

GM-DFE-0595-2026
08 de setiembre de 2026

PARA: Direcciones Médicas, Comités Locales de Farmacoterapia, Servicios de Farmacia, Médicos Especialistas en Hematología **Hospitales Nacionales Generales, Especializados y Regionales**

Asunto: Lineamiento Terapéutico para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica y Delegación al Comité Local de Farmacoterapia de la resolución de solicitudes de Ibrutinib, Acalabrutinib y Venetoclax con Obinutuzumab.

Estimados doctores:

Reciban un cordial saludo. En atención a lo dispuesto por la Junta Directiva en la sesión N°9588 celebrada el 5 de marzo de 2026, en donde aprobó el Reglamento Selección y Gestión de Medicamentos en la CCSS y considerando el proceso de transición de la normativa, esta Dirección en conjunto con el Comité Central de Farmacoterapia han identificado la necesidad de mejorar la gestión operativa del Comité Central de Farmacoterapia, por lo que se solicitó a la Gerencia Médica su aval para que la Dirección de Farmacoepidemiología resuelva las solicitudes de medicamentos no incluidos en la Lista Oficial de Medicamentos que ya cuentan con un lineamiento de uso por parte del Comité Central de Farmacoterapia. Estos medicamentos serán trasladados en forma progresiva a los Comités Locales de Farmacoterapia para su resolución con el fin de simplificar la tramitología y facilitar los inicios de tratamiento en pro del beneficio a los pacientes, dada la elevada cantidad de solicitudes recibidas cada semana para análisis y resolución por parte del Comité Central de Farmacoterapia.

Es importante aclarar que estos medicamentos están en distintas etapas del proceso de inclusión a la Lista Oficial de Medicamentos (Formulario Terapéutico Institucional), por lo que conforme se vayan haciendo efectivas las inclusiones, se estará comunicando a todos los involucrados para que tomen las acciones administrativas correspondientes.

Lo anterior fue avalado por la Gerencia Médica, mediante el oficio GM-10001-2026 del 05 de junio de 2026, en el que se indica, lo siguiente:

“Analizada la propuesta planteada, la Gerencia Médica considera que las medidas descritas responden a una necesidad institucional orientada a garantizar una transición ordenada, eficiente y segura hacia el nuevo modelo regulatorio aprobado por la Junta Directiva, procurando la continuidad de los servicios, la oportunidad en

GM-DFE-0595-2026
08 de setiembre de 2026

la atención de los pacientes y el adecuado aprovechamiento de los recursos técnicos disponibles.

Asimismo, se estima que las acciones propuestas permiten fortalecer la capacidad resolutive institucional durante el período de implementación del nuevo reglamento, contribuyendo a la disminución de tiempos de respuesta y a la optimización de los procesos asociados a la gestión de medicamentos.

En virtud de lo anterior, se otorga el aval solicitado para la ejecución de las actividades descritas en el oficio GM-DFE-0469-2026, en el entendido de que dichas actuaciones deberán desarrollarse dentro del marco normativo vigente y sin perjuicio de las competencias que correspondan al Comité Central de Farmacoterapia o a cualquier otra instancia institucional conforme al ordenamiento jurídico aplicable durante el período de transición.”

En el caso de los medicamentos **Ibrutinib, Acalabrutinib y Venetoclax con Obinutuzumab, en el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica** continuación se presentan los lineamientos para uso institucional, para su resolución en los Comités Locales de Farmacoterapia mientras se incorporan en el Formulario Terapéutico Institucional (o Lista Oficial de Medicamentos).

Se recuerda que mientras no se haga efectiva la inclusión en el Formulario Terapéutico Institucional (o Lista Oficial de Medicamentos), las solicitudes deben gestionarse en el Formulario de Solicitud de un Medicamento No Incluido en la LOM para Tratamiento Crónico, adjuntando toda la información requerida para el análisis, según el lineamiento adjunto para uso del medicamento, para proceder con el análisis y resolución del caso.

Sin otro particular, agradeciendo su atención,

DIRECCIÓN DE FARMACOPEIDEMIOLOGÍA



Firma Digital

Dr. Ricardo Pérez Gómez
Director

CC:
Comité Central de Farmacoterapia
Dra. Leslie Chavarría Rodríguez, Jefe AMTC
Dra. María José Guadamuz Angulo, AMTC
Archivo

GM-DFE-0595-2026

08 de setiembre de 2026

Lineamiento Institucional para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica

La Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) es una neoplasia hematológica de curso crónico, caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos B maduros, con expresión típica de marcadores CD5 y CD19. Su comportamiento clínico es heterogéneo, oscilando desde formas indolentes hasta cuadros agresivos que requieren tratamiento oportuno.

El inicio y la selección del tratamiento dependen de la actividad de la enfermedad, la estratificación de riesgo biológico y las condiciones clínicas del paciente, más que de la edad cronológica.

Criterios generales para inicio de tratamiento

El tratamiento de la LLC **no es universal al diagnóstico** y deberá iniciarse únicamente en presencia de **enfermedad activa**, conforme a criterios clínicos aceptados (progresión sintomática, citopenias atribuibles a infiltración medular, adenopatías o esplenomegalia progresivas, síntomas B, entre otros).

Estratificación de riesgo biológico

Se consideran **factores de alto riesgo biológico**, los siguientes:

- Deleción del cromosoma 17p
- Mutación del gen TP53
- Estado no mutado del gen de las inmunoglobulinas (IGHV no mutado)
- Presencia de 3 o más mutaciones genéticas

Estos factores condicionan la elección del tratamiento de primera línea.

GM-DFE-0595-2026

08 de setiembre de 2026

Tratamiento

I. Tratamiento de primera línea

A. Pacientes sin alto riesgo biológico

1. En pacientes “fit” o “go”, podrán considerarse los siguientes esquemas: rituximab en combinación con bendamustina, o un esquema con clorambucilo.

- a. **Rituximab en combinación con Bendamustina,**

- i. Rituximab: 375 mg/m² de superficie corporal, posteriormente 500 mg/m² cada 28 días (6 ciclos).
 - ii. Bendamustina 70-100 mg/m² IV los días 1 y 2 del ciclo, cada 28 días (6 ciclos).

Si se administra el mismo día, bendamustina debe ser administrada después de la infusión con rituximab.

- b. **Clorambucilo**, vía oral.

B. Pacientes con alto riesgo biológico: Deleción 17p, mutación TP53 y/o IGHV no mutado, presencia de 3 o más mutaciones genéticas.

1. **Primera línea:** el esquema de tratamiento recomendado venetoclax en combinación con obinutuzumab, según la dosis establecida a continuación:

- a. **Venetoclax** vía oral (12 ciclos).

- i. 20 mg al día durante el ciclo 1, iniciando el día 22-28.
 - ii. 50 mg diarios durante el Ciclo 2, Día 1-7.
 - iii. 100 mg diarios durante el Ciclo 2, Día 8-14.
 - iv. 200 mg diarios durante el Ciclo 2, Día 15-21.
 - v. 400 mg diarios durante el Ciclo 2, Día 22-28.
 - vi. 400mg diarios del Día 1-28 para todos los ciclos subsiguientes hasta el final del Ciclo 12.

- b. **Obinutuzumab** infusión intravenosa (6 ciclos):

- i. Comenzando con 100 mg el día 1 y 900 mg el día 2 (o 1000 mg el día 1), 1000 mg los días 8 y el día 15 del ciclo 1, y posteriormente 1000 mg el día 1 de los ciclos 2 a 6.

Este esquema se considera **tratamiento preferente**, dada su eficacia, perfil de seguridad y carácter de tratamiento con duración definida.

GM-DFE-0595-2026
08 de setiembre de 2026

La edad cronológica **no constituye criterio restrictivo**, debiendo priorizarse la valoración integral del paciente.

II. Tratamiento de segunda línea

1. Pacientes que iniciaron con el esquema de tratamiento de Venetoclax combinado con Obinutuzumab y presentan recaída o progresión:
 - a. Se autoriza el uso de **Ibrutinib** a una dosis de 420 mg cada día VO. No obstante, su uso se debe evitar en pacientes con riesgo cardiovascular elevado:
 - i. Ibrutinib puede producir arritmias e insuficiencia cardíaca grave, que pueden ser más frecuentes en pacientes con un estado funcional ECOG 2 o superior, con comorbilidades cardíacas o en pacientes de edad avanzada.
 - ii. Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib, es necesario valorar detalladamente los antecedentes clínicos y la función cardíaca del paciente, en especial en aquellos con factores de riesgo para la aparición de patología cardíaca.
 - iii. Durante el tratamiento es preciso vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de deterioro de la función cardíaca, considerando realizar pruebas adicionales en pacientes con enfermedad cardiovascular.
 - iv. **La valoración del riesgo cardiovascular debe ser realizada por el médico hematólogo** tratante, quien en caso de considerar que el paciente requiere estudios o valoraciones por otras especialidades, debe solicitarlos.

Contraindicaciones específicas para uso de ibrutinib:

- i. Pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante.
 - ii. Hipertensión arterial de difícil control
 - iii. Antecedentes de arritmias ventriculares o paro cardíaco
- b. Alternativamente en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, se autorizará el uso de **Acalabrutinib** a una dosis de 100 mg dos veces día VO. La valoración de riesgo cardiovascular debe quedar debidamente documentada en el expediente del paciente, siendo los criterios para la elección de esta terapia los siguientes:

GM-DFE-0595-2026
08 de setiembre de 2026

- i. Para uso en pacientes con fibrilación auricular preexistente que requieren terapia anticoagulante.
 - ii. Hipertensión arterial de difícil control
 - iii. Antecedentes de arritmias ventriculares o paro cardiaco
2. En pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidor de BTK y presentan recaída o progresión:
- a. El esquema de tratamiento recomendado es **venetoclax en combinación con rituximab**
 - a. **Venetoclax:** el paciente debe completar el calendario de ajuste de dosis de 5 semanas:

Semana	Dosis diaria de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Y posteriormente, la dosis se mantiene en 400 mg una vez al día durante 24 meses a partir del Día 1 del Ciclo 1 de rituximab, mantener el tratamiento en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

- b. **Rituximab** se inicia después del calendario de ajuste de dosis de 5 semanas de venetoclax a una dosis de 375 mg/m² para el Ciclo 1 y de 500 mg/m² para los Ciclos 2-6.

Debe respetarse la secuencia clínica del tratamiento recibido. No existe evidencia que respalde intercambiar las líneas terapéuticas.

Consideraciones de seguridad

Todas las decisiones terapéuticas deberán ser **individualizadas**, documentadas en el expediente clínico y realizadas por **especialista en Hematología**.

Recomendaciones para la prescripción de los medicamentos:

- Es importante que el médico prescriptor promueva una adecuada adherencia. En caso de que el médico detecte alguna inconsistencia o en pacientes que tengan

GM-DFE-0595-2026

08 de setiembre de 2026

perfiles de baja adherencia deberá enviar al paciente al Programa de Atención Farmacéutica para asegurar y mejorar su adherencia.

- Las pacientes con capacidad reproductiva deben emplear métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.
- Se recomienda vigilancia estrecha de infecciones, eventos hematológicos y eventos cardiovasculares
- Durante el tratamiento con ibrutinib es preciso vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de deterioro de la función cardíaca, considerando realizar pruebas adicionales en pacientes con enfermedad cardiovascular.
- En el caso de los medicamentos acalabrutinib e ibrutinib el tratamiento debe mantenerse hasta que se evidencie progresión de la enfermedad, toxicidad grave no manejable, intolerancia persistente o incumplimiento terapéutico relevante.

Prescripción: Se autoriza la prescripción para especialistas en **hematología** de los medicamentos Ibrutinib (clave RE), Acalabrutinib (clave RE), Venetoclax (clave RE) en combinación con Obinutuzumab (clave HRE), todos para un nivel de usuario 2 A.

Se delega al **Comité Local de Farmacoterapia el análisis y resolución** de las solicitudes para medicamento No LOM de ibrutinib, acalabrutinib y venetoclax en combinación con obinutuzumab mientras se hace efectiva su inclusión en la LOM (o Formulario Terapéutico Institucional).

Cabe destacar que el Área de Farmacoeconomía realizará un **Estudio de Utilización de Medicamentos** de tipo indicación prescripción **cada 6 meses** para los fármacos de alto costo incluidos en el presente lineamiento. Lo anterior con el propósito de **verificar el apego de la indicación a los lineamientos institucionales autorizados**

Finalmente, resulta necesario señalar que posteriormente se emitirá un lineamiento integral para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Crónica. De momento, considerando la pronta implementación del Reglamento para la Selección y Gestión de Medicamentos en la CCSS y con la finalidad de promover una resolución expedita de los casos que requieren de estos medicamentos, se considera pertinente hacer de conocimiento de los Comités Locales de Farmacoterapia el lineamiento aquí establecido.