
**EFICACIA Y SEGURIDAD
DE BENDAMUSTINA
ASOCIADA A RITUXIMAB
EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOCÍTICA
CRÓNICA**

IP – 01 – 017 - 086

Enero 2017

ESTA EVALUACIÓN SE ELABORÓ A SOLICITUD DEL SR. MINISTRO DE SALUD PÚBLICA CON EL FIN DE DECIDIR LA INCORPORACIÓN DEL FÁRMACO E INDICACIÓN ANTES MENCIONADOS.

LA INFORMACIÓN CONTENIDA EN ESTE DOCUMENTO TIENE COMO PRINCIPAL OBJETIVO APOYAR LA TOMA DE DECISIÓN SOBRE EL INGRESO DE ESTOS FÁRMACOS AL FORMULARIO TERAPÉUTICO DE MEDICAMENTOS EN EL CONTEXTO DEL SISTEMA NACIONAL INTEGRADO DE SALUD.

ESTE INFORME NO SUSTITUYE LAS DECISIONES CLÍNICAS CONSIDERADAS EN PACIENTES ESPECÍFICOS, POR LO QUE ADEMÁS NO INTERVIENE EN GUÍAS O EN PAUTAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Se incluye la evidencia científica publicada hasta la fecha: 05/01/2017.

Fecha de publicación: Enero 2017

Expediente de solicitud de incorporación: 12/001/1/2299/2014

Declaración de conflictos de interés. Los autores y revisores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Magdalena Irisarri	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Carolina Ramilo	División Evaluación Sanitaria Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Magdalena Irisarri, Pedrosa D, Alemán A, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de bendamustina asociada a rituximab en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica. IP-01-017- 086. Enero, 2017. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

CONTENIDO	3
INTRODUCCIÓN.....	4
Características de la enfermedad	4
Descripción de la tecnología en evaluación	4
Descripción de las tecnologías alternativas	5
OBJETIVOS	6
Objetivo general y específico	6
METODOLOGÍA.....	6
Estrategia	6
Estrategia para realizar la búsqueda (Anexo I).....	6
Selección de estudios	7
Criterios de inclusión	7
Población	7
Intervención.....	7
Extracción de datos	7
Variables de eficacia y seguridad.....	7
RESULTADOS	8
Resultados de la búsqueda (Anexo I).....	8
Resultados de eficacia.....	8
Resultados de otras Agencias y Grupos de Estudio de LLC (Anexo II).....	9
Resultados de seguridad	12
DISCUSIÓN.....	12
CONCLUSIONES	13
BIBLIOGRAFÍA.....	14
Anexo I: Guías de tratamiento	15
Anexo II	16

INTRODUCCIÓN

Características de la enfermedad

La Leucemia Linfocítica 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) (1).

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.

La elección del tratamiento de la LLC debe realizarse teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Presencia de Del 17p (FISH).
- Edad y performance status del paciente
- Enfermedades concomitantes.
- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente

Descripción de la tecnología en evaluación

El clorhidrato de bendamustina es un agente antitumoral alquilante. Este agente y sus derivados actúan provocando el entrecruzamiento de las cadenas del ADN dobles y simples por alquilación dando como resultado una alteración en la síntesis y reparación del ADN, conduciendo a la muerte celular a través de múltiples vías (2).

La bendamustina en asociación con el rituximab (BR) se usa como tratamiento de la LLC en pacientes que no están aptos para recibir el tratamiento estándar Fludarabina, Ciclofosfamida y Rituximab (FCR) y es cubierto por el FNR.

FICHA TÉCNICA

Bendamustina Clorhidrato 25 mg y 100 mg

Fármaco	Clorhidrato de bendamustina
Nombre comercial	RAMIZA
Forma farmacéutica	Polvo liofilizado para solución inyectable RAMIZA 25: vial de 10 mL color ámbar conteniendo liofilizado inyectable de bendamustina Clorhidrato 25 mg. Cada vial de RAMIZA 25 contiene: Clorhidrato de bendamustina (como monohidrato) 25 mg; Exc. c.s.
Presentación	RAMIZA 100: vial de 25 mL color ámbar conteniendo liofilizado inyectable de bendamustina Clorhidrato 100 mg. Cada vial de RAMIZA 100 contiene: Clorhidrato de bendamustina (como monohidrato) 100 mg; Exc. c.s.
Vía de administración	Infusión intravenosa
Laboratorio	ICLOS S.A
Nº de registro	43994

Descripción de las tecnologías alternativas

Incluidas en la cobertura

El tratamiento de elección de la LLC, según las pautas del FNR, en pacientes menores de 70 años y/o sin comorbilidades asociadas y en ausencia de la delección del brazo largo del cromosoma 17 del(17p), consiste en 6 ciclos (mínimo de 4 ciclos) de FCR, administrados de la siguiente manera:

- fludarabina (30 mg/ m² día 1 al 3 de cada ciclo),
- ciclofosfamida (300 mg/ m² día 1 al 3 de cada ciclo),
- rituximab (375 mg/m² el primer ciclos y 500 mg/ m² ciclos 2 al 6).

Otros protocolos de tratamientos alternativos, aceptados por el FNR, principalmente en la población de pacientes mayores de 70 años y/o con comorbilidad asociada, son Mini CHOP más Rituximab (Mini CHOP-R) o Bendamustina más Rituximab (BR).

El tratamiento con Mini CHOP-R consiste en:

- ciclofosfamida (250 mg. /m², días 1,2 y 3 de cada ciclo),
- doxorubicina (25 mg/m² día 1),
- vincristina (1.4 mg/m², dosis máxima 2 mg día 1),
- prednisona (1mg/kg/día por 5 días),
- rituximab (375 mg/m² el primer ciclo y 500 mg/ m² ciclos 2 al 6).

La segunda opción alternativa BR consiste en bendamustina (90 mg/m² día por 2 días) más rituximab (375 mg/m² el primer ciclo y 500 mg/m² ciclos 2 al 6).

OBJETIVOS

Objetivo general y específico

Asesorar sobre la inclusión al en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) de bendamustina en asociación con rituximab para el tratamiento de la LLC en primera línea.

METODOLOGÍA

Estrategia

El tratamiento de la LLC con BR ya ha sido previamente incorporado en el FTM, por el FNR, como una de las opciones terapéuticas para la LLC (en segunda línea) (1).

Se realiza una búsqueda abreviada para actualizar la evidencia disponible para comparar la eficacia y seguridad de BR en comparación con FCR (la primera opción de tratamiento aceptada por el FNR).

También se realiza una búsqueda de protocolos de tratamiento establecidos por Agencias y Grupos de Estudio de la LLC, referentes en otros países.

Estrategia para realizar la búsqueda (Anexo I)

Se realizó una búsqueda de las pautas de tratamiento de la LLC en la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en la European Society for Medical Oncology (ESMO), la Belgian Hematological Society (BHS), el German CLL Study Group (GCLLSG) y en la Sociedad Argentina de Hematología (SAH).

Además se realizó una búsqueda en The Cochrane Library (<http://cochrane.bvsalud.org>) y en PubMed utilizando los términos de búsqueda previamente definidos.

La fecha de la búsqueda fue el 30 de diciembre de 2016 y fueron incluidos únicamente artículos en inglés, español, portugués y francés.

Las palabras claves utilizadas para realizar la búsqueda fueron "chronic lymphocytic leukemia", "bendamustine hydrochloride" and "rituximab".

("leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell"[MeSH Terms] AND "bendamustine hydrochloride"[MeSH Terms]) AND "rituximab"[MeSH Terms] AND ("2013/01/01"[PDAT]: "2016/12/31"[PDAT])

Selección de estudios

Dado que se trata de una intervención cuya eficacia y seguridad ya han sido previamente evaluadas y está incluida en los protocolos de tratamiento del FNR se seleccionarán revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados y controlados (posteriores al último incluido en las RS) desde octubre del 2013 hasta enero del 2017.

Criterios de inclusión

Se tomarán como criterios de inclusión artículos de Estudios Clínicos Aleatorizados (ECAs) o revisiones sistemáticas (RS) de ECAs que compararan una rama conteniendo bendamustina más rituximab versus otra rama con fludarabina, ciclofosfamida más rituximab.

Población

Pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica.

Intervención

Bendamustina más rituximab.

Extracción de datos

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales.

Variables de eficacia y seguridad

Eficacia. La variable de eficacia principal es la sobrevida global (SG) y la secundaria es la sobrevida libre de progresión (SLP).

Seguridad. Determinar los eventos adversos graves clase 3 o mayores.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda (Anexo I)

De la estrategia de búsqueda no se identificaron ECAs que cumplieran con los criterios de selección.

Se encontraron una meta-análisis y cuatro estudios clínicos con las siguientes características:

- 1 estudio de fase III, aleatorizado, abierto, internacional de no –inferioridad.
- 1 estudio observacional, retrospectivo de real life.
- 1 estudio observacional, abierto, prospectivo, longitudinal y multicéntrico.
- 1 estudio observacional, abierto, retrospectivo y multicéntrico.

Resultados de eficacia

Se toman en cuenta los resultados de la revisión sistemática *“Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG)”* que mostró que la tasa de SG a los 3 años fue superior en los pacientes que recibieron quimioterapia asociada con inmunoterapia comparado con quimioterapia sola, como tratamiento de primera línea (3).

La tasa de SG fue de 87,9% con FCR y de 90,7% con BR en comparación con una tasa de SG de 84,6% con FC, 77,5% con fludarabina y 77,4% con clorambucilo.

La presencia de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de primera línea mostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG.

La SG media fue de 94,4 meses en los pacientes tratados con anticuerpos versus 84,3 meses en los pacientes que recibieron tratamiento en ausencia de anticuerpos ($P < 0.001$). El análisis de regresión de Cox univariable mostró que los pacientes que nunca recibieron tratamiento con anticuerpos aumentaron el riesgo de muerte 1,42 veces (HR 1,42; 95% IC: 1,185-1,694).

El estudio “Quimio inmunoterapia de primera línea con bendamustina más rituximab versus fludarabina, ciclofosfamida más rituximab en pacientes con leucemia linfocítica crónica avanzada (CLL10): un ensayo internacional, abierto, aleatorizado, de fase 3, de no inferioridad” mostró luego de un tiempo de observación de 37.1 meses, una SLP de 55,2 meses (95% IC Intervalo no evaluable) en el brazo de tratamiento con

FCR comparado con una SLP de 41, 7 meses (95% IC 34,9-45,3) en el brazo con BR. (HR 1.643, 90.4% CI 1.308–2.064) (4).

Resultados de otras Agencias y Grupos de Estudio de LLC (Anexo II)

El tratamiento de la LLC está recomendado en pacientes de alto riesgo (estadios Rai III-IV o Binet C) y/o que presenten una enfermedad activa.

Previo a iniciar el tratamiento se deben considerar distintos factores:

- Factores relacionados con el paciente: edad, performance status, comorbilidades, función renal, función de la médula ósea, y el deseo del paciente.
- Factores relacionados con la enfermedad: delección del brazo largo del cromosoma 17 y/ o mutación del gen p53.
- Factores relacionados con el tratamiento: intensidad de la respuesta y duración, contraindicaciones y efectos adversos a los distintos posibles tratamientos.

La elección del tratamiento de la LLC refractaria o en recaída depende de factores tales como el tiempo de duración de la primera remisión de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y los efectos adversos relacionados con el tratamiento de 1era línea.

Si la duración de la primera remisión excede los 24 meses, en general se repite el tratamiento de primera línea.

En caso de que la remisión dure menos de 24 semanas se recomienda no repetir el tratamiento de primera línea. Sin embargo, no hay protocolos de tratamiento establecidos para el tratamiento de segunda línea.

A continuación se detallan las guías de tratamiento de Agencias o Grupos de Estudio para el grupo de pacientes con LLC sin del (17p) y/o del (11q) y/o mutación p53.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda los siguientes tratamientos (5).

Tratamiento de 1era línea:

- Pacientes < 70 años, sin comorbilidades significativas: Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab (FCR).
- Pacientes \geq 70 años y pacientes menores de 70 años con comorbilidades significativas: Obinutuzumab más Clorambucilo.

Tratamiento de 2da línea:

- Enfermedad refractaria o en recaída: Ibrutinib.

El uso de Bendamustina más Rituximab (BR) está planteado como cuarta, quinta e incluso sexta opción terapéutica en pacientes en ausencia del (17p) dependiendo de la edad, la presencia de comorbilidades asociadas y la respuesta al primer tratamiento. En el caso específico de pacientes menores de 70 años, sin del (17p) pero en presencia de del (11q) el tratamiento con BR es recomendado como segunda opción terapéutica.

La European Society for Medical Oncology (ESMO) aconseja, en pacientes sin del (17p) ni mutación TP53, los siguientes tratamientos (6):

Tratamiento de 1era línea:

- Pacientes < 70 años, sin comorbilidades significativas: Fludarabina, Ciclofosfamida, Rituximab (FCR).
- Pacientes \geq 70 años, sin comorbilidades significativas y con riesgo de infección: BR.
- Pacientes con comorbilidad significativa: clorambucilo más obinutuzumab.

Tratamiento de 2da línea:

- Pacientes sin comorbilidad significativa y con recaída tardía (mayor de 2 años): BR o un inhibidor de BCR \pm rituximab.
- Pacientes con comorbilidad significativa y con recaída tardía (mayor de 2 años): BR o FCR.
- Pacientes con comorbilidad significativa y recaída temprana (<2 años): BR o FCR.

La Sociedad Argentina de Hematología (SAH) recomienda la elección de los siguientes tratamientos en LLC sin del (17p) ni mutación p53 (7):

Tratamiento de 1era línea

- Pacientes <70 años sin comorbilidad significativa: Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (FCR)
- Pacientes >70 años sin comorbilidad significativa (tratamiento de primera línea): Bendamustina, rituximab (BR).
- Pacientes con comorbilidad significativa: Clorambucilo (dosis ajustada) \pm corticosteroides.

Tratamiento de 2da línea

Pacientes <70 años sin comorbilidad significativa y con recaída tardía (mayor de 2 años): FCR

Pacientes <70 años sin comorbilidad significativa y con recaída temprana (menor de 2 años): FCR. En caso de que el tratamiento de primera línea haya sido FCR, se recomienda el uso de BR.

La Sociedad de Hematología Belga (SHB) aconseja los siguientes tratamientos (8).

Tratamiento de 1era línea

- Pacientes <65 años sin comorbilidad significativa: Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (FCR).
- Pacientes >65 años sin comorbilidad significativa o no aptos para recibir FCR: Bendamustina más rituximab (BR).
- Pacientes >65 años con comorbilidad significativa: clorambucilo más obinutuzumab.

Tratamiento de 2da línea

- Pacientes sin comorbilidad significativa con recaída tardía (mayor de 2 años): nuevo tratamiento con quimio-inmunoterapia alternativa.
- Pacientes con comorbilidades significativas con recaída tardía (mayor de 2 años): Ibrutinib o idelalizumab-R.
- Pacientes sin comorbilidad significativa con recaída temprana: Ibrutinib o idelalizumab-R o allotransplante de MO.
- Pacientes con comorbilidad significativa con recaída temprana: Ibrutinib o idelalizumab-R.

Por último, el Grupo Alemán de Estudio de la LLC (GAELLC) plantea, en pacientes sin del (17p) ni mutación p53, los siguientes tratamientos (9) (10):

Tratamiento de 1era línea

- Pacientes <65 años sin comorbilidades significativas: FCR.
- Pacientes >65 años sin comorbilidades significativas y con riesgo de infección: BR.
- Pacientes con comorbilidades significativas: Clorambucilo más obinutuzumab.

Tratamiento de 2da línea

- Pacientes con comorbilidad significativa y recaída tardía (mayor de 2 años): repetir el tratamiento de primera línea.

Resultados de seguridad

Para los resultados de seguridad se tienen en cuenta los que reporta el estudio CLL10. Se observaron con mayor frecuencia neutropenias severas en pacientes tratados con FCR (235 [84%] de 279) comparado con pacientes tratados con BR (164 [59%] de 278).

También fueron más frecuentes las complicaciones por infecciones en el brazo de tratamiento FCR (109 [39%]) versus el brazo de tratamiento BR 69 [25%], siendo este aumento de la frecuencia más pronunciado en los pacientes mayores de 65 años (4).

DISCUSIÓN

Los resultados de la RS-meta-análisis mostraron que la tasa de SG a los 3 años es significativamente superior en los pacientes que recibieron quimioterapia más inmunoterapia comparada con los pacientes que recibieron quimioterapia sola, como tratamiento de primera línea.

La actualización de la evidencia está en concordancia con los planes de tratamiento para la LLC aceptados por el FNR (i).

Por otro lado, los resultados del estudio CLL10 mostraron que la SLP es significativamente superior en los pacientes que recibieron FCR comparado con los que recibieron BR. No se presentaron resultados de la SG.

Con respecto a la seguridad el tratamiento con BR mostró un perfil de seguridad más adecuado, especialmente en pacientes mayores de 65 años (4).

El análisis de las Guías de tratamiento de la LLC, elaboradas por diferentes Grupos referentes, reafirmó la evidencia de que el tratamiento estándar de 1era línea en pacientes sin comorbilidades significativas, sin delección del (17p) ni mutación p53, sigue siendo FCR.

Sin embargo, en los subgrupos de pacientes mayores de 65 años sin comorbilidades y de pacientes menores de 65 años con comorbilidades, las guías recomiendan el uso de BR como primera opción de tratamiento.

En la LLC refractaria o en recaída la elección del tratamiento de 2da línea depende, entre otros factores, del tiempo de la primera recaída de la enfermedad.

En caso de que la recaída sea superior a los 24 meses se recomienda repetir el tratamiento de 1era línea, pero si la recaída es inferior a 24 meses se aconseja no repetir el primer tratamiento.

Por lo tanto, el uso de BR como tratamiento de 2da línea está indicado en pacientes con LLC refractaria o en recaída mayor a 24 meses que hayan recibido como tratamiento de 1era línea BR.

CONCLUSIONES

De la actualización de la evidencia, surge que la combinación de bendamustina más rituximab es la primera opción como tratamiento de 1era línea en un subgrupo de pacientes que presente las siguientes características: LLC sin del (17p) ni mutación p53, mayores de 65 años pero sin comorbilidades o menores de 65 años pero con comorbilidades asociadas.

En el caso de LLC refractarias o en recaída, la BR es la primera opción como tratamiento de 2da línea, en pacientes con o sin comorbilidad, pero con un tiempo de recaída mayor de 24 meses.

Por lo tanto se recomienda realizar la revisión clínica, previo a la realización del análisis del impacto presupuestal para incorporar este medicamento en el Anexo I.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tratamiento de la Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) con rituximab. Normativa- versión Setiembre 2013. Fondo Nacional de Recursos.
2. NIH. U.S National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information. Pub Chem-Open Chemistry database.
3. **Paula Cramer et al.** Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015 Nov; 100(11): 1451–1459.
4. **Barbara Eichhorst et al.** First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial.
5. **B. Eichhorst T. et al** on behalf of the ESMO Guidelines Committee. NCCN Guidelines for patients. Chronic Lymphocytic Leukemia, versión 1.2106.
6. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl_5): v78-v84. Published: 25 August 2015 (update 2016).
7. **Sociedad Argentina de Hematología, edición 2015.** Guías de diagnóstico y tratamiento.
8. **Janssens A. et al.** On behalf of the BHS Lymphoproliferative Working Party. Updated BHS guidelines for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia anno 2016. *Belgian Journal of Hematology* Volume 6, Issue 5, December 2015.
9. **Iwona Huscorresponding and Jacek Roliński** .*Contemp Oncol* (Pozn). 2015; 19(5): 361–367. Published online 2015 Dec 22. Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia.
10. **Clemens-Martin et al.** Chronische Lymphatische Leukämie (CLL) Druckfassung Kommentieren. Dies ist die aktuell gültige Version des Dokuments. Stand: Januar 2017.

Anexo I: Guías de tratamiento

Leucemia linfocítica crónica: 1era línea de tratamiento (mejor opción)

Agencia/ Grupo	Sin del (17p) ni mutación p53			Comentarios
	<65 - 70 años Sin comorbilidad	≥ 65 - 70 años Sin comorbilidad o < 65 - 70 años Con comorbilidad	≥ 65 - 70 años Con comorbilidad	
NCCN	FCR	CLB + Obinutuzumab	CLB + Obinutuzumab	
ESMO	FCR	FCR o BR *	CLB + Obinutuzumab	*BR en caso de paciente > 70 años con riesgo de infección.
SAH	FCR	BR	CLB ± corticosteroides	
BHS	FCR	BR	CLB + Obinutuzumab	
GCLLSG	FCR	BR	CLB + Obinutuzumab	

FCR: Fludarabina Ciclofosfamida Rituximab. **BR:** Bendamustina Rituximab. **CLB:** Clorambucilo.

Anexo II

Bendamustina más rituximab como opción de tratamiento en 1era y 2da línea LLC sin del (17p) ni mutación p53

Agencia/ Grupo	BR tratamiento (opción n°)						Comentarios
	<65 - 70 años Sin comorbilidad		≥ 65 - 70 años Sin comorbilidad o < 65 - 70 años Con comorbilidad		≥ 65 - 70 años Con comorbilidad		
	1er tto	2do tto	1er tto	2do tto	1er tto	2do tto	
NCCN	4to*	6to	5to	4to	NA	NA	*si del(11q) es segunda opción de Tto.
ESMO	NA	NA	1era*	Repetir 1er tto**	NA	NA	* con riesgo de infección. ** si recaída > 24 meses y 1er tto BR.
SAH	2da	2da*	1era	NA	NA	NA	* independientemente del tiempo de recaída
BHS	2da	NA	1era	NA	NA	NA	
GCLLSG	NA	NA	1era	4to*	NA	2da**	* recaída > 24 meses. ** recaída > 24 meses.

BR: Bendamustina Rituximab.

Leucemia linfocítica crónica refractaria o en recaída: 2da línea de tratamiento

Agencia/ Grupo	Sin del (17p)			Comentarios
	<i>Sin comorbilidad Recaída tardía*</i>	<i>Comorbilidad Recaída tardía</i>	<i>Sin comorbilidad Recaída temprana**</i>	
NCCN	Ibrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib	
ESMO	BR o inhibidor BCR+R	BR o FCR	BR o FCR	
SAH	FCR		FCR o BR *	*BR si el 1er tratamiento: FCR
BHS	Quimio inmunoterapia alternativa	Ibrutinib o idelalizumab-R*	Ibrutinib o idelalizumab-R.	* Sin comorbilidad y recaída temprana: Ibrutinib o idelalizumab-R
GCLLSG	Repetir tratamiento de 1era línea.	Repetir tratamiento de 1era línea.	BR	

FCR: Fludarabina Ciclofosfamida Rituximab. **BR:** Bendamustina Rituximab.

* Recaída tardía: > 24 meses. **Recaída temprana: < 24 meses.