

# TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA CON BENDAMUSTINA, IBRUTINIB Y RITUXIMAB

Normativa de Cobertura

**Realizada:** setiembre 2013

**Revisada:** octubre 2025

## **FNR – Normativa de Cobertura**

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA CON BENDAMUSTINA, IBRUTINIB Y RITUXIMAB

El documento se encuentra disponible en: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

***El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.***

Fondo Nacional de Recursos  
La Cumparsita 1373 pisos 6 y 7  
Tel: 2624 4091  
C.P. 11.200, Montevideo, Uruguay.  
Email: [fnr@fnr.gub.uy](mailto:fnr@fnr.gub.uy)  
[www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy)

**Técnico Asesor:** Dr. Lem Martínez.  
Prof. Agdo. Dr. Pablo Muxí.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

**Para citar esta normativa:**

Fondo Nacional de Recursos (2025) *“Tratamiento de la Leucemia Linfóide Crónica con Bendamustina, Ibrutinib y Rituximab. Normativa de cobertura”*. Recuperado de: [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy) - Normativas.

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
Leucemia Linfóide Crónica (LLC)	4
<b>INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR</b>	<b>5</b>
Tratamiento con Rituximab LLC en debut	5
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>5</b>
<b>Criterios de exclusión</b>	<b>5</b>
LLC en recaída	6
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>6</b>
<b>Criterios de exclusión</b>	<b>6</b>
Tratamiento con Bendamustina LLC en debut o en recaída	6
<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>6</b>
<b>Criterios de exclusión</b>	<b>7</b>
Tratamiento con Ibrutinib	7
LLC en debut portador de delección 17p.	7
<b>Criterios de inclusión</b>	<b>7</b>
<b>Criterios de exclusión</b>	<b>7</b>
<b>PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO</b>	<b>8</b>
Rituximab (6 ciclos)	8
Bendamustina (6 ciclos)	8
Ibrutinib (hasta progresión lesional y/o efecto adverso que impida mantener tratamiento)	8
<b>AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS</b>	<b>9</b>
Requisitos del trámite de autorización	9
<b>Ingreso de la solicitud</b>	<b>9</b>
<b>Historia Clínica</b>	<b>9</b>
Paraclínica necesaria para la autorización	10
<b>SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS</b>	<b>11</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>12</b>

## INTRODUCCIÓN

### Leucemia Linfoide Crónica (LLC)

La Leucemia Linfoide Crónica (LLC) es una neoplasia que integra los síndromes linfoproliferativos crónicos. Se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos funcionalmente incompetentes; de origen clonal, fenotipo B.

Es una de las leucemias más frecuentes, de presentación en la edad adulta. La incidencia global es de 3/100.000 personas por año; varía con la raza y la localización geográfica y aumenta de forma exponencial con la edad (media de edad al diagnóstico de 70 años). En Uruguay la incidencia es de 5,65 casos por 100.000 habitantes por año, según el registro de la Sociedad de Hematología del Uruguay.

Dentro de los factores pronósticos, hoy los más relevantes son las alteraciones moleculares, y dentro de ellas, el más relevante es la presencia de la delección 17p.

Esta alteración está presente en aproximadamente 7 % de pacientes al debut y en la evolución puede llegar a más del 50%.

Existe un grupo de fármacos efectivos en los pacientes con delección 17p, uno de ellos es el Ibrutinib.

No todos los pacientes requieren tratamiento al momento del diagnóstico dada la heterogeneidad de las presentaciones de la enfermedad. Se estima que 40% de los pacientes nunca requieren un tratamiento. Se recomienda para las formas asintomáticas mantener una conducta de observación y control.

La terapia está indicada en debut o recaída ante la presencia de:

- Evidencia de compromiso medular progresivo, con desarrollo de anemia y/o trombocitopenia (Rai estadios III-IV, Binet C).
- Esplenomegalia o linfadenopatía de crecimiento masivo, progresivo o sintomático.
- Linfocitosis progresiva con incremento de más de 50 % en periodo de dos meses, o tiempo de duplicación linfocitaria menor a 6 meses.

- Fenómenos autoinmunes: anemia hemolítica o plaquetopenia que no responde a terapia corticoidea u otro tratamiento standard.
- Síntomas constitucionales:
  - Pérdida de peso 10 % o mayor en seis meses (no intencional).
  - Fatiga significativa (ECOG  $\geq$  2, limitación para trabajar, para actividades de la vida diaria).
  - Fiebre  $> 38^{\circ}$  durante dos o más semanas, sin causa infecciosa evidente.
  - Sudoración nocturna durante un mes en ausencia de infección.

La linfocitosis absoluta no debe utilizarse como único indicador de tratamiento.

Criterios de evaluación de respuesta, recaída y enfermedad refractaria, de acuerdo a guías para diagnóstico y tratamiento de LLC, 2008. IWCLL.

## **INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR**

El FNR cubrirá los tratamientos contemplados en esta normativa para la LLC con Rituximab, Bendamustina e Ibrutinib exclusivamente para las indicaciones que se detallan a continuación:

### **Tratamiento con Rituximab LLC en debut**

#### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Portador de status clínico – funcional (CIRS  $\leq$  6) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

#### **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.

- Portador de delección p17.

## **LLC en recaída**

### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Portador de status clínico – funcional ( $\text{CIRS} \leq 6$ ) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.
- Si previamente fue tratado con plan que incluyó Rituximab, la duración de la respuesta debe haber sido mayor a 24 meses.
- Previamente tratado con otro plan validado en LLC independientemente del tiempo transcurrido.
- Se autorizarán un máximo de 2 tratamientos por paciente.

### **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Portador de delección p17.

## **Tratamiento con Bendamustina LLC en debut o en recaída**

### **Criterios de Inclusión**

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) en debut o recaída.
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Paciente no candidato a régimen de PQT en base a Fludarabina.
- Si previamente fue tratado con plan que incluyó Bendamustina, la duración de la respuesta debe haber sido mayor a 24 meses.

- Portador de status clínico – funcional ( $\text{CIRS} \leq 6$ ) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.
- Se autorizarán un máximo de 2 tratamientos por paciente.

### **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.
- Portador de delección p17.

## **Tratamiento con Ibrutinib**

### **LLC en debut portador de delección 17p.**

#### **Criterios de inclusión**

- Diagnóstico confirmado de acuerdo a criterios de I.W.C. L. L. (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia).
- Estadios A progresivos, B progresivos o estadios C de Binet.
- Con criterio de indicación de tratamiento de acuerdo a definiciones previas.
- Como primera línea de tratamiento por su LLC.
- Portador de status clínico – funcional ( $\text{CIRS} \leq 6$ ) del paciente que permita predecir que tolerará el protocolo de tratamiento establecido en cuanto a dosis y frecuencia.

#### **Criterios de exclusión**

- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones co-mórbidas.



## PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Deberá plantearse propuesta terapéutica validada (R – PQT), ajustada a la patología, su estadificación y características evolutivas.

### **Rituximab (6 ciclos)**

- Protocolo i/v: 375 mg/m<sup>2</sup> asociado a la QT por 6 ciclos.

Profilaxis de neumocistosis y de Herpes zoster si existen antecedentes.

### **Bendamustina (6 ciclos)**

- Tratamiento por 6 meses a dosis de 60 a 100 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 y día 2 de un ciclo de 28 días.

### **Ibrutinib (hasta progresión lesional y/o efecto adverso que impida mantener tratamiento)**

- Ibrutinib 420 mg/día (3 cápsulas de 140 mg) v/o.

## AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

**Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).**

### Requisitos del trámite de autorización

#### Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

**Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:**

[https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n\\_aspectos\\_admin\\_medicamentos.pdf](https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf)

#### Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

**El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.**

## Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser recientes (menores a 3 meses) y enviarlos al FNR.

- Estudio de Médula Ósea (optativo): mielograma con inmunofenotipo y/o biopsia con IHQ.
- Hemograma. Con inmunofenotipo por citometría de flujo en sangre periférica, que confirme fehacientemente diagnóstico de acuerdo a criterios internacionales; debiendo incluir: CD19, CD20, CD5, CD23, Ig, CD79b o CD22, CD38, FMC7.
- PEF.
- Estudio de medio interno:
  - Creatininemia y azoemia.
  - Ionograma con calcemia.
  - Funcional y enzimograma hepático.
  - Beta 2 microglobulina
  - LDH.
  - Test de Coombs
  - Serología de hepatitis virales B, C y VIH.
  - Ecografía de abdomen y Rx de tórax.
  - TAC sin contraste/ RNM (cuando esté indicado).
  - Estudio citogenético y FISH con búsqueda de del 13, 11 y 17/ 17p.
  - Evaluación cardiovascular: ECG.
- Opcionales:
  - Estudio mutacional de IgVH
  - Notch1 – BIRC3 - SF3 B1

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen y/o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

## SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on - line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

### **Los criterios de suspensión del tratamiento son:**

- Progresión lesional bajo tratamiento (de acuerdo a guías para diagnóstico y tratamiento de LLC, 2008. IWCLL.).
- Intolerancia al tratamiento.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico hematólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma

## BIBLIOGRAFIA

### Rituximab

1. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink a M, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2 [cited 2011 Aug 26];376(9747):1164–74.
2. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria - Ciudad de Buenos Aires / Argentina. Rituximab en el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica - Informe de Respuesta Rápida No 286 Rituximab.
3. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15; 111(12):5446–56.
4. Zenz T, Gribben JG, Hallek M, Döhner H, Keating MJ, Stilgenbauer S. Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. *Blood*. 2012 May 3 [cited 2013 Aug 26]; 119(18):4101–7.
5. Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology*. American Society of Hematology. Education Program. 2012 Jan; 2012:76–87.
6. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Apr 1 [cited 2013 Aug 26]; 28(10):1756–65.
7. Dretzke J, Barton P, Kaambwa B, Connock M, Uthman O, Bayliss S, et al. Rituximab for the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Health technology assessment (Winchester, England) [Internet]*. 2010 Oct; 14(Suppl. 2):19–26.

## Bendamustina

8. Kanti R Rai, Stephan Stilgenbauer, Jon C Aster. Clinical features and diagnosis of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on Mar, 2019.)
9. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. Bendamustina. Ficha Técnica. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT\\_72571.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT_72571.pdf)
10. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. Br J Haematol. 2019;184 (4):524–35.
11. HAYES, Inc. First-Line treatment of non-Hodgkin lymphoma with bendamustine in combination with anti-cd20 antibodies. Lansdale: HAYES, Inc. Healthcare Technology Brief Publication. 2016
12. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016; 17(8):1081–93.
13. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, et al. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: A multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;17(1):57–66. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00447-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00447-7)
14. Pavlovsky A, En A, De Hodgkin L. Nuevas drogas en Linfoma de Hodgkin: Brentuximab y Nivolumab: ¿pueden mejorar una historia ya exitosa? New drugs in Hodgkin Lymphoma: Can they make this story even better? Número Extraordin XXII Congr Oct. 2015; 19:114–21.
15. Hill BT, Nastoupil L, Winter AM, Becnel MR, Cerhan JR, Habermann TM, et al. Maintenance rituximab or observation after frontline treatment with bendamustine-rituximab for follicular lymphoma. Br J Haematol. 2019; 184(4):524–35.
16. Friedberg JW. Progress in Advanced-Stage Follicular Lymphoma. J Clin Oncol 2018;36(23):2363–5. Disponible

en:

<http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.79.3083>

- 17.EMA. Questions and answers on Levact and associated names 1 (bendamustine hydrochloride, 2.5 mg / ml , powder for concentrate for solution for infusion ). 2011; 1 (July 2010):2009–10.
- 18.Cheson BD, Trask PC, Gribben JG, Dimier N, Kimby E, Lugtenburg PJ, et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma treated in the phase III GADOLIN study with obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine alone. Ann Hematol [Internet]. Annals of Hematology; 2017;96(2):253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-016-2878-5>
- 19.Central RC, Controlados E, Register CC, Trials C, Library TC. Bendamustina para pacientes con neoplasias linfoides de células B asintomáticas incluida la leucemia linfocítica crónica.
- 20.International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation. Ficha técnica de la Bendamustina. Última actualización 28/11/2015. Disponible en: <https://www.iwmf.com/>

## Ibrutinib

- 21.Barrientos JC. Sequencing of chronic lymphocytic leukemia therapies. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2; 2016(1):128-136.
- 22.Donato M, Bardach A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Ciapponi A. Venetoclax en leucemia linfocítica crónica recidivante o refractaria. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 654, Buenos Aires, Argentina. Junio 2018. ISSN 1668- 2793. Disponible en: [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar)
- 23.Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre SE, y col. Extended follow-up and impact of high-risk prognostic factors from the phase 3 RESONATE study in patients with previously treated CLL/SLL. OPEN Leukemia (2018) 32,83–91
- 24.Brown JR, Moslehi J, Ewer MS, O'Brien SM, Ghia P, Cymbalista F, y col. Incidence of and risk factors for major haemorrhage in patients treated with ibrutinib: An integrated analysis. British Journal of Haematology, 2019, 184, 558–569.
- 25.Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, y col. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2013; 369(1):32–42.
- 26.Caffaro MJ. Ibrutinib: Inhibidor de tirosina kinasa de Bruton Ibrutinib. Potent inhibitor. Hematología. 2014; 18(3):262–66.

27. Catherwood MA, Gonzalez D, Donaldson D, Clifford R, Mills K, Thornton P. Relevance of TP53 for CLL diagnostics. *J Clin Pathol*. 2019; 72(5):343–6.
28. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): A randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 200–11.
29. Sociedad de Hematología del Uruguay. Guía de diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfóide Crónica. Noviembre 2018. Disponible en: <http://www.shu.com.uy/>
30. Eichhorst B, Hallek M. Prognostication of chronic lymphocytic leukemia in the era of new agents. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1):149-155.
31. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto IMBRUVICA. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.
32. Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). IMBRUVICA.– Leucémie lymphoïde chronique. FÉVRIER 2017. Disponible en : <https://www.inesss.qc.ca/>
33. Jain N, O'Brien S. First-line therapy for young patients with CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1): 146–148.
34. Lamanna N, O'Brien S. Novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2; 2016(1):137-145.
35. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Ibrutinib for previously treated chronic lymphocytic leukaemia and untreated chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion or TP53 mutation. 2017 ;(January 2017):32. Disponible en: [nice.org.uk/guidance/ta429%0D](http://nice.org.uk/guidance/ta429%0D)
36. Nih H. Ibrutinib (Imbruvica) with bendamustine and rituximab for chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma? second line (Structured abstract). *Heal Technol Assess Database*. 2016 ;(2):2–3. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32016000431/frame.html>
37. Tran PN, O'Brien S. The safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Sep;16(9):1079-1088
38. Deminco A, Alemán A, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de Ibrutinib en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica con delección del cromosoma 17p. IP–04–016–0103. Abril, 2016. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Ministerio de



Salud Pública, Uruguay.

39. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C6, Österborg A, Siddiqi T, Thirman MJ, Furman RR, Ilhan O, Keating MJ, Call TG, Brown JR, Stevens-Brogan M, Li Y, Clow F, James DF, Chu AD, Hallek M, Stilgenbauer S. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):1409-1418.
40. Jones J, Mato A, Coutre S, Byrd JC, Furman RR, Hillmen P, Osterborg A, Tam C, Stilgenbauer S, Wierda WG, Heerema NA, Eckert K, Clow F, Zhou C, Chu AD, James DF, O'Brien SM. Evaluation of 230 patients with relapsed/refractory deletion 17p chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib from 3 clinical trials. *Br J Haematol.* 2018 Aug; 182(4):504-512.
41. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, Sharman J, Wierda W, Jones J, Zhao W, Heerema NA, Johnson AJ, Luan Y, James DF, Chu AD, Byrd JC. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood.* 2018 Apr 26; 131(17):1910-1919.