

Appendice

Rapporto di sintesi delle evidenze su obinutuzumab per il trattamento del Linfoma Follicolare in prima linea (Giugno 2018)

Premessa

Il presente sintetico documento illustra le principali evidenze su obinutuzumab nel trattamento in prima linea del Linfoma Follicolare (LF) ai fini dell'applicazione, nel setting per il quale presumibilmente si otterrà la rimborsabilità (pazienti con prognosi più infausta – vedi oltre), di un approccio di valutazione basato sul metodo *Multiple Criteria Decision Analysis* (MCDA).

Nello specifico, la raccolta delle valutazioni da parte del *panel* di esperti avverrà sulla base dell'approccio EVIDEM, nella sua 10^a versione, con l'obiettivo di effettuare una valutazione di priorità e di posizionamento del farmaco/indicazione oggetto di analisi rispetto ai seguenti "domini"¹:

- livello del bisogno,
- tipologia di beneficio apportato,
- beneficio e rischio incrementali rispetto all'alternativa terapeutica esistente sul mercato (rituximab),
- qualità delle evidenze,
- costo incrementale rispetto all'alternativa terapeutica esistente sul mercato (rituximab),
- fattibilità.

Caratteristiche della malattia

Il LF rappresenta il secondo più frequente tipo di linfoma nei Paesi occidentali, con un'incidenza di 4-5 nuovi casi × 100.000 abitanti/anno e una lieve prevalenza nel sesso femminile (1). L'incidenza standardizzata per età in Europa, calcolata tra il 2004 e il 2012 è 2,81 per 100.000 persone (2). Si tratta quindi di una malattia rara. Secondo i dati AIRTUM, l'incidenza in Italia sarebbe di poco superiore a 3 casi per 100.000 persone (1.849 casi incidenti) (3). Non esistono invece dati specifici sulla prevalenza del LF (i dati si riferiscono più generalmente al Linfoma Non Hodgkin, LNH).

Il LF è una malattia a decorso indolente e l'età mediana alla diagnosi è di 60 anni (4). Data la natura indolente

¹ Per una specifica analisi dei domini si rimanda alla parte introduttiva del questionario. Si osserva che non tutti i domini di EVIDEM sono stati presi in considerazione in quanto (i) alcuni saranno oggetto di un'analisi interna per evitare di sovraccaricare i *responder* di troppe valutazioni, essendo collegati in modo specifico al contesto regolatorio di riferimento (e tendenzialmente meno soggetti ad una valutazione discrezionale, quale ad esempio le caratteristiche del sistema sanitario) (ii) altri sono potenzialmente soggetti ad una valutazione troppo discrezionale data la possibile diversa interpretazione data a tali domini (costo/opportunità, sostenibilità).

della malattia, nell'80% dei pazienti il linfoma si presenta in stadio avanzato (stadio Ann Arbor III/IV)², anche se non raramente con caratteristiche di bassa aggressività e assenza di sintomi.

La presenza di terapie attive sulla malattia (che rimane comunque incurabile, in quanto soggetta a recidive) ha sensibilmente aumentato l'aspettativa di vita dei pazienti. Diversi studi pubblicati hanno infatti sottolineato il significativo miglioramento dell'aspettativa di vita osservata nei pazienti con LF durante gli ultimi decenni. I pazienti raggiungono una sopravvivenza mediana³ senza progressione della malattia di poco più di 10 anni (10,5 anni) (5) e una sopravvivenza globale mediana stimata in 12-15 anni. Tale risultato è dovuto, oltre alle terapie, ai progressi acquisiti nel campo della diagnostica e della terapia di supporto (6-8).

Le evidenze sull'impatto economico della patologia sono molto limitate e riferite prevalentemente ai costi a carico del Sistema sanitario, essendo spesso la patologia diagnosticata in età avanzata con impatto minimo sull'assenza dal lavoro dei pazienti e conseguente perdita di produttività (9).

L'approccio terapeutico al LF

Data la bassa probabilità della terapia di indurre un'eradicazione della malattia, la decisione se iniziare o meno un programma terapeutico dipende dallo stadio e dalla sintomaticità della malattia: i pazienti in stadio I (e a volte II), secondo il metodo Ann Arbor di stadiazione (cfr. *supra*), vengono spesso gestiti con un trattamento radiante locale; i pazienti in stadio avanzato ma con malattia indolente vengono in genere tenuti in vigile osservazione, rinviando l'inizio della terapia al momento di una progressione; i pazienti sintomatici con malattia ad alto carico tumorale vengono invece avviati subito al trattamento (10).

² Il sistema di stadiazione usato nei LF è lo stesso proposto per il NHL.

- Stadio I: coinvolgimento di una sola regione (I) o un solo organo o sede extra-linfatica;
- Stadio II: coinvolgimento di due o più regioni linfonodali o strutture linfatiche solo sullo stesso lato del diaframma o con coinvolgimento di organi o tessuti extra-linfatici contigui limitati;
- Stadio III: coinvolgimento di regioni linfonodali su entrambi i lati del diaframma che potrebbero includere la milza o organi o sedi extra-linfatici contigui limitati o entrambi;
- Stadio IV: coinvolgimento d'organo extra-linfatico diffuso o disseminato.

³ La mediana è un indice di sintesi statistica che divide la popolazione in due parti uguali, il 50% sotto il valore mediano, il 50% sopra il valore mediano.

L'attuale standard di trattamento per la gestione del paziente con LF avanzato è costituito da rituximab in associazione a chemioterapia, approvato a partire dal 1999. Gli studi EORTC 20891 (11) e PRIMA (12), pubblicati rispettivamente nel 2010 e 2011, hanno permesso di documentare il ruolo di rituximab come terapia di induzione (in combinazione con chemioterapia) e di mantenimento in una fase successiva (come monoterapia). In particolare, lo studio PRIMA, un programma di terapia combinata rituximab + chemioterapia seguito da un mantenimento con rituximab per 2 anni (o fino a risposta del paziente), è stato in grado di documentare sopravvivenze libere da progressione (*Progression Free Survival*, PFS) a 3 e 6 anni pari al 75% e 59%. Il successivo programma di follow-up sullo studio PRIMA ha evidenziato una PFS⁴ del 51% a 10 anni (rispetto al 35% nel braccio di controllo).

Con riferimento al profilo di rischio, l'uso di rituximab con chemioterapia è associato a un modesto incremento dell'incidenza di leuco-neutropenia, linfocitopenia B, ipogammaglobulinemia, in assenza di un significativo aumento di infezioni gravi (13).

Dopo diversi anni di mancata introduzione di nuove terapie sul LF in prima linea, è stata approvata (Decisione della Commissione Europea del 18-Set-2017) l'estensione di indicazione di obinutuzumab alla prima linea del LF (il farmaco era già stato approvato al rimborso per la Leucemia Linfatica Cronica con Determinazione AIFA di rimborsabilità 46/2017 e come seconda linea di LF avanzato con Determinazione AIFA di rimborsabilità 03/2017). Nello specifico, obinutuzumab in associazione a chemioterapia come terapia di induzione, seguito da obinutuzumab come terapia di mantenimento nei soggetti che ottengono una risposta, è indicato per il trattamento di pazienti con LF avanzato non pretrattato.

Era attesa l'approvazione della combinazione tra lenalidomide e rituximab (sperimentazione RELEVANCE NCT01476787). A dicembre 2017 è stato annunciato che tale combinazione non ha raggiunto la superiorità rispetto a rituximab più chemioterapia negli *endpoint* primari investigati (risposta completa e PFS). Obinutuzumab rimane quindi l'unica terapia a mostrare un vantaggio rispetto a rituximab, mentre, come indicato poco sopra, la combinazione lenalidomide e rituximab non può essere considerata come competitor di obinutuzumab nel trattamento in prima linea del LF.

Il livello di bisogno insoddisfatto

Nonostante il significativo miglioramento delle curve di sopravvivenza libera da progressione e il sensibile ritardo nella ricaduta della malattia grazie a rituximab, le ricadute rimangono un evento inevitabile. Inoltre, ogni fase di ricaduta è associata a una probabilità e durata di risposta significativamente ridotte. Infine, persiste un gruppo di pazienti nei quali l'impatto delle nuove terapie rimane insufficiente (14-18).

Secondo una recente analisi di sintesi dei risultati di 13 studi clinici sperimentali (19), l'incidenza dei pazienti in terapia di prima linea che progredisce a 2 anni è pari al 29%.

Un aspetto molto rilevante, che potrebbe condizionare le scelte di rimborsabilità, è che il rischio di progressione è maggiore per i pazienti ad alto rischio sulla base dell'indice FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*). L'indice FLIPI è un indice di rischio di progressione della malattia dopo il trattamento. Il punteggio dell'indice FLIPI varia da 0 a 5. Il rischio 0-1 è considerato basso, il rischio 2 intermedio e il rischio 3-5 alto. L'assegnazione dei pazienti ai diversi gradi di rischio è basata sulla presenza o sull'assenza di una serie di fattori di rischio: età (>60 anni), stadio Ann Arbor III-IV (cfr. *supra*), numero di sedi linfonodali coinvolte (>4), livelli di emoglobina e di lattato deidrogenasi.

Ad oggi quindi, nonostante i significativi progressi che hanno radicalmente migliorato la prognosi dei pazienti con LF, rimane aperto il bisogno di nuove terapie in grado da un lato di prolungare ulteriormente la qualità e la durata della risposta e dall'altro di vincere i meccanismi primari di farmacoresistenza.

Dati di beneficio (clinico e umanistico) di obinutuzumab

Obinutuzumab, con riferimento al LF, è già approvato per il trattamento di pazienti che non rispondono o che hanno avuto progressione di malattia durante o fino a 6 mesi dopo il trattamento con rituximab o un regime contenente rituximab, in associazione a bendamustina (seconda linea di trattamento) (cfr. *supra*).

Recentemente è stata approvata da EMA (*European Medicine Agency*) una nuova indicazione di obinutuzumab (sempre in associazione a chemioterapia) seguito da obinutuzumab come terapia di mantenimento nei pazienti con LF avanzato non pretrattato (prima linea di trattamento).

La terapia di induzione prevede i seguenti regimi terapeutici:

- sei cicli della durata di 28 giorni in associazione a bendamustina;
- sei cicli della durata di 21 giorni in associazione a CHOP (ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, prednisone), seguiti da altri due cicli di obinutuzumab in monoterapia;
- otto cicli della durata di 21 giorni in associazione a CVP (ciclofosfamide, vincristina e prednisone).

I pazienti che ottengono una risposta completa o parziale al trattamento di induzione devono continuare a ricevere obinutuzumab 1.000 mg in monoterapia di mantenimento, una volta ogni 2 mesi, per 2 anni o fino a progressione della malattia.

L'approvazione di obinutuzumab in prima linea è basata sullo studio GALLIUM (BO21223), studio in cui il comparatore attivo utilizzato è rituximab (entrambi i farmaci sono associati a chemioterapie in induzione, cui segue per i pazienti rispondenti alla terapia in induzione la monoterapia di mantenimento). I risultati dell'analisi *ad interim* sono stati pubblicati a seguito di un *follow-up* mediano di 34,5 mesi (8). In sintesi, lo studio evidenzia:

- un rilevante prolungamento della PFS: a tre anni l'80% dei pazienti trattati con obinutuzumab sono sopravvissuti e non progrediti contro il 73,3% di quelli trattati con

⁴ Sopravvivenza in assenza di progressione della patologia.

rituximab, con una riduzione del 34% del rischio di progressione/morte (Hazard Ratio, HR⁵ 0,66; Intervallo di Confidenza al 95%, IC95%⁶ 0,51-0,85); l'incremento della PFS è indipendente dal regime chemioterapico impiegato e ritenuto di rilevanza clinica in sede di pianificazione dello studio (*target level* del 25%);

- un aumento con obinutuzumab delle reazioni avverse severe di grado ≥ 3 (74,6% vs 67,8%). Gli eventi più comuni sono le reazioni da infusione (59,3% vs 48,9%), neutropenia e trombocitopenia, che registrano (con l'eccezione della neutropenia febbrile di grado 3) il maggiore incremento rispetto a rituximab. L'incremento delle reazioni avverse rispetto a rituximab dipenderebbe comunque dalle chemioterapie associate (una recente pubblicazione ha evidenziato come l'incremento del rischio vari a seconda della chemioterapia associata, anche se il confronto è viziato dalla mancata randomizzazione dei pazienti alle chemioterapie) (20) ed è suscettibile di incertezza di interpretazione, in relazione all'ampiezza elevata degli intervalli di confidenza;
- una riduzione della mortalità dal 7,7% al 5,8% (HR 0,75), ma con un ampio intervallo di confidenza (IC95% 0,49-1,17) e, quindi, una bassa precisione delle stime;
- una sostanziale stabilità della qualità della vita (questionario FACT-Lym ed EQ-5), ma ancora con intervalli di confidenza delle stime ampi che non consentono di trarre conclusioni definitive.

Una successiva analisi presentata al congresso ASH del 2017 (21) ha evidenziato come i pazienti trattati con obinutuzumab mostrano una riduzione del 46% del rischio di progressione entro 24 mesi dalla randomizzazione.

Lo Studio GALLIUM riporta nel materiale supplementare le evidenze di efficacia e rischio comparativo stratificate per tipologia di pazienti. In particolare viene messo in evidenza che i pazienti con indice prognostico FLIPI medio/alto (cfr. *supra*) presentano una riduzione del rischio di progressione/morte rispettivamente del 41% e del 42% contro il 34% su tutta la popolazione (cfr. *supra*), mentre i pazienti con Indice FLIPI 0-1 (rischio basso) mostrano un leggero incremento del rischio di progressione/morte se trattati con obinutuzumab. Questo aspetto è stato preso in considerazione in Inghilterra dal NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), che ha raccomandato obinutuzumab proprio per i pazienti con indice FLIPI pari o superiore a 2 (cfr. *infra*). Gli altri elementi di stratificazione non determinano un differenziale così importante sugli effetti del farmaco.

Dati di costo di obinutuzumab

Non esistono oggi evidenze economiche (ovvero analisi di costo-efficacia) di obinutuzumab nel trattamento di prima linea del LF in studi di valutazione economica pubblicati nella letteratura scientifica.

⁵ L'HR misura il rapporto tra probabilità di progressione/morte con obinutuzumab e rituximab (ad esempio, 0,66 significa 34% in meno di probabilità di progressione o morte).

⁶ L'IC95% ci indica che con probabilità del 95% le osservazioni su HR ricadranno nell'intervallo considerato.

Le evidenze riguardano l'uso di obinutuzumab in combinazione con clorambucile nella Leucemia Linfatica Cronica (prima di linea di trattamento), in Portogallo [€20.397/QALY (*Quality Adjusted Life Years*) rispetto a clorambucile⁷ e dominante⁸ rispetto alla combinazione rituximab/clorambucile] (22), Paesi Bassi (€21.823/QALY e €11.344/QALY a confronto, rispettivamente, con clorambucile e la combinazione rituximab/clorambucile) (23), Spagna (€24.734/QALY a confronto con la combinazione rituximab/clorambucile) (24) e Regno Unito (€28.686/QALY rispetto alla combinazione rituximab/bendamustina) (25).

Il NICE, che nel Regno Unito valuta i farmaci sulla base della loro costo-efficacia, ha inizialmente dato parere favorevole all'ingresso di obinutuzumab nel *Cancer Drugs Fund*, a condizione dell'applicazione di uno sconto. L'iniziale mancata raccomandazione piena è stata motivata non tanto dall'elevato rapporto incrementale di costo-efficacia ("*the ICERs have the plausible potential for satisfying the criteria for routine use*")⁹ ma da dati non sufficientemente maturi sulla sopravvivenza dei pazienti. Successivamente, a Marzo 2018 il NICE ha raccomandato obinutuzumab nel trattamento di prima linea del LF per pazienti adulti con un indice FLIPI ≥ 2 (rischio intermedio o alto) a condizione che l'azienda fornisca il farmaco con lo sconto (confidenziale) previsto dal relativo PAS (*Patient Access Scheme*).

In Italia il costo della terapia in prima linea del LF, valorizzato al prezzo ex-factory al netto degli sconti obbligatori di legge e negoziati con AIFA è il seguente: i) rituximab biosimilare (presente sul mercato solo per somministrazione endovenosa) €25.158,55, ii) rituximab originatore (presente sia per somministrazione endovenosa che sottocutanea) €28.686,56¹⁰, e iii) obinutuzumab (presente sul mercato solo per somministrazione endovenosa) €71.658,60.

Considerando che per i prodotti in oggetto sono vigenti alcuni sconti non visibili e considerando che il prezzo di obinutuzumab per l'indicazione in oggetto è in fase di negoziazione, possiamo considerare rituximab biosimilare l'alternativa più conveniente, seguita da rituximab originatore che offre anche la somministrazione sottocutanea. Obinutuzumab a seguito della negoziazione potrebbe mantenere una *premium price* rispetto a rituximab originatore in funzione della maggiore efficacia nei pazienti con FLIPI moderato/alto.

Di seguito si riassumono graficamente nella Figura 1 i range di costo per la terapia in prima linea del LF.

⁷ I QALY misurano la sopravvivenza corretta per la qualità di vita: un QALY è un anno di sopravvivenza in condizioni di perfetta salute.

⁸ Una terapia A è dominante su B se meno costosa e più efficace.

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta472/resources/obinutuzumab-with-bendamustine-for-treating-follicular-lymphoma-refractory-to-rituximab-pdf-82604962663621> (data ultimo accesso, 20 gennaio 2018; punto 4.14).

¹⁰ Il costo di rituximab sottocute è €25.158,55. Per una BSA standard (*Body Surface Area*) di 1,86 il costo della formulazione endovenosa è leggermente più elevato, ma essendo la BSA in Italia inferiore (tra 1,7 e 1,75) il costo dell'endovenosa è sostanzialmente in linea con quello della sottocutanea.

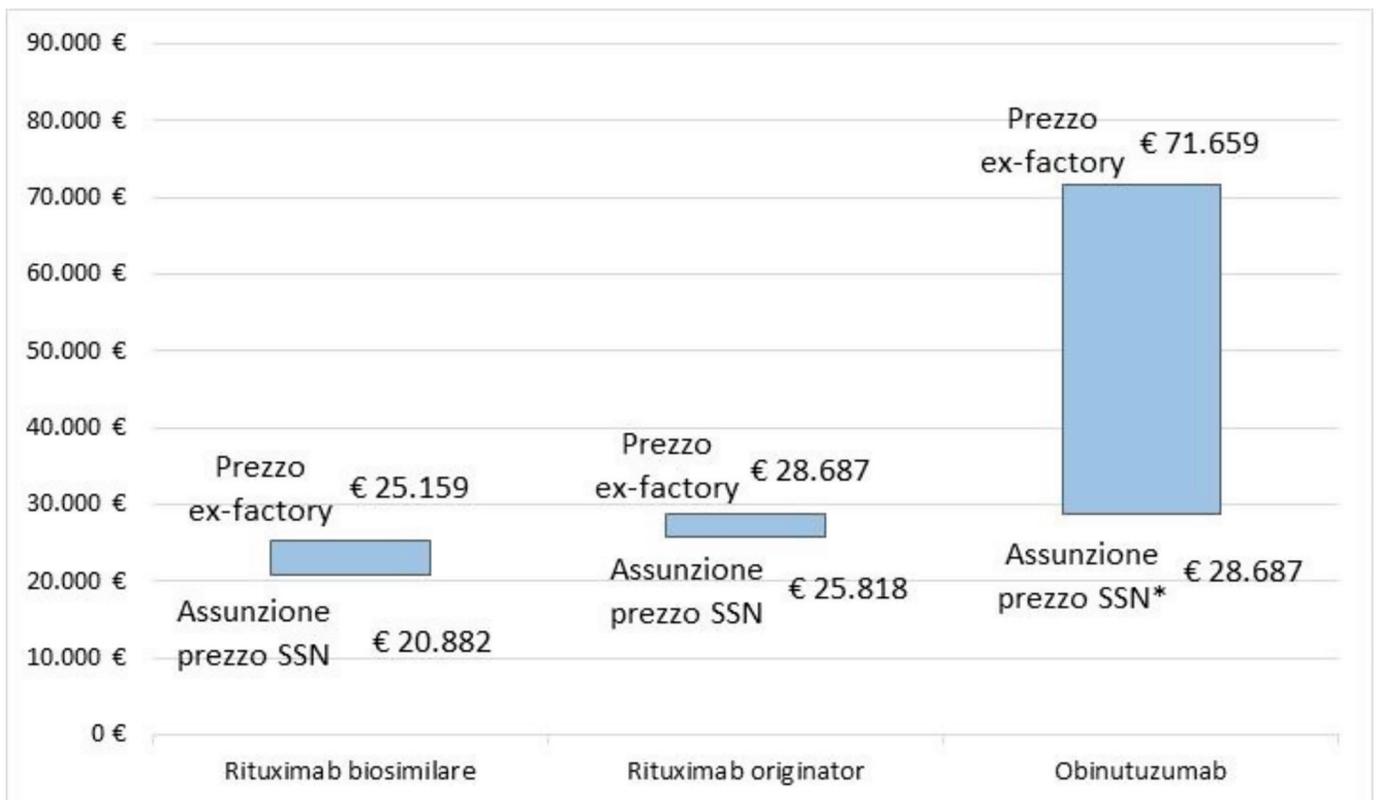


Fig. 1 - Costo dei trattamenti in prima linea per il LF.

* Il costo minimo assume un prezzo in linea con quello di rituximab originator.

Accettabilità/impatto organizzativo

Obinutuzumab può essere somministrato solo per via endovenosa, mentre rituximab presenta sia la formulazione endovenosa che quella sottocute. L'uso della formulazione sottocute di rituximab determina un minore dispendio di tempo per la somministrazione della terapia a vantaggio del paziente (con effetti potenziali sulle preferenze di questi ultimi)

e può avere un impatto organizzativo sulle Aziende sanitarie, liberando tempo al personale (e spazi per altri pazienti). Tali effetti sono comunque riscontrabili nella sola fase di mantenimento, poiché nella fase di induzione rituximab è associato a chemioterapia somministrata per via endovenosa.

Non si riscontrano ulteriori elementi differenziali sotto il profilo dell'accettabilità della terapia da parte del paziente e dell'impatto organizzativo.

Tabella - Evidenze comparative

	Obinutuzumab	Rituximab (originator/biosimilare)	Note
PFS a 3 anni (a)*	80%	73,3%	HR 0,66 [IC 0,51-0,85]
Mortalità a 3 anni	5,8%	7,7%	HR 0,75 [0,49-1,17]
Incidenza reazioni avverse ≥3 (b)	74,6%	67,8%	–
Costo terapia	€ 28.687-71.659	Biosimilare: € 20.882-25.159 Originator: € 25.818-28.687	–

(a) Incidenza pazienti *non* progrediti o morti a 3 anni.

(b) Per il livello 3 è usualmente richiesta qualche forma di assistenza, l'intervento medico e una terapia. Per il livello 4 è spesso richiesta l'ospedalizzazione. Il livello 5 significa decesso.

* Dato statisticamente significativo.

HR = Hazard Ratio; PFS = Progression Free Survival.

Il costo terapia è stato stimato per rituximab e fornito dall'azienda titolare dell'AIC per obinutuzumab.

Bibliografia

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee-guida linfomi edizione 2016.
2. Smith A, Crouch S, Lax S et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004–2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575–84.
3. AIRTUM. Rare haematological diseases (Rapporto AIRTUM. I tumori in Italia 2015). http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2016/TUMORIRARI/AIRTUM_RARI_S014_haema.pdf
4. Muneishi M, Nakamura A, Tachibana K et al. Retrospective analysis of first-line treatment for follicular lymphoma based on outcomes and medical economics. *Int J Clin Oncol*. 2017 Oct 24. [Epub ahead of print].
5. Salles GA, Seymour JF, Feugier P. Long term follow-up of the PRIMA Study: half of patients receiving rituximab maintenance remain progression free at 10 years. 2017 Oral Abstract #486.
6. Liu Q, Fayad L, Cabanillas F et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2006;24:1582–9.
7. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:8447–52.
8. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol* 2005;23:5019–26.
9. Foster T, Miller JD, Boye ME, Russell MW. Economic burden of follicular non-Hodgkin's lymphoma *Pharmacoeconomics*. 2009;27(8):657–79.
10. Guide ESMO/ACF per il Paziente, basate sulle Linee Guida per la Pratica Clinica ESMO. Linfoma Follicolare. <http://www.esmo.org/content/download/102488/1811308/file/IT-Linfoma-Follicolare-una-Guida-per-il-Paziente.pdf> (Accesso Aprile 2018).
11. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L et al. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2853–58.
12. Salles G, Seymour JF, Offner F et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9759):42–51.
13. Salles G, Mounier N, de Guibert S et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008, 112:4824–31.
14. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106:3725–32.
15. Herold M, Haas A, Srock S et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:1986–92.
16. Marcus R, Imrie K, Belch A et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105:1417–23.
17. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:4579–86.
18. Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol*. 1995;13:140–7.
19. Casulo C, Le-Rademacher J, Dixon J et al. Stat validation of POD24 as a robust early clinical endpoint of poor survival in follicular lymphoma: results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation using individual data from 5,453 patients on 13 clinical trials. 2017, ASH 412.
20. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM Study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol*. 2018.
21. Launonen A et al. Abstract accepted for presentation at ASH 2017 (abstract 1490).
22. Paquete AT, Miguel LS, Becker U et al. Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia in Portuguese patients who are unsuitable for full-dose fludarabine-based therapy. *Appl Health Econ Health Policy*. 2017;15(4):501–12.
23. Blommestein HM, de Groot S, Aarts M et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. *Leuk Res*. 2016;50:37–45.
24. Casado LF, Burgos A, González-Haba E et al. Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;21(8): 475–84.
25. Becker U, Briggs AH, Moreno SG et al. Cost-effectiveness model for chemoimmunotherapy options in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia unsuitable for full-dose fludarabine-based therapy. *Value Health*. 2016;19(4): 374–82.