett 1	Costo sett 2	Costo sett 3	Costo sett 4	Costo sett 5	Costo per ciclo (28 giorni)	Costo per ciclo (28 giorni)
Posologia	20 mg/die	50 mg/die	100 mg/die	200 mg/die	400 mg/die	Primo ciclo: VEN 400 mg/die + R 375 mg/m <sup>2</sup> Ciclo 2-6: VEN 400 mg/die + R 500 mg/m <sup>2</sup>	VEN 400 mg/die
Costo	86,49 €	216,22 €	432,44 €	864,88 €	1.729,76 €		
<b>TOTALE VEN</b>	<b>3.329,79 €</b>					<b>6.919,03 €</b>	<b>6.919,03 €</b>
<b>TOTALE R*</b>	<b>-</b>					<b>2.220,34 €</b>	<b>-</b>
<b>TOTALE CICLO</b>	<b>3.329,79 €</b>					<b>9.139,37 €</b>	<b>6.919,03 €</b>

VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; R: rituximab. \*Il costo di rituximab, somministrato in combinazione con venetoclax dal ciclo 1 al 6, è stato calcolato a partire dal costo ex-factory per confezione di rituximab biosimilare, considerando un paziente standard con BSA pari a 1,72 m<sup>2</sup> e quindi un assorbimento per paziente per il dosaggio di 375 mg/m<sup>2</sup> e di 500 mg/m<sup>2</sup> pari rispettivamente a 645 mg e 860 mg. Nel corso di ciascun ciclo vengono pertanto utilizzate due confezioni da 500 mg.

valutandone l'impatto sul SSN in un orizzonte temporale di 48 e 59 mesi. Sebbene il costo mensile per paziente del regime terapeutico che prevede la somministrazione in combinazione di VEN+G e di VEN+R sia più elevato rispetto alla somministrazione di IBR/ACA in monoterapia, la proiezione dello scenario A, sia in prima che in seconda linea, mostra un netto vantaggio economico poiché le terapie VEN+G e VEN+R hanno una durata fissa inferiore a 12 e di 24 mesi. A partire dal dodicesimo e ventiquattresimo mese, pertanto, sono stati considerati solamente i costi attribuibili ad IBR/ACA (scenario B).

### DIFFERENZIALE DI COSTO TRA LE DUE OPZIONI TERAPEUTICHE VEN+G E IBR

L'adozione di VEN+G e VEN+R per il trattamento della LLC rispettivamente in prima e seconda linea, in un orizzonte temporale di 48 e 59 mesi, risulta essere l'ipotesi più vantaggiosa rispetto alla sua principale alternativa terapeutica IBR/ACA, poiché determina minori costi. La stima dei costi per paziente dell'impiego di VEN in prima e seconda linea rispetto all'altro regime terapeutico IBR/ACA, come mostrato nella Tabella 5, evidenzia un beneficio economico nello scenario A, relativo ad un minor peso dei costi diretti che si avrebbero scegliendo



**TABELLA 4**

Costo mensile per paziente per ciascun principio attivo

1ª linea – VEN+G				
MESE	1	2	3	Note
Costo per pz VEN	160,62 €	4.503,55 €	7.512,09 €	Fino al mese 11 (il mese 12 ha un costo di 247,1 €)
Costo per pz G	11.910,00 €	2.977,50 €	2.977,50 €	Fino al mese 5
Costo per pz IBR	6.147,03 €	6.147,03 €	6.147,03 €	Fino al mese 48
Costo per pz ACA	6.147,03 €	6.147,03 €	6.147,03 €	Fino al mese 48
2ª linea – VEN+R				
MESE	1	2	3	Note
Costo per pz VEN	2.193,09 €	7.512,09 €	7.512,09 €	Fino al mese 25
Costo per pz R	0,00 €	2.220,34 €	2.220,34 €	Fino al mese 7
Costo per pz IBR	6.147,03 €	6.147,03 €	6.147,03 €	Fino al mese 59
Costo per pz ACA	6.147,03 €	6.147,03 €	6.147,03 €	Fino al mese 59

VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; R: rituximab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

**TABELLA 5**

Costo per paziente per trattamento in prima e seconda linea, rispettivamente per 48 e 59 mesi

Costo trattamenti per 48 mesi - 1ª linea		Costo trattamenti per 59 mesi - 2ª linea	
Farmaco	Costo	Farmaco	Costo
VEN	72.520 €	VEN	182.483 €
G	23.820 €	R	13.322 €
VEN+G	96.340 €	VEN+R	195.805 €
IBR/ACA	295.058 €	IBR/ACA	362.675 €

VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; R: rituximab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

il regime terapeutico di durata fissa (VEN+G o VEN+R), nonostante il costo mese-paziente della stessa sia più elevato.

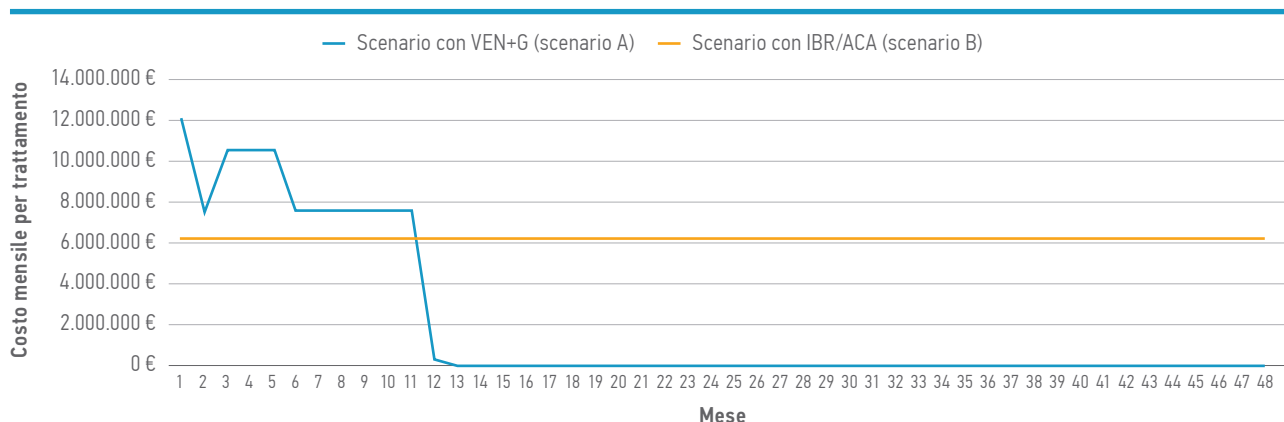
Considerando per ciascuna indicazione una popolazione teorica di 1.000 pazienti, la differenza di costo tra VEN+G o VEN+R rispetto a IBR/ACA risulta essere pari a -198.717.457 € e -166.869.605 € rispettivamente nell'orizzonte temporale di 48 e 59 mesi. Le Figure 1 e 2 mostrano graficamente, per ciascuna indicazione, l'andamento mensile dei costi dello scenario A e dello scenario B in 48 e 59 mesi nella popolazione teorica di 1.000 pazienti. Come si può notare, l'intersezione delle linee di costo-terapia di VEN+G e VEN+R (blu) e IBR/ACA (arancio) rispettivamente negli intervalli di tempo 1-12 mesi e 2-25 mesi, delimita un'area che corrisponde al costo aggiuntivo generato dall'uso dei regimi con VEN rispetto alla sua alternativa terapeutica. Considerando la prima linea di trattamento, il dodicesimo mese determina la fine dello schema terapeutico che

prevede l'utilizzo della combinazione VEN+G, pertanto nella Figura 1 è possibile apprezzare come la linea di costo-terapia di VEN+G si azzeri del tutto a partire dal tredicesimo mese: nell'intervallo di tempo relativo ai mesi 13-48, pertanto, l'area delimitata dall'intersezione delle due linee evidenzia il maggior costo attribuibile alla terapia IBR/ACA, somministrata fino a progressione nel trattamento in prima linea di CLL. Nella Figura 2, che riguarda la seconda linea di trattamento, la linea di costo di VEN+R si azzerava a partire dal mese 26 e resta tale fino all'orizzonte di 59 mesi considerato; anche in questo caso l'area a destra dell'intersezione delle due linee di costo rappresenta il maggior costo di IBR/ACA.

Una ulteriore simulazione è stata condotta anche includendo i costi di ritrattamento dei pazienti che hanno sospeso il trattamento (VEN+G e VEN+R) a causa di una progressione della malattia. Nello specifico è stato assunto che i pazienti fossero ritrattati con IBR/ACA e tali costi valorizzati nei regimi con VEN, secondo le percen-

**FIGURA 1**

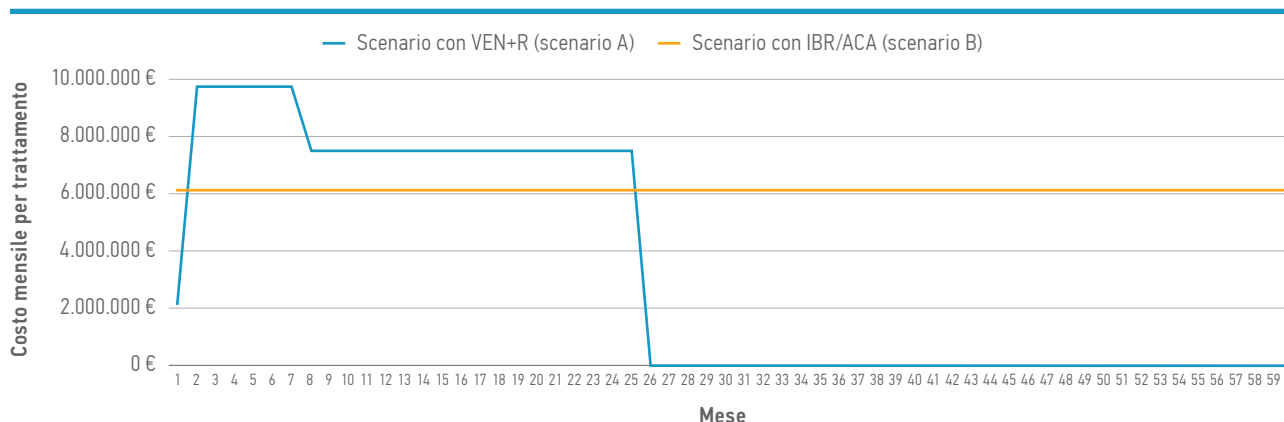
Confronto costo mensile per paziente trattato in prima linea tra i due scenari (VEN+G e IBR/ACA)



VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

**FIGURA 2**

Confronto costo mensile per paziente trattato in seconda linea tra i due scenari (VEN+R e IBR/ACA)



VEN: venetoclax; R: rituximab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

tuali di pazienti in progressione riportate negli studi clinici. Le percentuali di pazienti in progressioni utilizzate nella nuova simulazione erano pari:

- » per la prima linea: 9,72% nei mesi 13-24 e 7,17% nei mesi 25-48;
- » per la seconda linea: 8% nei mesi 31-36 e 5% nei mesi 37-59.

La differenza di costo tra i regimi a base di VEN e IBR/ACA, considerando una popolazione teorica per ciascuna linea di trattamento di 1.000 pazienti, risulta essere pari a -186.382.412 € (da -198.717.457 €) a favore di VEN+G e di -157.415.470 € (da -166.869.605 €) a favore di VEN+R. Tale analisi ha confermato, nonostante l'im-

putazione dei costi dei ritrattamenti con IBR ai regimi a base di VEN, che VEN+G e VEN+R rappresentano i trattamenti in grado di generare minori costi per il SSN.

### NUMERO DI PAZIENTI POTENZIALMENTE TRATTABILI CON I MINORI COSTI

I trattamenti VEN+G e VEN+R per il trattamento in prima e seconda linea della LLC, rispetto alla terapia che prevede l'utilizzo di IBR/ACA fino a progressione, generano in 48 e 59 mesi un risparmio della spesa sanitaria pari rispettivamente a -198.717.457 € e a -166.869.605 €. Considerando inoltre il costo totale per paziente dei due regimi terapeutici con VEN, pari a 96.340 € e 195.805 €, è possibile stimare di poter trattare 2.063 pazienti in

prima linea e 852 in seconda linea in più sfruttando il risparmio ottenibile dalla scelta dei regimi terapeutici con VEN, più vantaggiosi in termini di costi (Tabella 5).

### ANALISI DI SENSIBILITÀ E DI SCENARIO

L'impatto dell'incertezza sulla differenza di costo tra i regimi a base di VEN e IBR/ACA, è stata valutata attraverso un'analisi di sensibilità univariata condotta sui casi base (-198.717.456 € per la prima linea e -166.869.605 € per la seconda linea), in cui il prezzo dei principi attivi e l'orizzonte temporale sono stati fatti variare del  $\pm 20\%$  rispetto al proprio valore base.

Per facilitare la lettura della sensitivity analysis, il diagramma a tornado presenta la differenza in termini di aumento o diminuzione del valore della differenza di costo tra i regimi a base di VEN e IBR/ACA. Pertanto, la linea verticale del grafico posta in corrispondenza dello zero rappresenta l'impatto nullo sul caso base. Sia per la prima linea che per la seconda linea di trattamento l'orizzonte temporale rappresenta il parametro che più influenza il valore del caso base. Infatti, nel caso della prima linea, un aumento del 20% dell'orizzonte temporale (da 48 a 58 mesi) determina una ulteriore riduzione del valore del caso base di 61.470.320 € passando quindi da -198.717.456 € a -260.187.776 €. Al contrario, una riduzione della medesima percentuale dell'orizzonte temporale (da 48 a 38 mesi) genera un aumento dei costi dello stesso importo, passando da -198.717.456 € a -137.247.137 € (Figure 3 e 4).

Al fine di verificare l'impatto dei prezzi dei principi attivi sulla differenza di costo tra i regimi a base di VEN e IBR/ACA è stata condotta una analisi di scenario applicando in modo iterativo per VEN +G/VEN+R e IBR/ACA una riduzione variabile dal 10% al 50% del prezzo di ciascuna confezione, in modo da ottenere per ciascuna linea di trattamento una tabella a doppia entrata (Tabelle 6 e 7). L'analisi di scenario per la prima linea di trattamento mostra come i minori costi dell'opzione VEN+G rispetto a IBR/ACA siano consistenti in tutte le simulazioni di prezzo effettuate, variando da -246.763.946 € nel caso di una riduzione del prezzo di VEN+G del 50% e nessuna

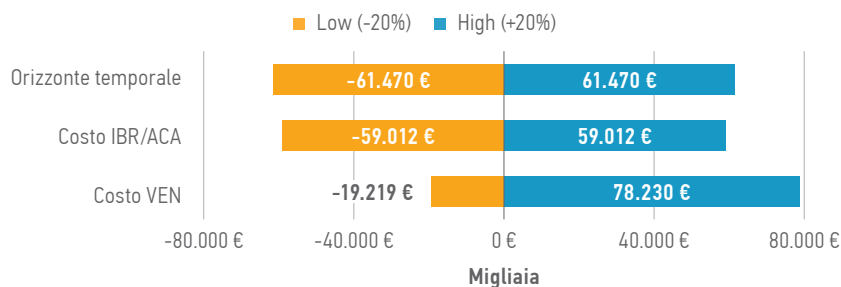
riduzione per IBR/ACA a -51.188.689 € nel caso opposto di una riduzione del prezzo di IBR/ACA del 50% e nessuna riduzione per VEN (Tabella 6). Risultati consistenti sono stati osservati anche per la seconda linea di trattamento in quasi tutte le simulazioni di riduzione di prezzo, con minori costi compresi tra -3.758.863 € e -258.003.117 €, ad eccezione dello scenario con nessuno sconto per VEN+R e con uno pari al 50% per IBR/ACA (Tabella 7).

### DISCUSSIONE

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la differenza di costo che deriva dall'impiego dei regimi terapeutici a durata fissa a base di venetoclax (VEN+G e VEN+R) e delle alternative terapeutiche con trattamento continuo fino a progressione (IBR e ACA) per il trattamento in prima e seconda linea della LLC. A questo scopo, per ciascuna linea di trattamento, è stato effettuato un confronto tra i due scenari di trattamento che ha permesso di valutare i costi farmaceutici su 48 mesi per la prima linea e 59 per la seconda, su una popolazione teorica, in entrambi i casi, di 1.000 pazienti. Tale confronto effettuato solo sulla base del costo dei trattamenti in una popolazione teorica rappresenta la principale limitazione dello studio, dato che non considera il consumo di altre risorse e i relativi costi (gestione eventi avversi, ospedalizzazioni, terapie di supporto, ecc.). A tal proposito i risultati dello studio devono essere interpretati come una indicazione per gli stakeholder del potenziale vantaggio economico, in termini di minori costi, che è possibile ottenere con l'adozione di VEN+G in prima linea e VEN+R in seconda linea, rispetto alla terapia di uso più consolidato con IBR. In particolare, su un orizzonte temporale di 48 mesi, la differenza di costi tra VEN+G e IBR/ACA su una popolazione teorica di 1.000 pazienti è risultata, in termini di minori costi, pari a circa -198,7 milioni di euro a favore della combinazione VEN+G. Mentre su 59 mesi la differenza di costi tra VEN+R e IBR/ACA su una popolazione teorica di 1.000 pazienti è risultata, pari a circa -166,8 milioni di euro a favore della combinazione VEN+R. L'utilizzo dei

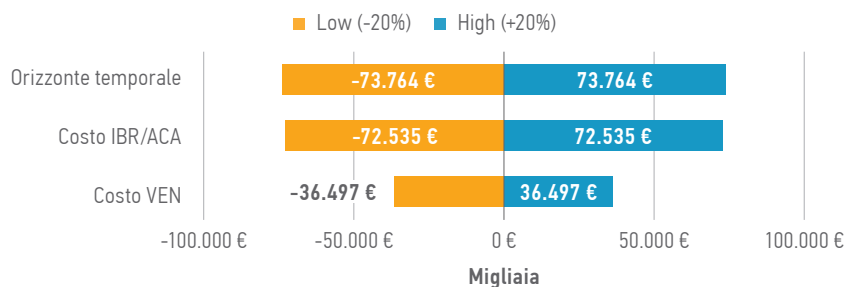
**FIGURA 3**

Analisi di sensibilità univariata relativa alla 1ª linea di trattamento



**FIGURA 4**

Analisi di sensibilità univariata relativa alla 2ª linea di trattamento



**TABELLA 6**

Differenza costo terapia tra VEN+G e IBR/ACA per riduzione % (10%-50%) del prezzo di VEN e IBR/ACA per una popolazione ideale di 1.000 pazienti in prima linea di trattamento

		Riduzione in % IBR/ACA					
		0%	10%	20%	30%	40%	50%
Riduzione in % VEN+G	0%	-198.717.457 €	-169.211.703 €	-139.705.950 €	-110.200.196 €	-80.694.442 €	-51.188.689 €
	10%	-208.326.755 €	-178.821.001 €	-149.315.247 €	-119.809.494 €	-90.303.740 €	-60.797.987 €
	20%	-217.936.053 €	-188.430.299 €	-158.924.545 €	-129.418.792 €	-99.913.038 €	-70.407.285 €
	30%	-227.545.351 €	-198.039.597 €	-168.533.843 €	-139.028.090 €	-109.522.336 €	-80.016.583 €
	40%	-237.154.648 €	-207.648.895 €	-178.143.141 €	-148.637.388 €	-119.131.634 €	-89.625.880 €
	50%	-246.763.946 €	-217.258.193 €	-187.752.439 €	-158.246.686 €	-128.740.932 €	-99.235.178 €

VEN: venetoclax; G: obinutuzumab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

**TABELLA 7**

Differenza costo terapia tra VEN+R e IBR/ACA per riduzione % (10%-50%) del prezzo di VEN e IBR/ACA per una popolazione ideale di 1.000 pazienti in seconda linea di trattamento

		Riduzione in % IBR/ACA					
		0%	10%	20%	30%	40%	50%
Riduzione in % VEN+R	0%	-166.869.605 €	-130.602.116 €	-94.334.628 €	-58.067.139 €	-21.799.650 €	14.467.839 €
	10%	-185.096.307 €	-148.828.819 €	-112.561.330 €	-76.293.841 €	-40.026.352 €	-3.758.863 €
	20%	-203.323.010 €	-167.055.521 €	-130.788.032 €	-94.520.543 €	-58.253.055 €	-21.985.566 €
	30%	-221.549.712 €	-185.282.223 €	-149.014.734 €	-112.747.246 €	-76.479.757 €	-40.212.268 €
	40%	-239.776.414 €	-203.508.925 €	-167.241.437 €	-130.973.948 €	-94.706.459 €	-58.438.970 €
	50%	-258.003.117 €	-221.735.628 €	-185.468.139 €	-149.200.650 €	-112.933.161 €	-76.665.673 €

VEN: venetoclax; R: rituximab; IBR: ibrutinib; ACA: acalabrutinib.

potenziali minori costi consente, inoltre, di poter stimare gli ulteriori pazienti che sarebbe possibile trattare, pari rispettivamente a 2.063 pazienti per la prima linea di trattamento e 852 per la seconda.

## CONCLUSIONE

Alla base di risultati di questo studio è determinante la natura di terapia a durata fissa dei regimi a base di VEN, che pur rappresentando il trattamento mensile più costoso viene somministrato per soli 12 mesi nel caso della prima linea e per 24 mesi nella seconda, a fronte della somministrazione di IBR/ACA fino a progressione della malattia o fino a quando il farmaco non è più tollerato dal paziente. Questo fattore è alla base del minor consumo di risorse farmaceutiche in 48 e 59 mesi dell'opzione VEN+G e VEN+R rispetto al trattamento degli stessi pazienti con IBR/ACA.

Mentre il trattamento dei pazienti con LLC recidivata/refrattaria con la combinazione VEN+R è ormai consolidato nella pratica clinica, l'introduzione della terapia a durata fissa con la combinazione VEN+G per la LLC precedentemente non trattata colma un grande bisogno insoddisfatto, ovvero la necessità di avere una maggiore scelta di opzioni terapeutiche da impiegare in

prima linea di trattamento, inoltre può verosimilmente evitare di dover sostenere ulteriori spese sanitarie associate a problematiche di intollerabilità al farmaco che possono verificarsi optando per regimi terapeutici che prevedono la somministrazione fino a progressione, come ibrutinib o acalabrutinib. L'insorgenza di tali complicanze aggraverebbe la condizione di questi pazienti già molto fragili a causa della patologia e che sostengono un onere economico già notevole. Partendo dal presente modello teorico è utile realizzare studi di real world evidence per comparare oltre ai costi dei regimi a base di VEN e di IBR anche gli altri costi diretti sanitari associati alla patologia.

## CONFLITTO DI INTERESSE

Gli autori non riportano nessun conflitto di interesse.

## FINANZIAMENTO

Il presente lavoro è stato svolto attraverso il contributo economico incondizionato di AbbVie Italia S.p.a.

## CONTRIBUTO DEGLI AUTORI

Tutti gli autori hanno contribuito in egual misura a questo manoscritto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ghia P, et al. *Chronic lymphocytic leukemia*. Crit Rev Oncol Hematol. 2007 Dec;64(3):234-46.
2. Control, Union for International Cancer. Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines 2014.
3. Leukemia, Orphanet. B-cell chronic lymphocytic. 2015. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=67038](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=67038).
4. Walewska R, et al. *Male preponderance in chronic lymphocytic leukemia utilizing IGHV 1-69*. Leukemia. 2007 Dec;21(12):2537-8.
5. Sant M, et al. *Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAE-MACARE project*. Blood. 2010 Nov 11;116(19):3724-34.
6. Baumann T, et al. *CLL and COVID-19 at the Hospital Clinic of Barcelona: an interim report*. Leukemia. 2020 Jul;34(7):1954-1956.
7. (CLL), SEER. Cancer Stat Facts: Chronic Lymphocytic Leukemia. Accessed 7 October, 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>.
8. Sant M, et al. *Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: Results of EURO CARE-5, a population-based study*. Lancet Oncol. 2014 Aug;15(9):931-42.
9. Eichhorst B, et al. *Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78-84.
10. Dohner H, et al. *Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia*. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.
11. Pfeil AM, et al. *Trends in incidence and medical resource utilisation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: insights from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD)*. Ann Hematol. 2015 Mar;94(3):421-9.
12. Baumann T, et al. *Chronic lymphocytic leukemia in the elderly: clinico-biological features, outcomes, and proposal of a prognostic model*. Haematologica. 2014 Oct;99(10):1599-604.
13. Morrison VA. *Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches*. Best Pract Res Clin Haematol. 2010 Mar;23(1):145-53.
14. Diehl LF, et al. *Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia*. Semin Oncol. 1998 Feb;25(1):80-97.
15. Guerin A, et al. *Economic burden of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia*. Presented at: 2015 ASCO Annual Meeting; 2015.
16. Anderson MA, et al. *The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism*. Blood. 2016 Jun 23;127(25):3215-24.
17. Venclyxto, Venetoclax. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. AIFA 2021. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_004726\\_045198\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004726_045198_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3).
18. Seymour JF, et al. *Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia*. N Engl J Med. 2018 Mar 22;378(12):1107-1120.
19. Rigolin GM, et al. Clinico Economics Italian Articles On Outcomes Research / VOL 14 / ANNO 2019 / PAG. 91-100.
20. Kater AP, et al. *125 Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy*. 62nd ASH® Annual Meeting and Exposition. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper136109.html>.

21. Harrup RA, et al. *Efficacy of Subsequent Novel Targeted Therapies, Including Repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Previously Treated with Fixed-Duration Venr in the Murano Study.* 62nd ASH® Annual Meeting and Exposition. <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/44/472787/Efficacy-of-Subsequent-Novel-Targeted-Therapies>.
22. Burger JA, 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 Mar;34(3):787-798.
23. Sharman JP, et al. *Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial.* *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
24. Ghia P, et al. *ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.* *J Clin Oncol.* 2020 Sep 1;38(25):2849-2861.
25. Imbruvica, INN-ibrutinib. Summary of product characteristics. European Medicine Agency (EMA). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_en.pdf).
26. Celquance, acalabrutinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_000690\\_049155\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000690_049155_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3).
27. Fischer K, et al. *Effect of fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab (VenG) on progression-free survival (PFS), and rates and duration of minimal residual disease negativity (MRD-) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities.* *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15\_suppl (May 20, 2019) 7502-7502.
28. Al-Sawaf O, et al. *Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized, phase III CLL14 trial.* *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 8027-8027.
29. Al-Sawaf O, et al. *Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up From the Randomized CLL14 Study.* *J Clin Oncol.* 2021 Dec 20;39(36):4049-4060.
30. Gazyvaro, INN-obinutuzumab. Summary of product characteristics. European Medicine Agency (EMA). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_en.pdf).



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE  
Health Economics & Outcomes Research

[www.clinicoeconomics.eu](http://www.clinicoeconomics.eu) | [www.savestudi.it](http://www.savestudi.it) | [www.savedigital.it](http://www.savedigital.it)