



Implementación de Terapias en LLC: Perspectiva Latinoamericana

Dra. Carolina Oliver

Grupo Uruguayo de Linfoma
Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos
Hospital Británico. CASMU, Montevideo Uruguay



Conflicto de interés

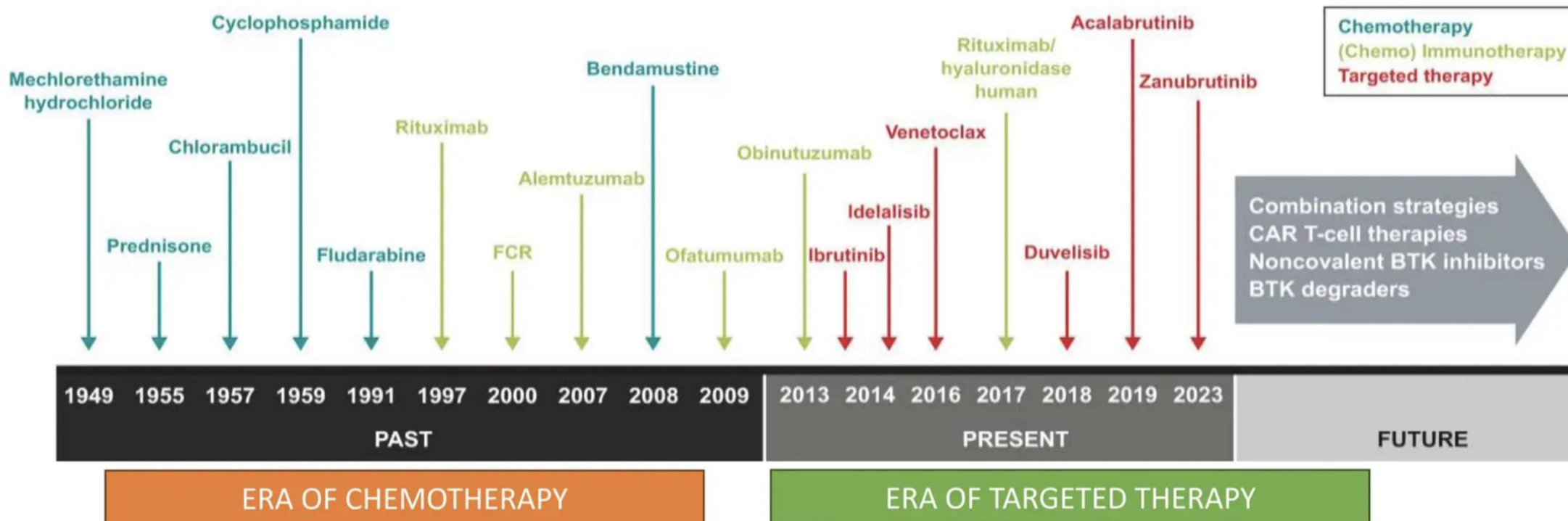
Categoría	
Empleado	No
Consultor	No
Propiedad accionaria	No
Fondos de investigación	ANII
Honorarios por conferencias	Abbvie, Adium, Johnson & Johnson, Roche
Participación de comité asesor	Abbvie, Adium, Roche, Servier
Educación Médica Continúa	Abbvie, Adium, BeOne, Johnson & Johnson, Roche

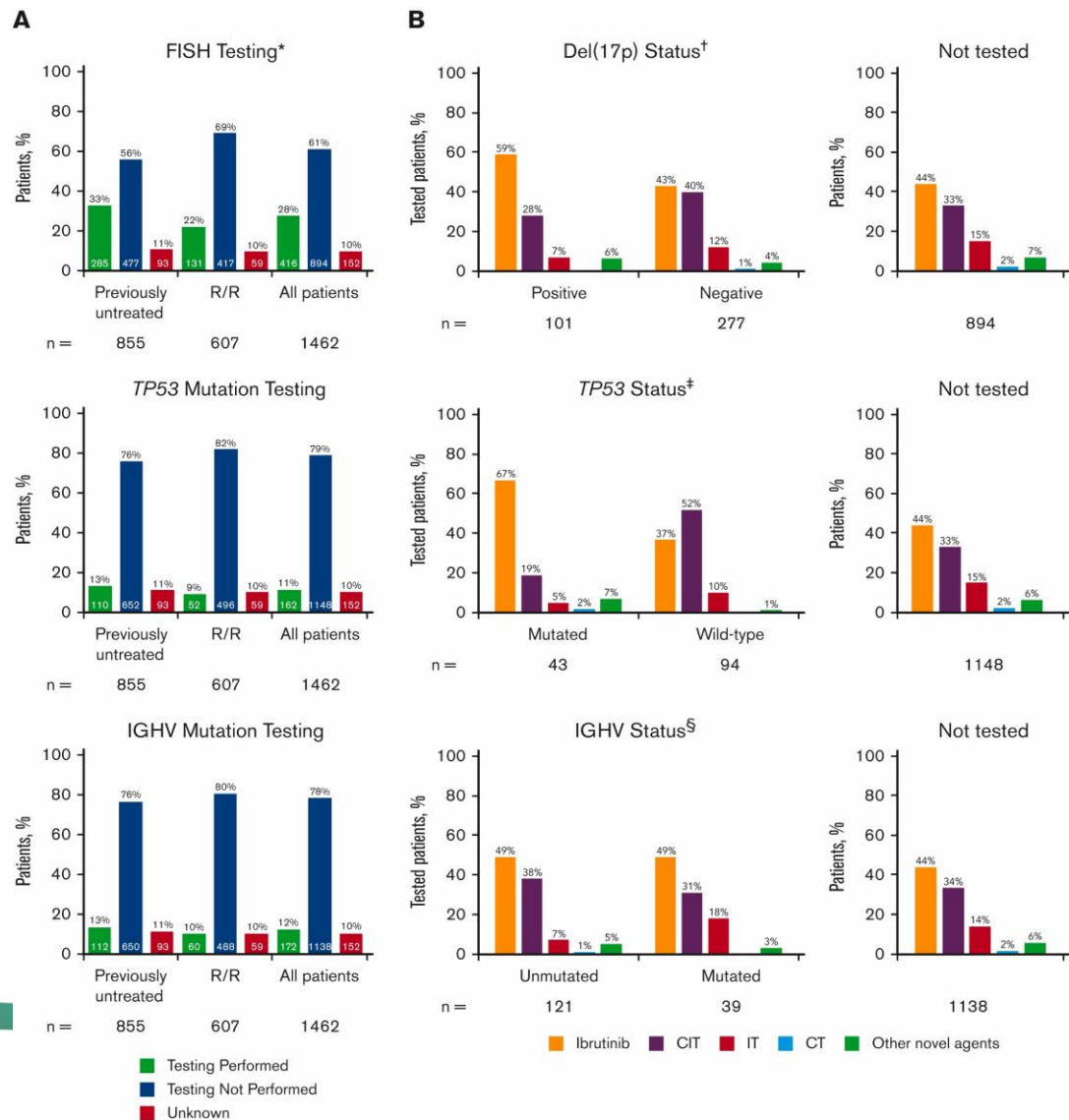


El progreso científico frente a los desafíos de la práctica real

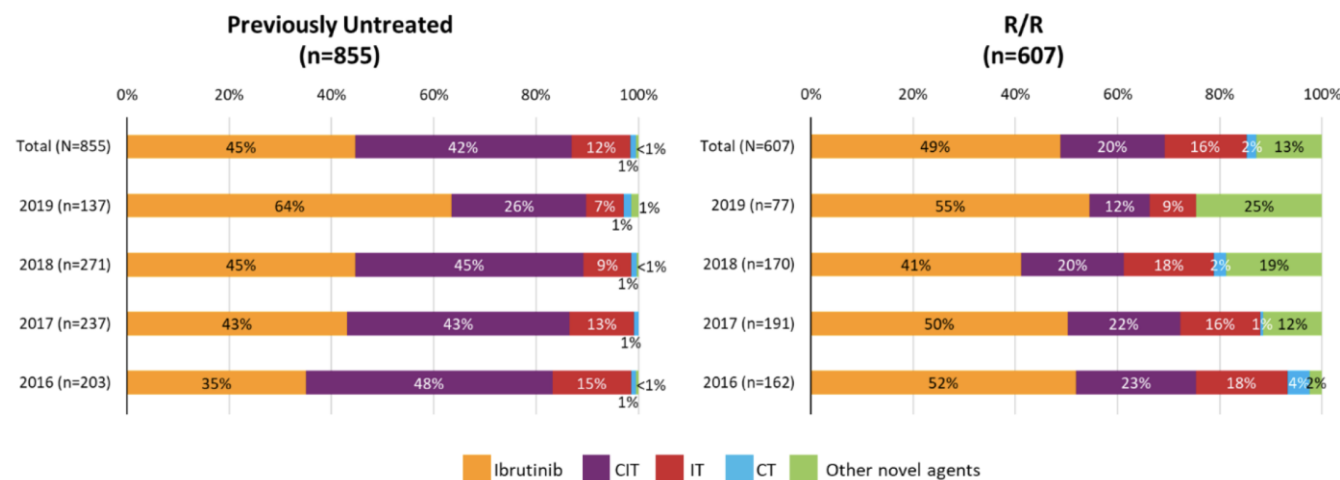


Evolución del tratamiento en LLC





A pesar del progreso logrado en el tratamiento de LLC, la implementación en la práctica diaria lleva tiempo





Desafíos del manejo de la LLC en América Latina



- Territorio: 20139378 km²
- Población: 668 millones de personas
- Etnias: gran diversidad
- PBI: 11000 dolares/capita



Evidencia regional

Evolving Treatment Patterns and Biomarker Utilization for Chronic Lymphocytic Leukemia in Latin America: A Multinational Real-World Study

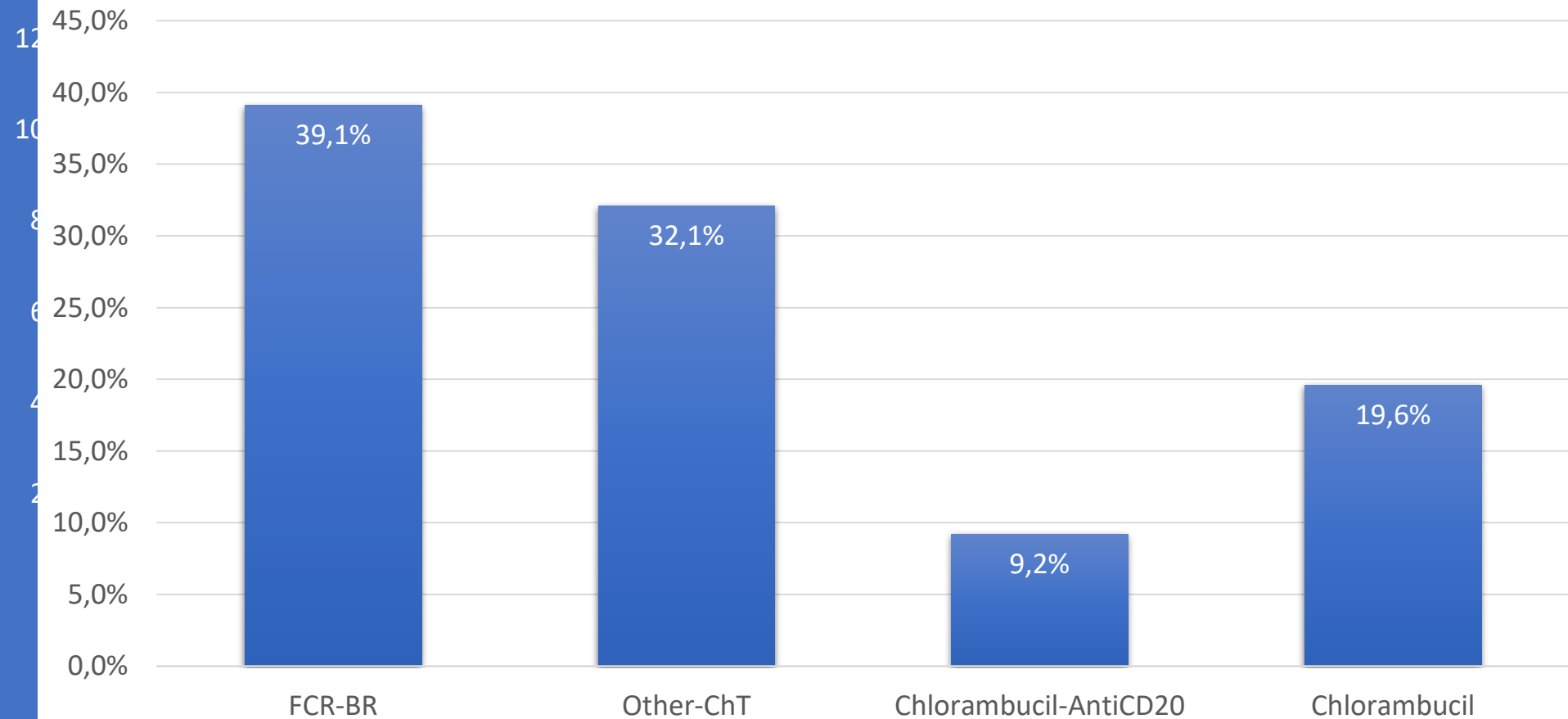
Carolina Oliver ¹ ; Luis Villela ² ; Victoria Irigoin ³ ; Macarena Roa ⁴ ; Sofia Rivarola ⁵ ; Lorena Cardozo ⁶ ; María Alejandra Torres ⁷ ; Denisse Castro ⁸ ; Fabiola Valvert ⁹ ; María Camila Martínez ¹⁰ ; Virginia Lema ¹¹ ; Ana Ines Landoni ¹² ; Sabrina Ranero ¹³ ; Victoria Remedi ¹² ; Alana Von Glasenapp ⁶ ; María Orlova ¹⁴ , Nancy Cristaldo ¹⁴ , José Alvarez ¹⁵ ; Fernando Perez-Jacobo ¹⁶ ; Arianna Robles ¹⁷ ; Melanie Otañez ¹⁸ ; Camila Peña ⁴ ; Sally Rose Paredes ⁸ ; German Stemelin ⁵ ; Henry Idrobo ¹⁹ ; Brady Beltran ⁸ ; Jorge Castillo ²⁰ ; Luis Malpica ²¹

Ha habido un desarrollo muy importante en el conocimiento de los factores pronósticos y en la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos

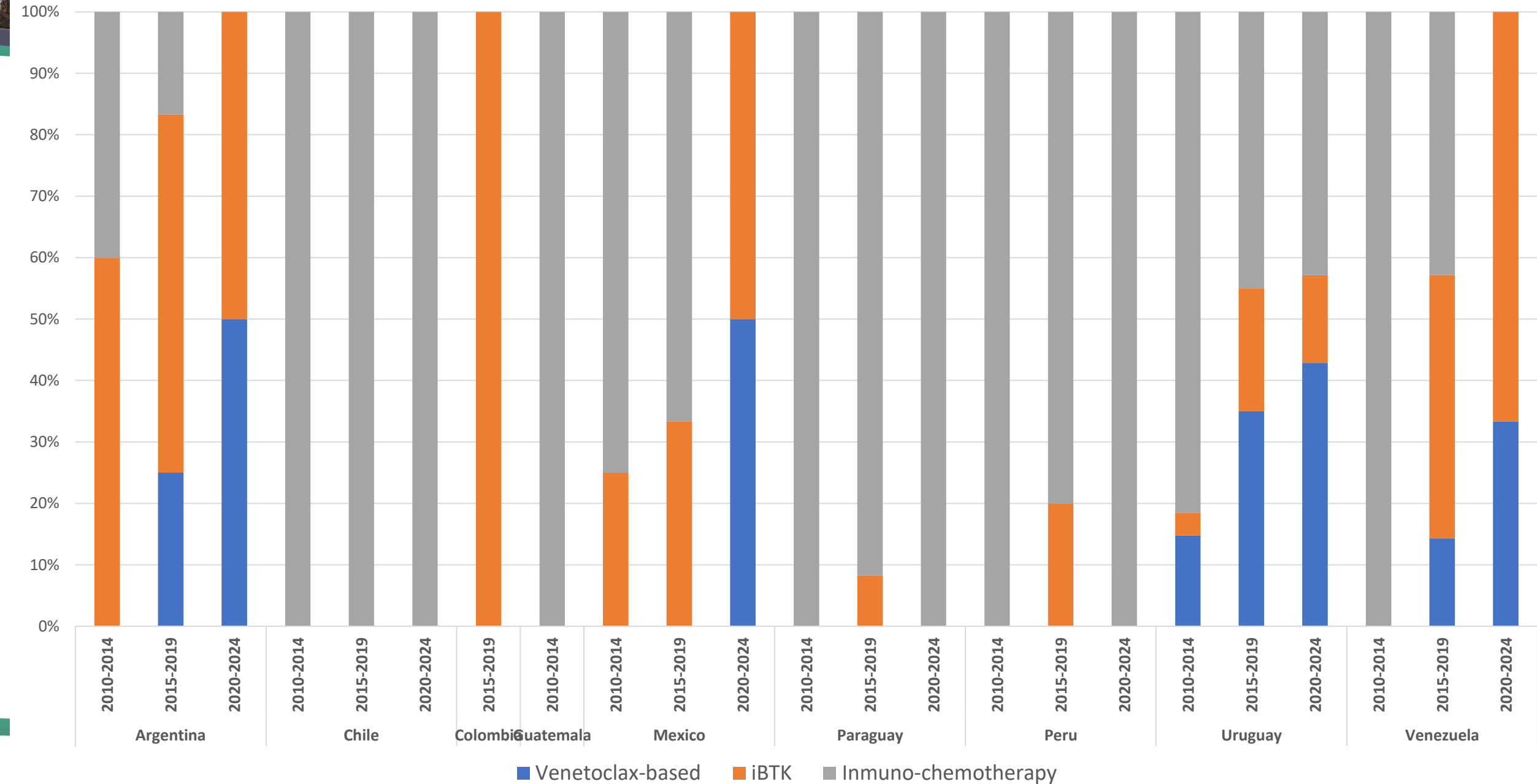
Latinoamérica es un vasto territorio con una enorme heterogeneidad racial, étnica, cultural y económica. Extrapolar las características clínicas y los patrones de tratamiento reportados en los países desarrollados a los pacientes de esta región podría no reflejar la realidad latinoamericana.



First line chemotherapy +/- immunotherapy



Treatment patterns regarding different periods of time and county in R/R CLL



Conclusiones



- Este análisis del mundo real destaca significativas disparidades en el manejo de la LLC en Latinoamérica
- A pesar de los avances hacia las terapias dirigidas, muchos pacientes aún carecen de acceso a pruebas pronósticas esenciales
- 1/3 de pacientes realizaron estudio CG/FISH previo a inicio de tratamiento
- 2020-2024:
 - 37,3 % utilizaron tratamientos target en 1L
 - 46,5 % utilizaron tratamientos target en R/R



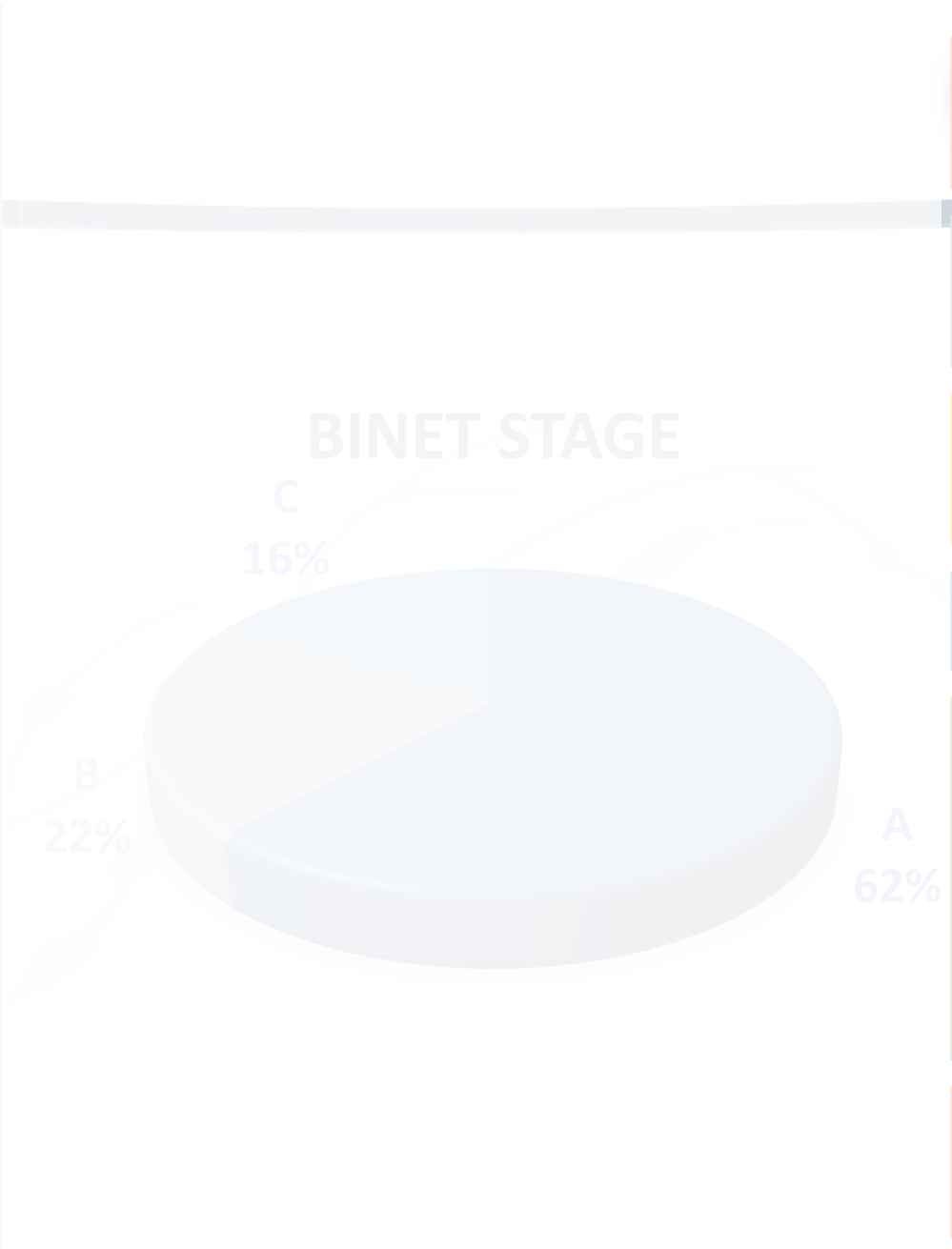
Situación actual LATAM 2025:

11 países

N = 4649



TABLE 1		N = 4649
Median age (range)		67 yo (21-106)
Male		2724 (58.6%)
Race		
Caucasian		1189
Black		17
Asiatic		1
Indigenous		12
Mixed race		69
No data		3366
Institutions:		
- Public:		1893 (40%)
- Private:		2756 (60%)
ECOG 0-1		89.9%
Median CIRS score		4



CD 38

- Available: 1923 patients
- Poitive: 22%

B2 microglobulin

- Available: 2269 patients
- High: 1050 (46.3%)

LDH

- Available: 2983 patients
- High: 864 (29%)

Citogenetics

- Available: 763 (16%)

FISH

- 4 tests available: 634 patients
 - del(13q): 19%
 - +12 16%
 - del(11q): 13%
 - del17p: 19%
- Del17p aislada: 12% (122/1015)

p53

- Available: 342
- 56 mutated (16.4%)

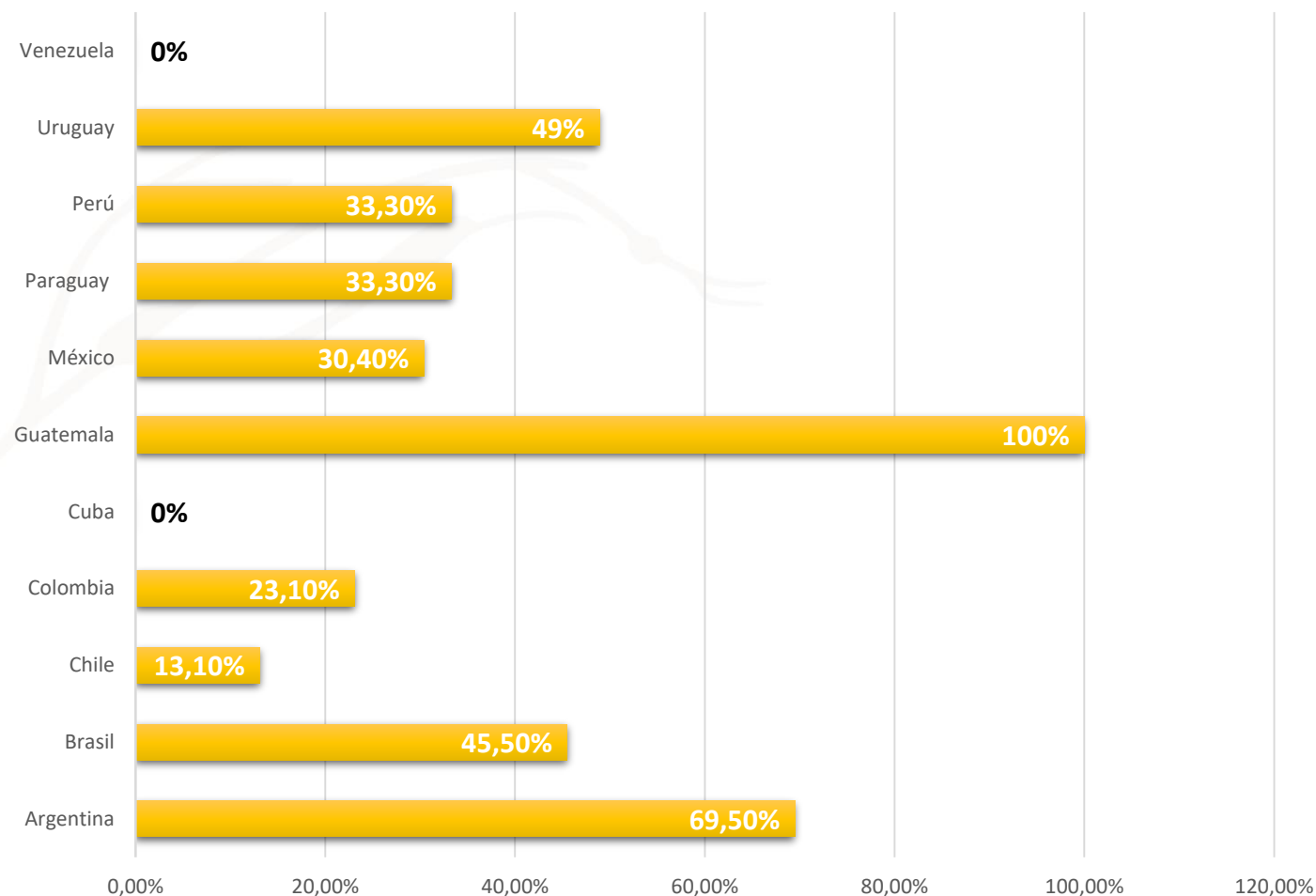


- El 44% de los pacientes que reciben tratamiento tienen estudio citogenético/FISH previo

- According to country:

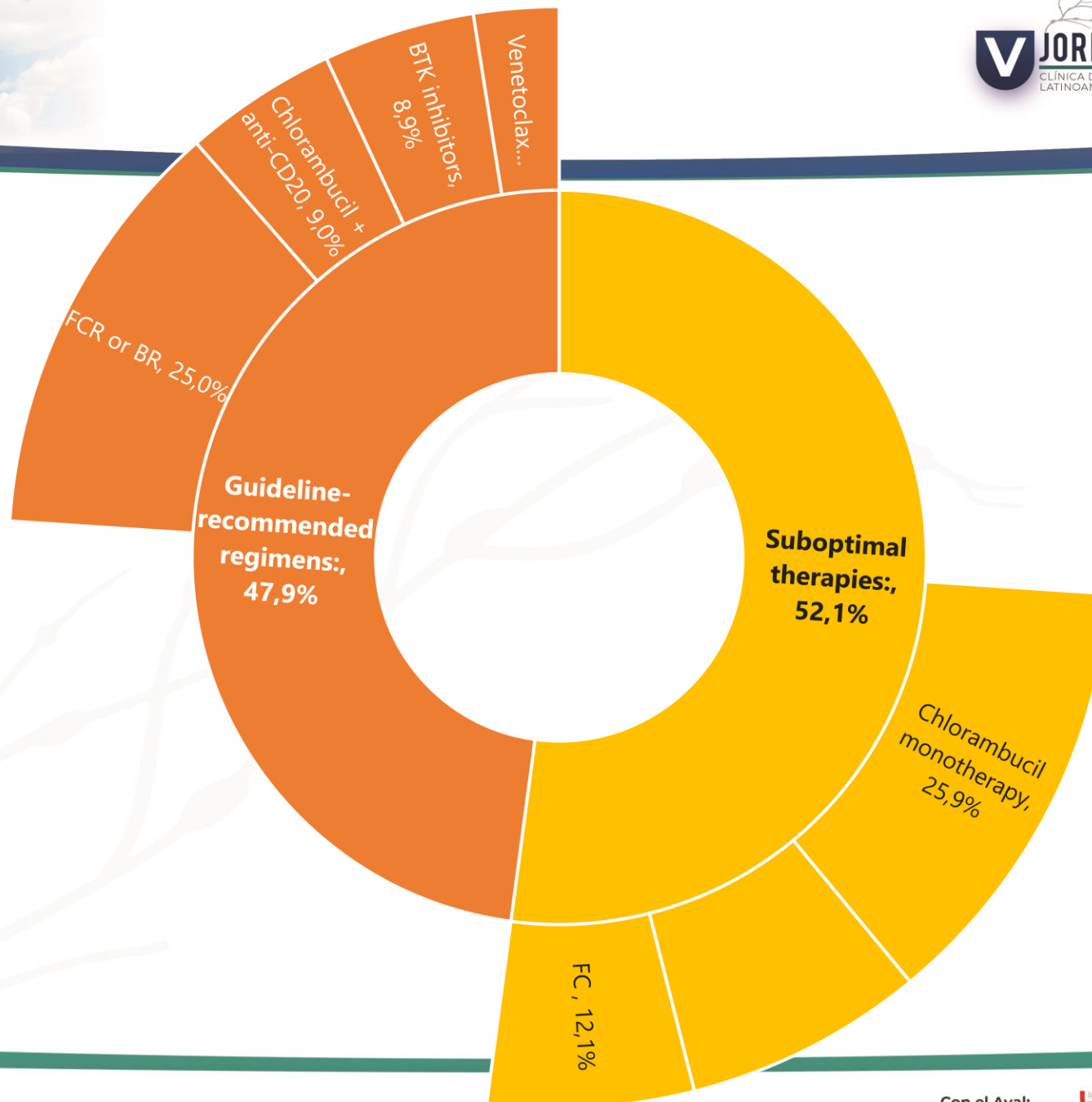
- Argentina: 69.5%
- Brasil: 45.5%
- Chile: 13.1%
- Colombia: 23.1%
- Cuba 0%
- Guatemala: 100%
- México: 30.4%
- Paraguay 33.3%
- Perú: 33.3%
- Uruguay: 48.9%
- Venezuela: 0%

Estudio CG/FISH





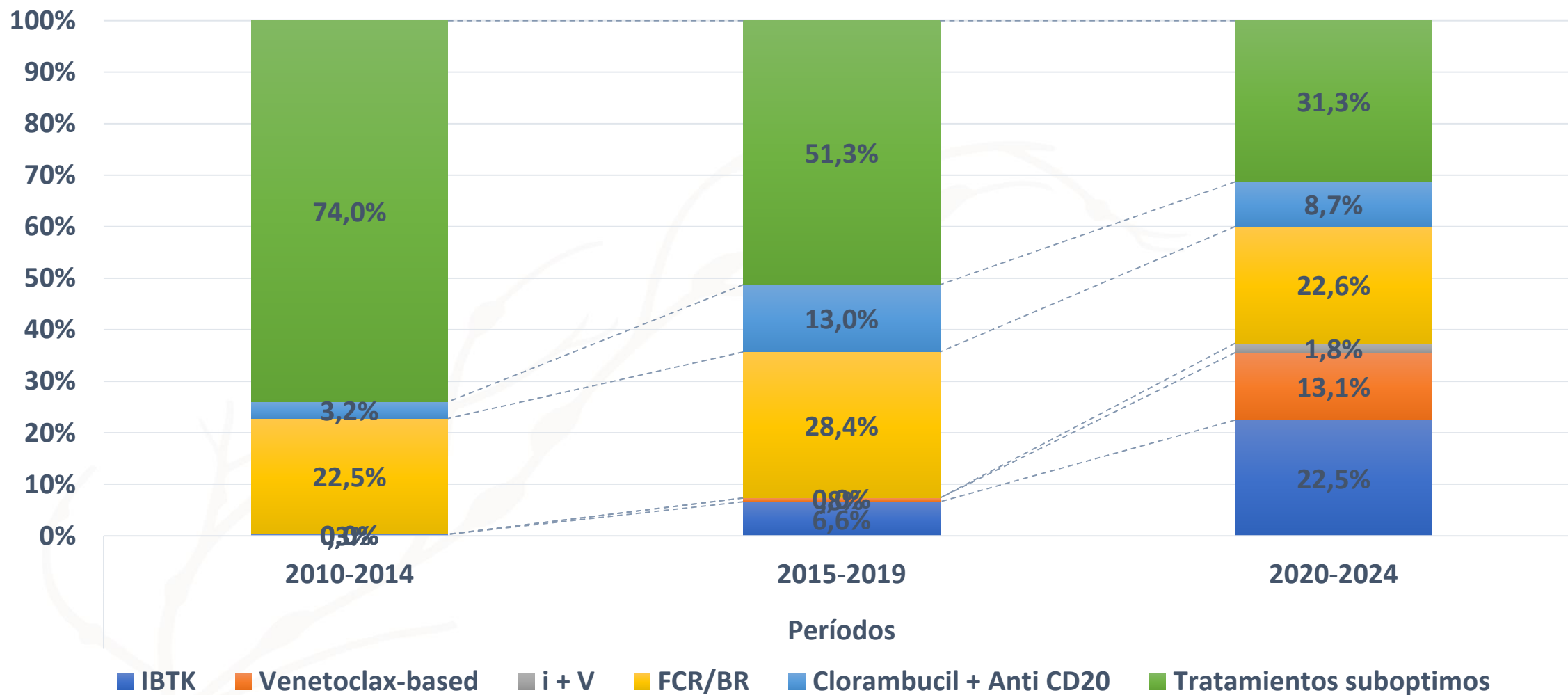
**Número total
de pacientes
tratados
(2010–2024):
2.133**



- Guideline-recommended regimens:
- Suboptimal therapies:



Tratamiento según períodos en 1L





Cohorte reciente (2015–2024): 1.282 pacientes

Mediana seguimiento: 37 meses (3–119)

- SLP (general): 51% a 3 años (mediana no alcanzada)

- SLP a 3 años por régimen:

- [?] Venetoclax-based → 75%
- [?] FCR/BR → 67%
- [?] BTK inhibitors → 65%
- [?] FC → 48%
- [?] R/G-chlorambucil → 43%
- [■] Suboptimo → 33%

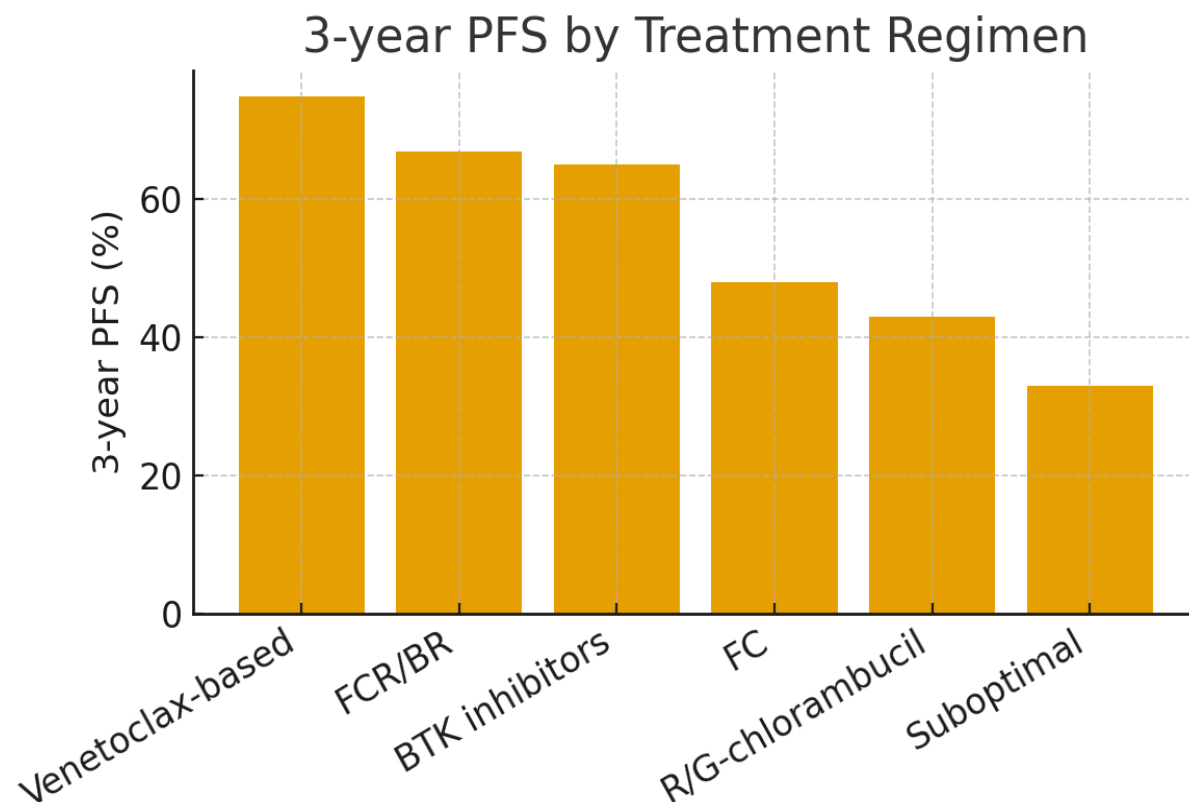


Figure 1: PFS by treatment backbone (2015–2024 cohort, n=1,282)

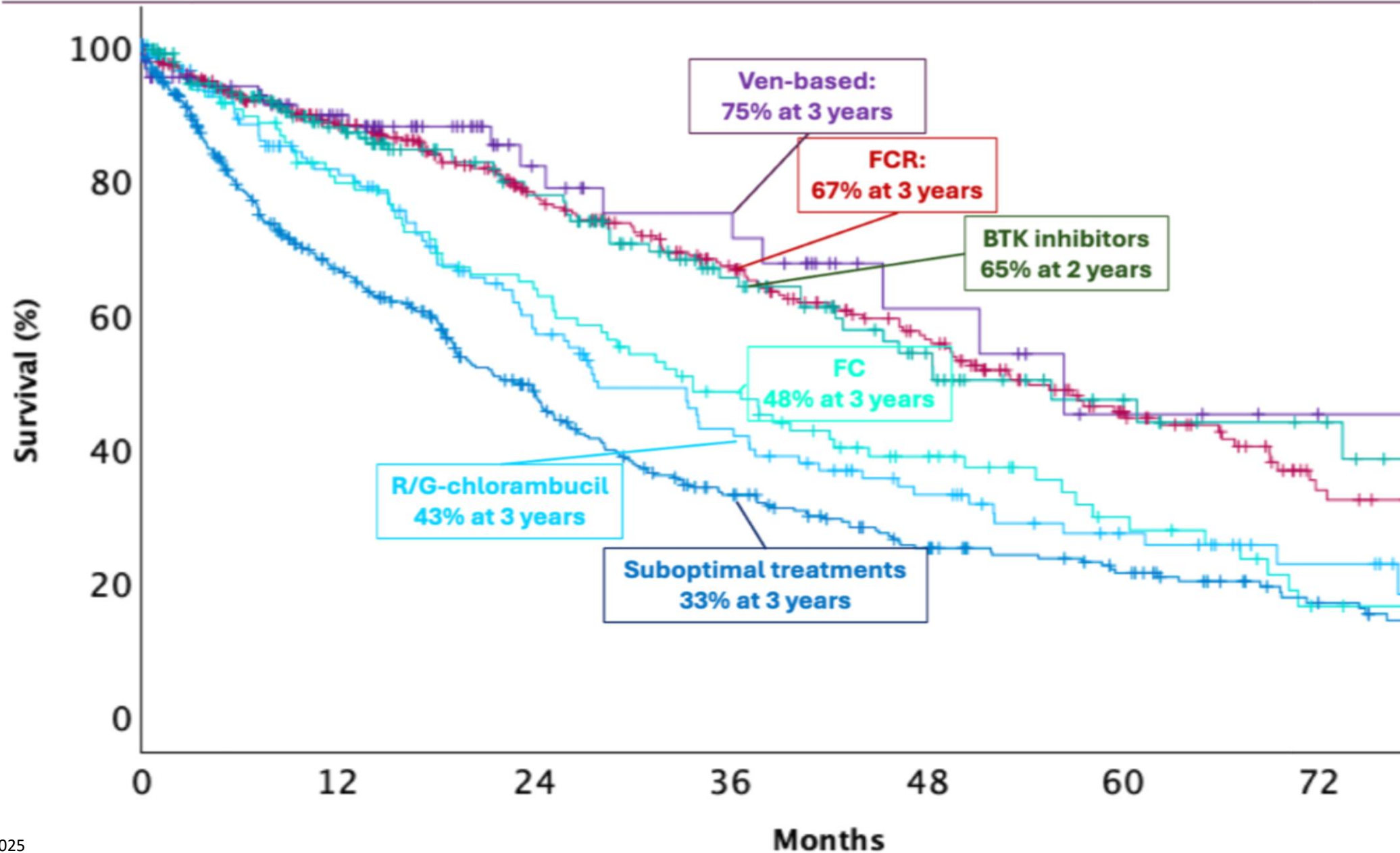
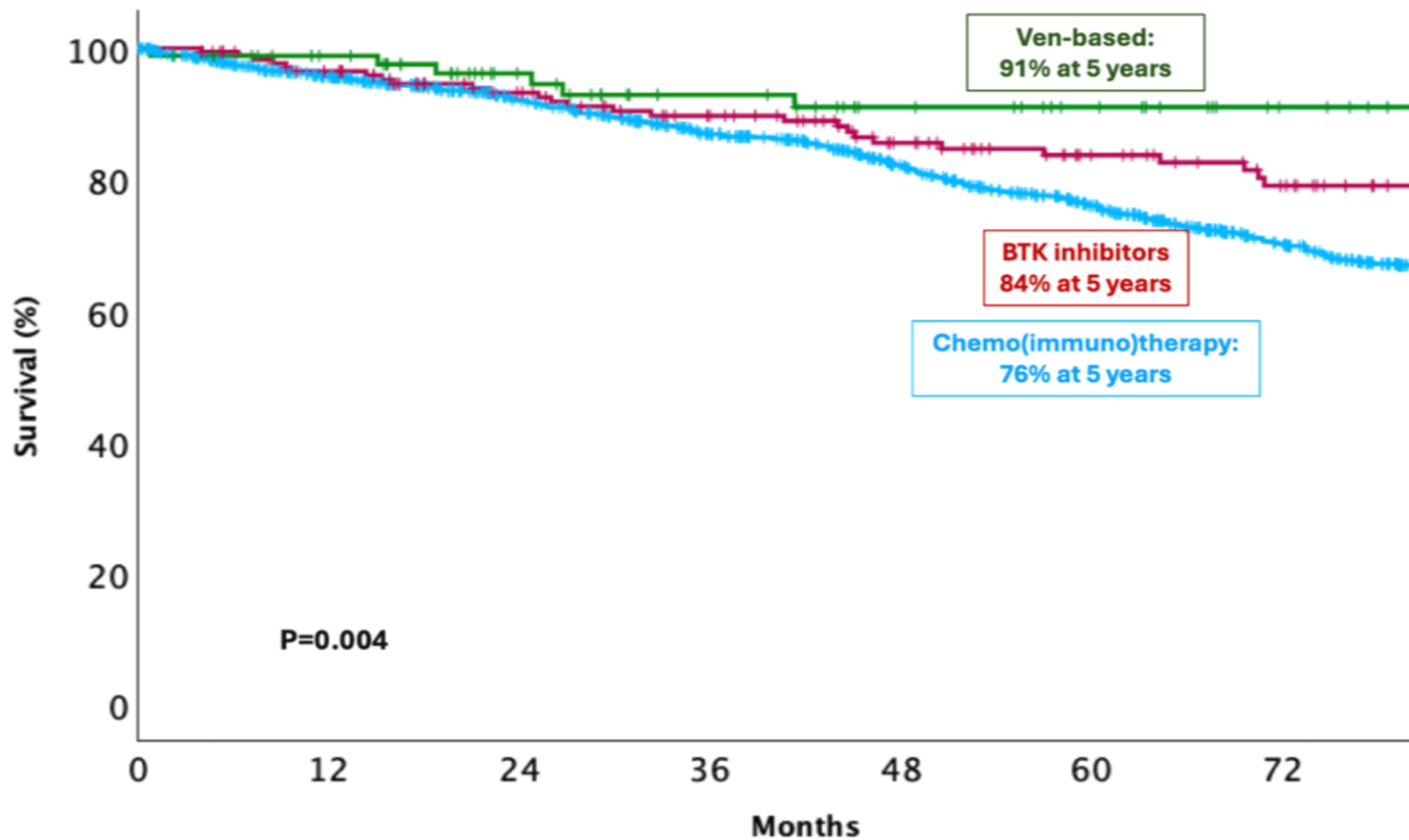


Figure 2: OS by treatment groups (2015–2024 cohort, n=1,282)





En suma:



En los últimos años se han comenzado a incorporar en 1L el uso de drogas target

- Tratamiento finito versus hasta progresión: 14,9% versus 22,5%



Pero aún hay lugar a mejorar:

- En el último quinquenio: 2020-2024:
 - El 31,3% usa tratamientos subóptimos
 - El 56% no tiene estudio CG/FISH previo al tratamiento



Lineamientos internacionales y adaptación local



Categoría 1



Guías actualizadas de LLC -1 Línea

CLL First-Line Treatment (updated October 2024)

Stage	del(17p) or TP53mut	IGHV	Therapy
Inactive disease, Binet A-B, Rai 0–II	Irrelevant	Irrelevant	
Active disease or Binet C or Rai III–IV	Yes		Acalabrutinib ¹ , zanubrutinib ¹ , or venetoclax + obinutuzumab (other options)
	No		Ibrutinib ² or venetoclax + obinutuzumab ²

Terapia finita

Terapia indefinida



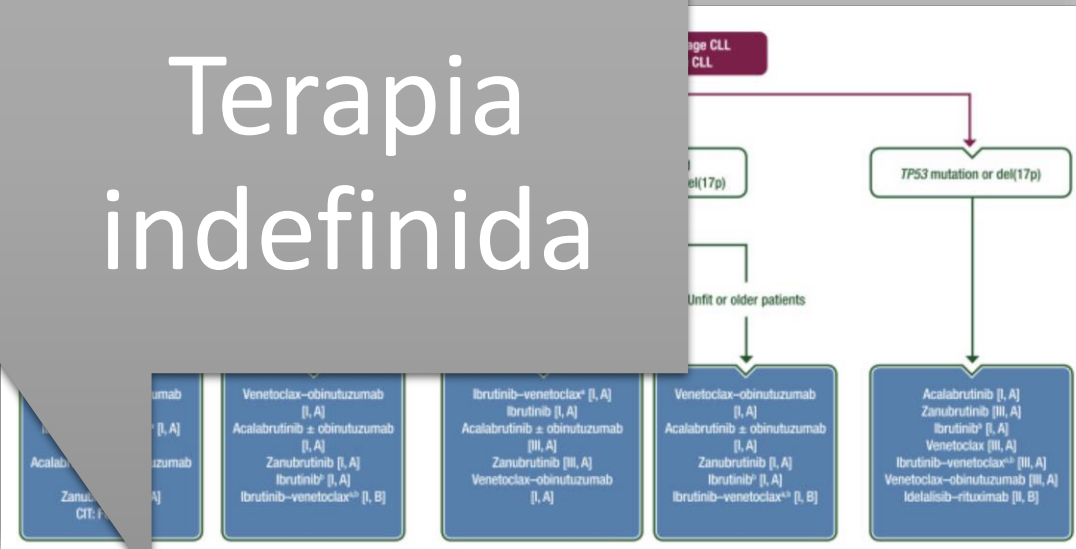
National Comprehensive Cancer Network®

NCCN
Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

SUGGESTED TREATMENT REGIMENS^{a,b,c,d}
CLL/SLL Without del(17p)/TP53 Mutation
(alphabetical by category)

FIRST-LINE THERAPY ^e		
Preferred Regimens • BCL2i-containing regimens ➢ Venetoclax^{f,h} + obinutuzumab (category 1) ➢ Venetoclax^{f,h} + acalabrutinib ± obinutuzumab (category 1) • cBTKi-based regimens ➢ Acalabrutinib^{f,g} ± obinutuzumab (category 1) ➢ Zanubrutinib^{f,g} (category 1)	Other Recommended Regimens • BCL2i-containing regimen ➢ Venetoclax^{f,h} + ibrutinib^{f,g} • cBTKi-based regimen ➢ Ibrutinib^{f,g,i} (category 1)	Useful in Certain Circumstances • Consider for IGHV-mutated CLL in patients aged <65 y without significant comorbidities ➢ FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab)^{j,k} • cBTKi-based regimen ➢ Ibrutinib^{f,g} + anti-CD20 mAb (category 2B)^l • Consider when cBTKi and BCL2i are not available or contraindicated or rapid disease debulking needed ➢ Bendamustine^m + anti-CD20 mAb^{l,n} ➢ Obinutuzumab ± chlorambucil^o ➢ High-dose methylprednisolone (HDMP) + anti-CD20 mAb^l (category 2B; category 3 for patients <65 y without significant comorbidities)



Hallek M. Hematol Oncol. 2023; 41(S1): 129-135
NCCN practice guidelines
Eichhort B, et al. Ann Oncol. 2024 Jul 1:S0923-7534(24)00747-6

Con el Aval:





Casos clínicos como reflejo de la práctica



Caso 1

- Beatriz
- 80 años
- LLC debut en 2015, estadio A, IGVH mutada
- AP:
 - Anticoagulada con apixaban por valvula aórtica protésica desde hace 30 años
 - HTA
- 2025: LLC estadio IIB progresor

• Opciones de tratamiento:

- Venetoclax Obinutuzumab
- iBTK
- Clorambucil/Obinutuzumab
- Clorambucil/Rituximab
- Bendamustina/Rituximab

• SLP

Tiempo finito o
largo plazo

Comorbilidades:
anticoagulada

- Clb/Obi:
- Clb/R:
- BR:

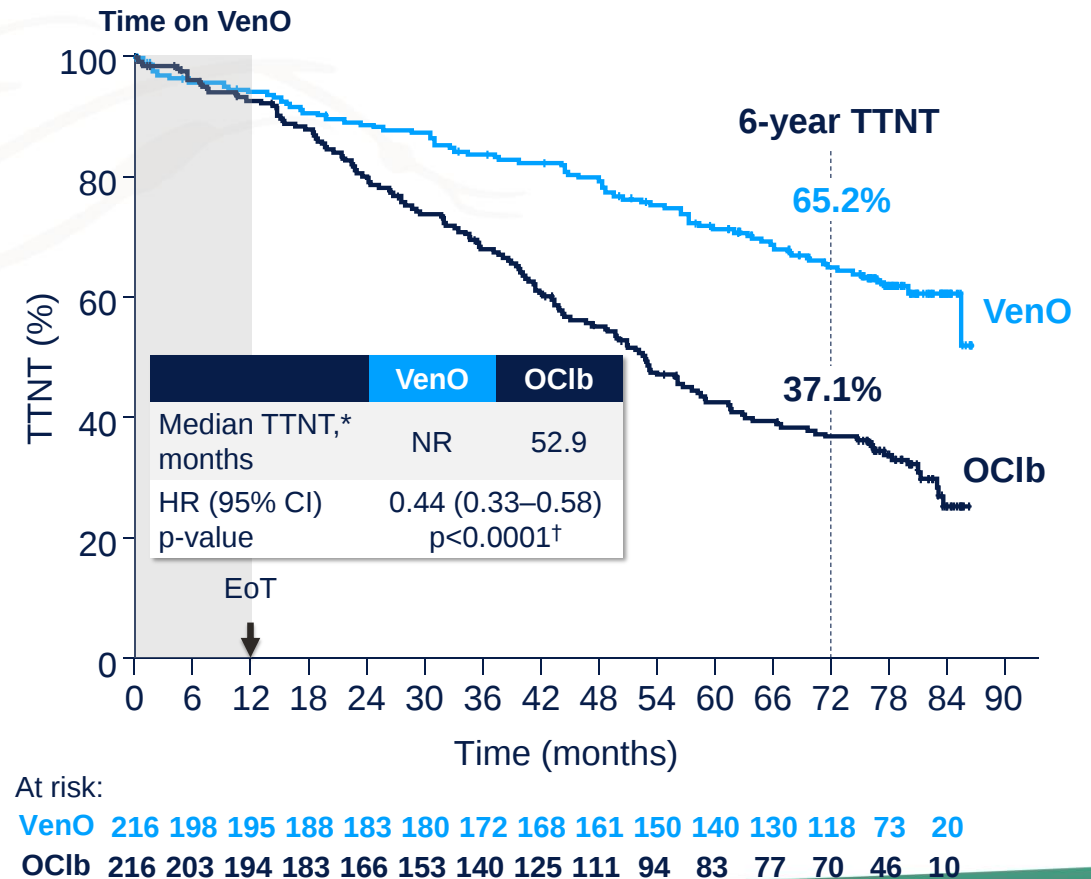
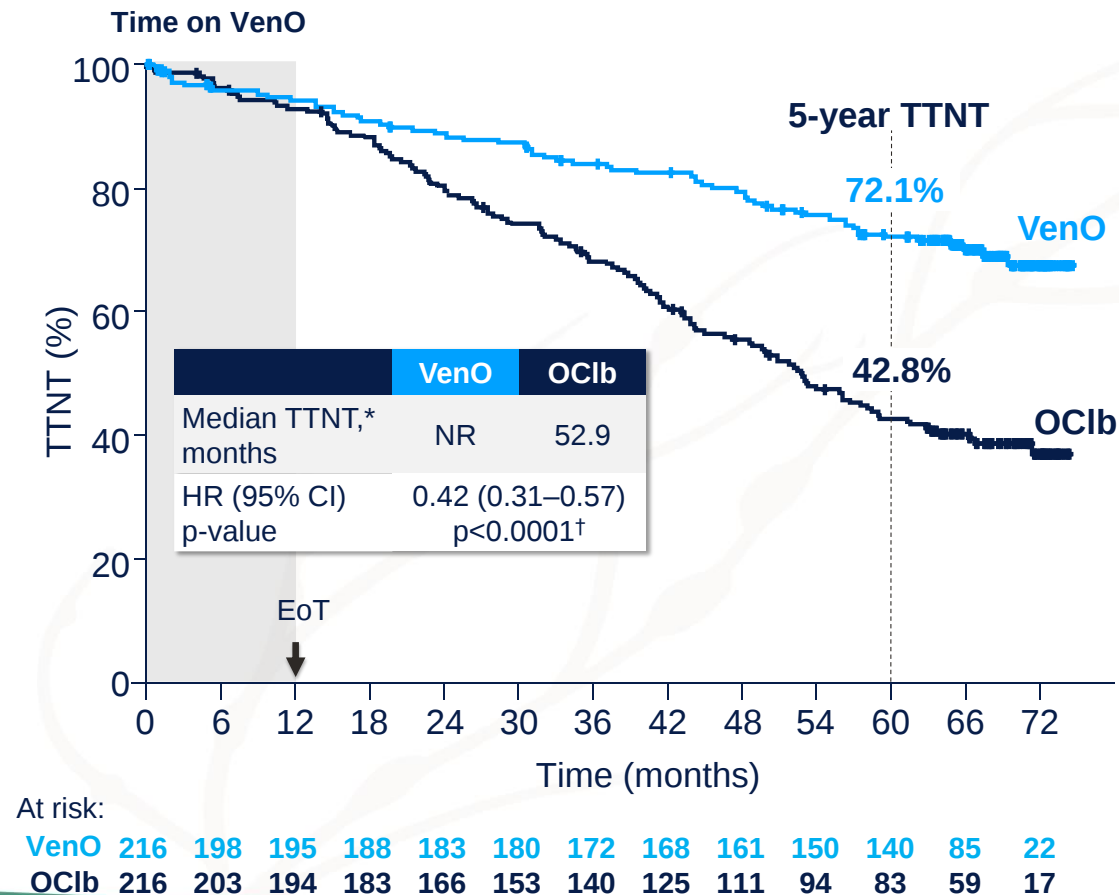
SLP de cada
plan

SLP: 16 meses)

SLP: 48 meses)



Median follow-up: 76.4 months
14 November 2022²





Time to next treatment (TTNT): líneas siguientes de tratamiento

En ambos brazos, la mayoría de los pacientes recibieron agentes dirigidos como terapia de segunda línea, aunque entre el 23 y el 30 % recibió quimioterapia/quimioinmunoterapia de segunda línea.

	Ven-Obi	Clb-Obi
Number of patients with 2nd-line treatment, N (%)	39	103
BTK inhibitors	23 (59.0)	55 (53.4)
Acalabrutinib (monotherapy or combination)	8 (20.5)	3 (2.9)
Zanubrutinib (monotherapy)	1 (2.6)	2 (1.9)
Ibrutinib (monotherapy or combination)	14 (35.9)	50 (48.5)
BCL2 inhibitors	7 (17.9)	15 (14.6)
Venetoclax (monotherapy and combination)	7 (17.9)	15 (14.6)
PI3K inhibitors	0	1 (1.0)
Idelalisib-rituximab	0	1 (1.0)
CD20 antibodies	0	1 (1.0)
Rituximab monotherapy	0	1 (1.0)
Chemo/Chemoimmunotherapy	9 (23.1)	31 (30.1)
Bendamustine (± rituximab)	4 (10.3)	13 (12.6)
Chlorambucil (monotherapy and combination)	2 (5.1)	10 (9.7)
Cyclophosphamide, vincristine, prednisolone	0	1 (1.0)
Fludarabine, cyclophosphamide ± rituximab	0	3 (2.9)
R-CHOP	1 (2.6)	2 (1.9)
Other	2 (5.1)	2 (1.9)



Caso 1

Inicia Ven-O

- **Que espero?**

- Manejo ambulatorio y actividades usuales
- Que complete el año de tratamiento en unos meses
- Que tenga un tiempo libre de tratamiento largo:
 - en promedio 72% libre de progresión a 6 años
- Posiblemente único tratamiento en su vida



Caso 2

- Fernando
- 53 años
- LLC IIIC debut en 2015, IGVH no mutado
- AP:
 - sano
- 1L: FCR x 6
- RC
- Recaída en 2020 con 58 años



SLPen UM aprox
42 meses

• Opciones de tratamiento:

- Venetoclax Rituximab
- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Zanubrutinib

Tiempo finito o
largo plazo

Comorbilidades

SLP de cada
plan



Ibrutinib, venetoclax, acalabrutinib, y zanubrutinib están aprobados por FDA en LLC R/R basándose en su eficacia frente al tto estándar previo

Trial (Study start date)	Median Follow-Up (months [range])		Arms (n) Median Tx exposure (months, [range])	PFS, % (ITT)	OS, % (ITT)	Best ORR at primary analysis (IRC)	Best CR/CRi at primary analysis (IRC)
RESONATE¹⁻³ N=391 (June 2012)	Primary: 9.4	4-Year: 44 [0.33-53]	Ibrutinib (195) 41.0 [0.2-71.1]	3-year PFS 59%	3-year OS 74%	63%	4/195 (2%) by INV
	6-Year Update: ³ 65.3 [0.3-71.6]		Ofatumumab (196) 5.3 [0.0-9.0]	3-year PFS 3%	3-year OS 65%	4%	1/196 (1%) by INV
MURANO⁴⁻⁶ N=389 (March 2014)	Primary: ⁴ 23.8 [0.0-37.4]	3-Year: ⁵ 36 [0.0-48.6]	VenR (194) 22.1 [0.1-27.9]	3-year PFS 71.4%	3-year OS 87.9%	92.3%	8.2%
	5-Year Update: ⁶ 59.2 [0-71.5]		BR (195) N/A	3-year PFS 15.2%	3-year OS 79.5%	72.3%	3.6%
ELEVATE-RR⁷ N=533 (July 2015)	40.9 [0.0-59.1]		Acala (268) 38.3 [0.3-55.9]	mPFS: 38.4 mo (33.0-38.6)	N/A	81.0%	1.9%
			Ibr (265) 35.5 [0.2-57.7]	mPFS: 38.4 mo (33.0-41.6)	N/A	77.0%	3.0%
ALPINE⁸ N=652 (Nov 2018)	29.6		Zanu (327) 28.4 [0.4-41.6]	24-mo PFS 78.4%	N/A	86.2%	6.7%
			Ibr (325) 24.3 [0.1-45.1]	24-mo PFS 65.9%	N/A	75.7%	5.8%

1. Byrd JC, et al. *N Engl J Med*. 2014; 371(3):213-23. 2. Byrd JC, et al. *Blood*. 2019; 133(19):2031-2042.
3. Munir T, et al. *Am J Hematol*. 2019; 94:1353-1363. 4. Seymour JF, et al. *N Engl J Med*. 2018; 378:1107-20 (incl. suppl.).
5. Kater AP, et al. *J Clin Oncol*. 2019; 37(4):269-277. 6. Seymour JF, et al. *Blood* 2022; 140(8):839-850.
7. Byrd JC, et al. *J Clin Oncol*. 2021; 39:3441-3452 (incl. suppl.). 8. Brown J, et al. *N Engl J Med*. 2023; 388:319-32 (incl. suppl.).



Caso 2

- Venetoclax Rituximab
- Logra RC
- EMR negativa
- Ahora 63 años: a 3 años de fin de tratamiento: en controles trimestrales en RC

Opción de
retratamiento con
VenR con mSLP 23
meses

iBTK

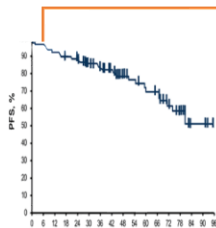
Alargar la vida con
buena calidad de
vida



Caso 3

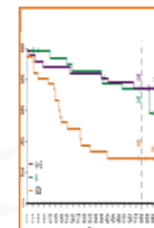
- Isabel
- 73 años
- LLC 0A debut en 2018, CD38-
- AP:
 - HTA
- W and W
- Progresa a estadio IIIB en 10/23
- Estudios CG/FISH: del17p

- Opciones de tratamiento:
 - iBTK
 - Venetoclax Obinutuzumab



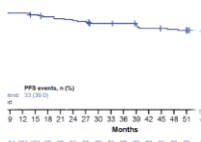
IBRUTINIB

- 89 pacientes de estudios RESONATE, ALLIANCE, ECOG
- Mediana seguimiento 49 meses
- SLP 4 años 79 % y SG a 4 años 88 %



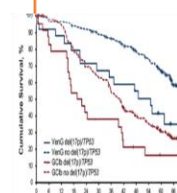
ACALABRUTINIB

- ELEVATE-TN: 48 pacientes
- SLP a 5 años: 71 %



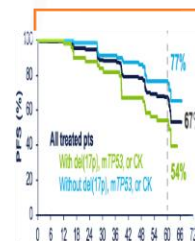
ZANUBRUTINIB

- Sequoia: SLP a 5 años: 73 %



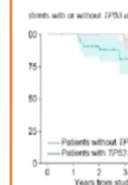
VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB

- CLL14: 25 pacientes
- mSLP: 51,9 meses



IBRUTINIB + VENETOCLAX

- CAPTIVATE: 51 pacientes
- SLP 60 meses: 54 %



ACALABRUTINIB + VENETOCLAX +/- OBINUTUZUMAB

- SLP a 4 años: 70 %



Caso 3

- Inicia Ibtutinib 420 mg día
- Logra RP
- A > 2 años de tratamiento sin progresión

- Opciones de tratamiento en recaída:
 - iBTK no covalente
 - Venetoclax Rituximab



Caso 4

- Miguel
- 49 años
- LLC IIB progresor debut en 2/2018, no se realiza IGVH
- AP:
 - sano
- 1L: FCR x 6
- RC
- Recaída en 3/22 con 53 años
- W and W
- Progresa a estadio IIB progresor en 4/23
- Estudios:
 - IGVH NO Mutada
 - Del17p



SLP en UM
aprox 42 meses

• Opciones de tratamiento:

- Venetoclax Rituximab
- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Zanubrutinib

Tiempo finito o
largo plazo

Comorbilidades

SLP de cada
plan



iBTK en del(17p) R/R

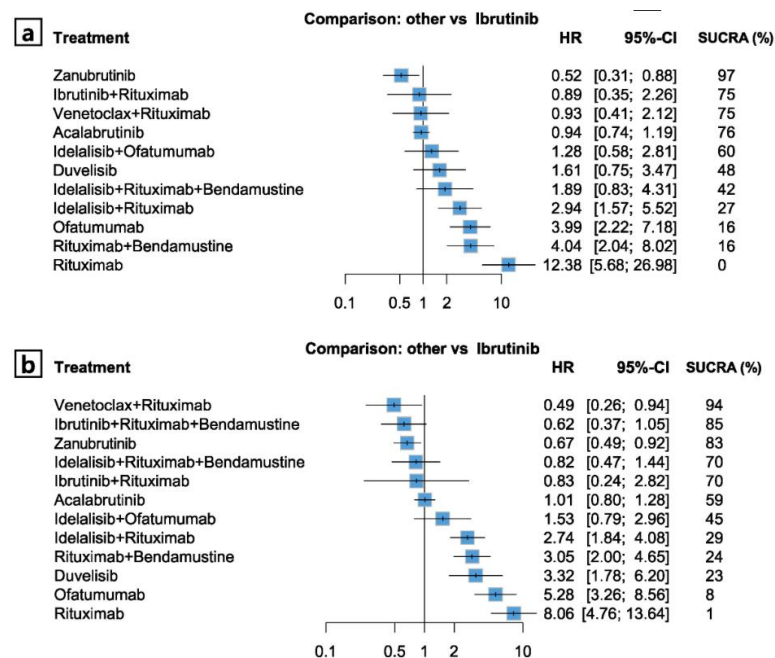
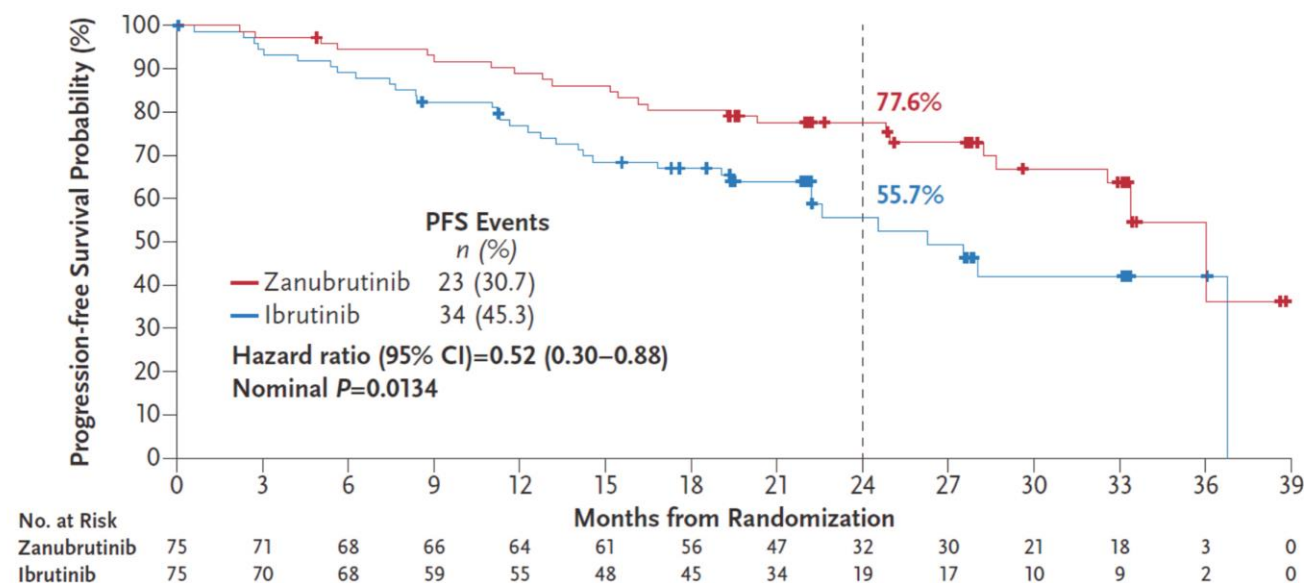


Fig. 3.

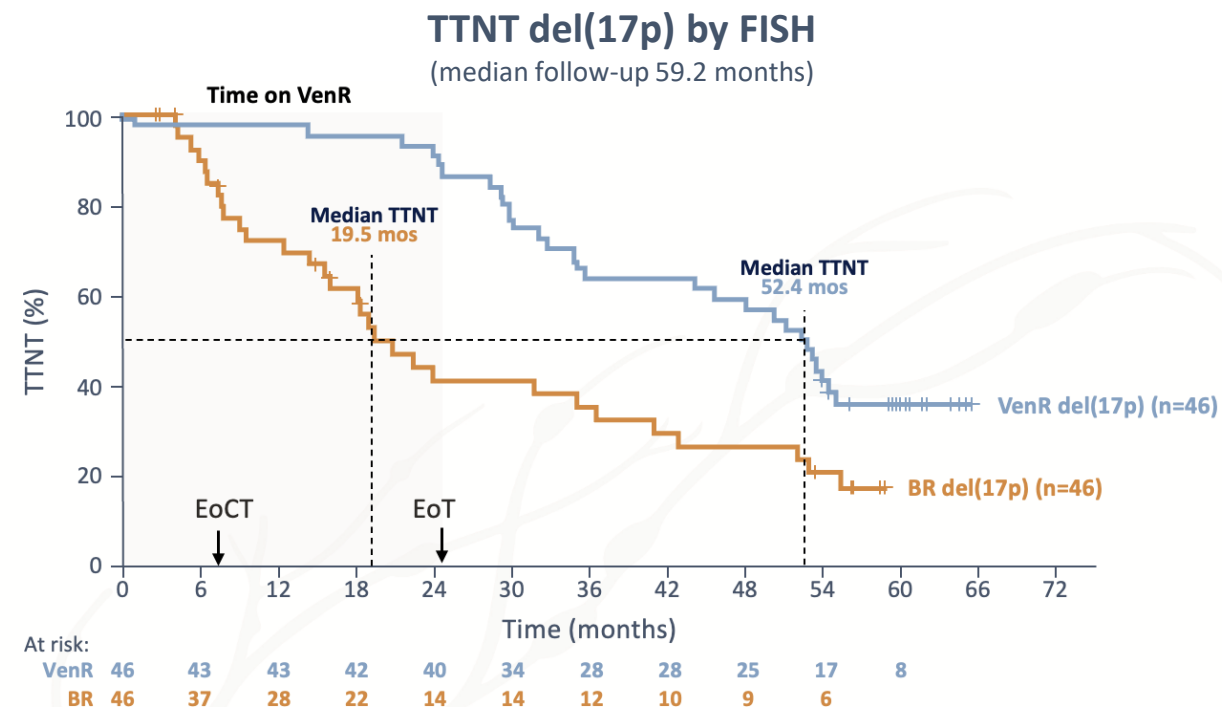
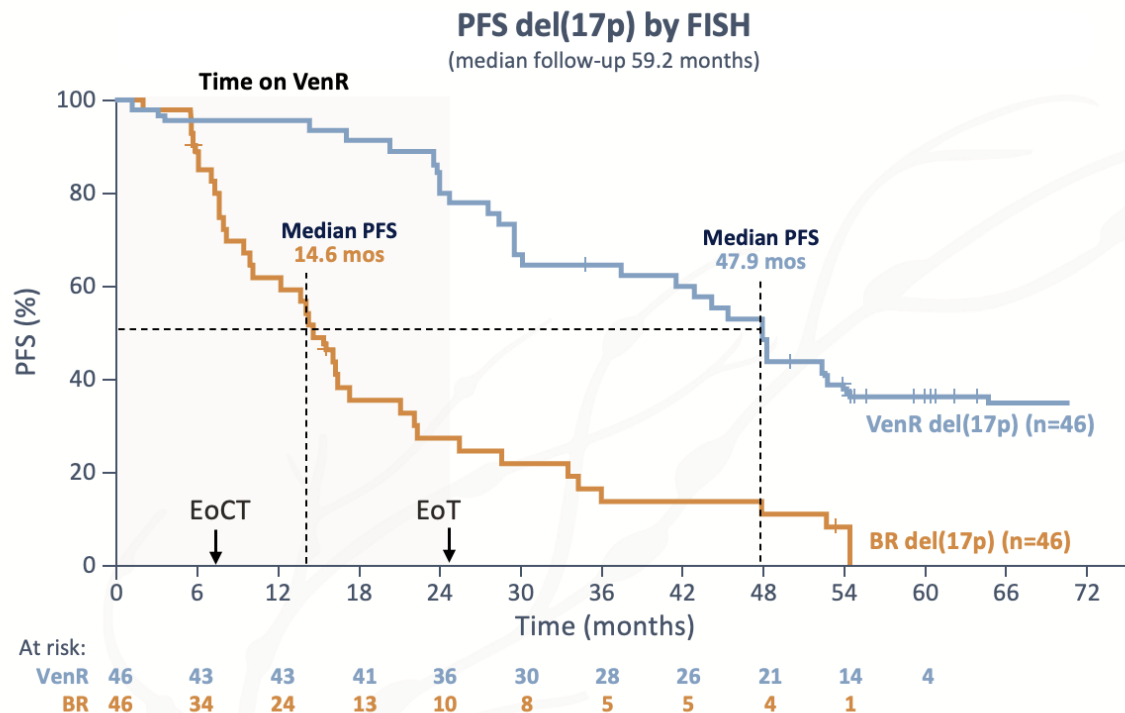
Forest plot of network meta-analysis results by 17p deletion/*TP53* mutation status (a) With mutation; (b) Without mutation

Figure 2: IRC-Assessed Progression-Free Survival in Patients with del(17p)/TP53 mutation





SLP y TTNT en del(17p) con VEN-R





Caso 4

- Por edad se opta por tratamiento finito, inicia Ven-R
- Logra RC
- Progresa en mes 18 de Venetoclax
- Del17p

• Opciones de tratamiento:

- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Zanubrutinib
- Ibrutinib-Venetoclax?

Plan con mayores
beneficios en SLP
y SG

Comorbilidades

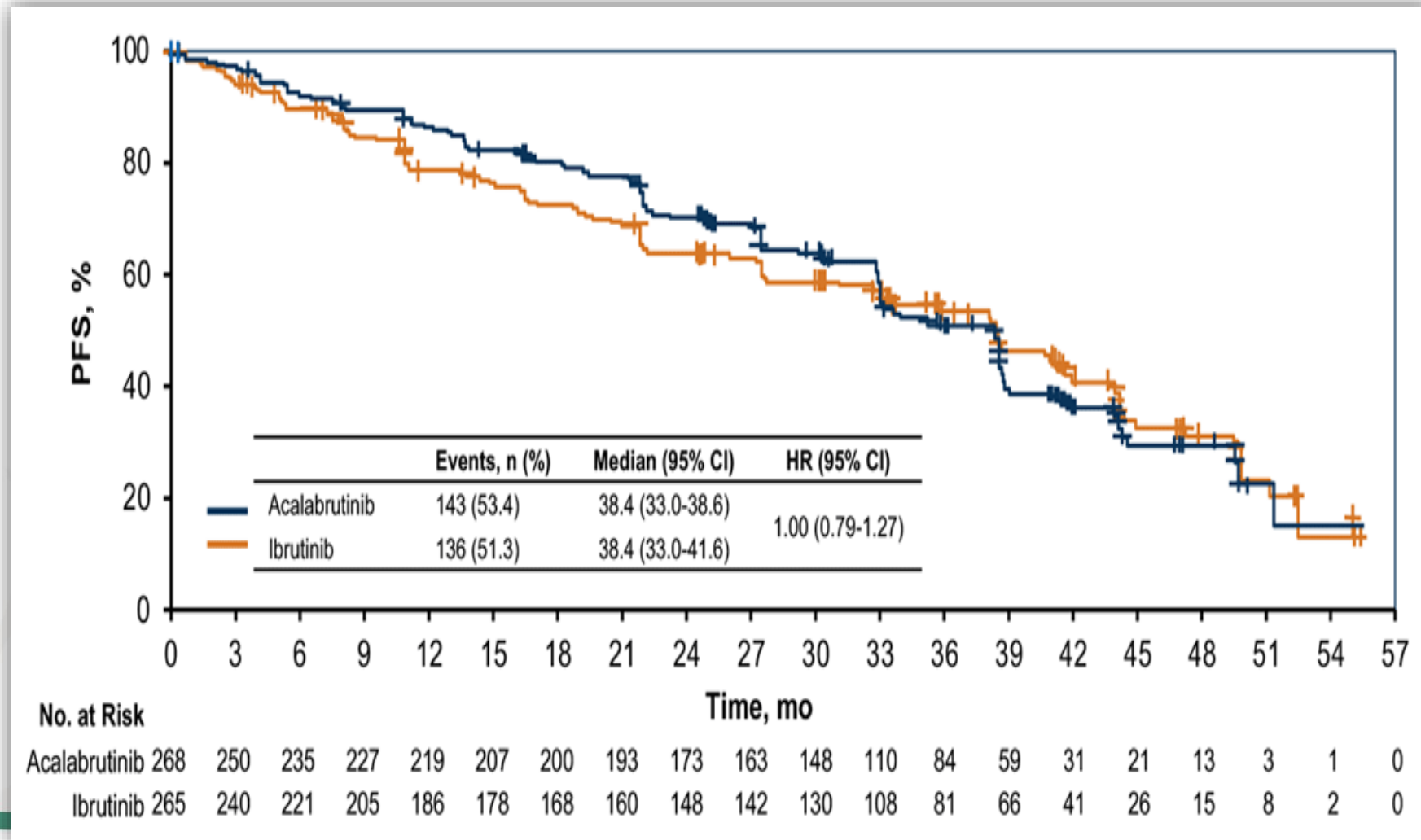


Resultados de iBTK en R/R

Study	Treatment	Patients, N	Median Age [years]	Median Follow-Up [months]	ORR (CR)	Median PFS	Median OS	Discontinuation Rates
Byrd et al. [33] Munir et al. [34] (RES-ONATE)	Ibrutinib vs. Ofatumumab	195 vs. 196	67 vs. 67	41	91% (21%) vs. 82% (11%)	44.1 m vs. 8.1 m ($p < 0.0001$)	67.7 m vs. 65.1 m HR = 0.810	16% for ibrutinib
Fraser et al. [39] (HELIOS)	Ibrutinib + BR vs. BR	289 vs. 289	64 vs. 63	34.8	87% (38%) vs. 66% (8%)	NR vs. 13.3 m, $p < 0.0001$	NR vs. NR, $p = 0.0598$	24% vs. 45%
Sharman et al. [41] (GENUINE)	Ibrutinib + Ublituximab vs. Ibrutinib	64 vs. 62	66 vs. 67	41.6	83% (17%) vs. 65% (3%)	NR vs. 35.9 m, $p = 0.016$	NR vs. NR, $p = 0.12$	15% vs. 12%
Byrd et al. [16] (ELEVATE RR)	Acalabrutinib vs. Ibrutinib	268 vs. 265	66 vs. 65	31.3	81.0% (NA) vs. 77% (NA)	38.4 vs. 38.4, $p < 0.001$	NR vs. NR HR, 0.82	14.7% vs. 21.3%
Ghia et al. [42] (ASCEND)	Acalabrutinib vs. IR or BR	155 vs. 155	65 vs. 67	40.9	81% (0%) vs. 75% (1%)	NR vs. 16.5 m, $p < 0.0001$	89% vs. 80% at 1 y, $p < 0.0001$	14.7% vs. 21%
Hillmen et al. [17] ALPINE	Zanubrutinib vs. Ibrutinib	Total 415	66 vs. 65	15	76% (NA) vs. 64% (NA)	94.9% vs. 84% at 1 y, $p < 0.0007$	97% vs. 93% at 1 y	7.8% vs. 13.0%



ELEVATE-RR: Acalabrutinib e Ibrutinib tienen similar SLP en LLC R/R





ALPINE: Zanubrutinib es superior en SLP a Ibrutinib

Figure 1: IRC-Assessed Progression-Free Survival (ITT Population)

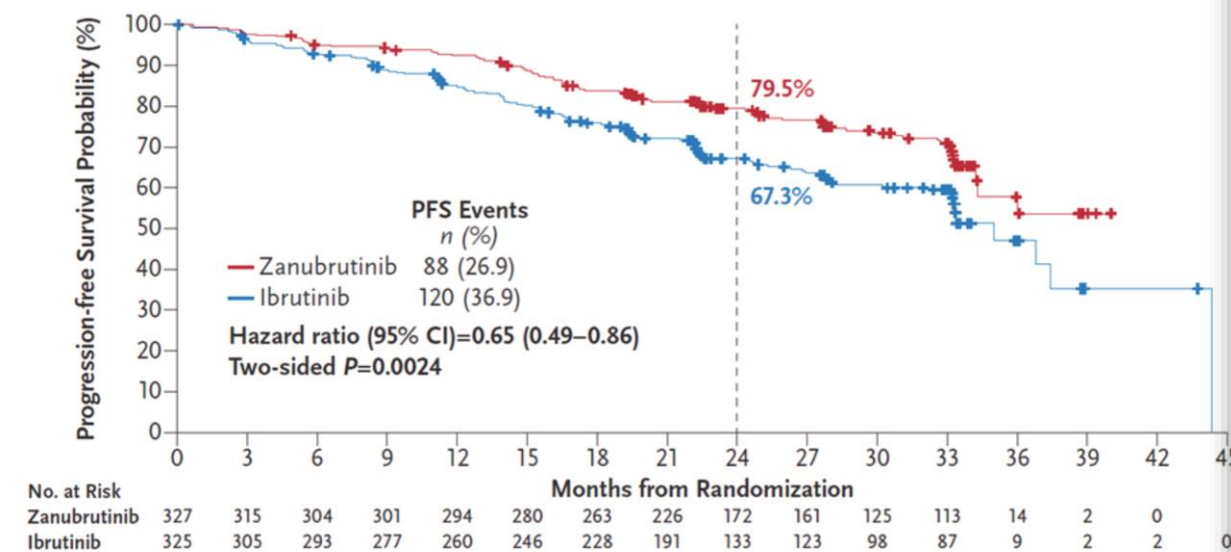
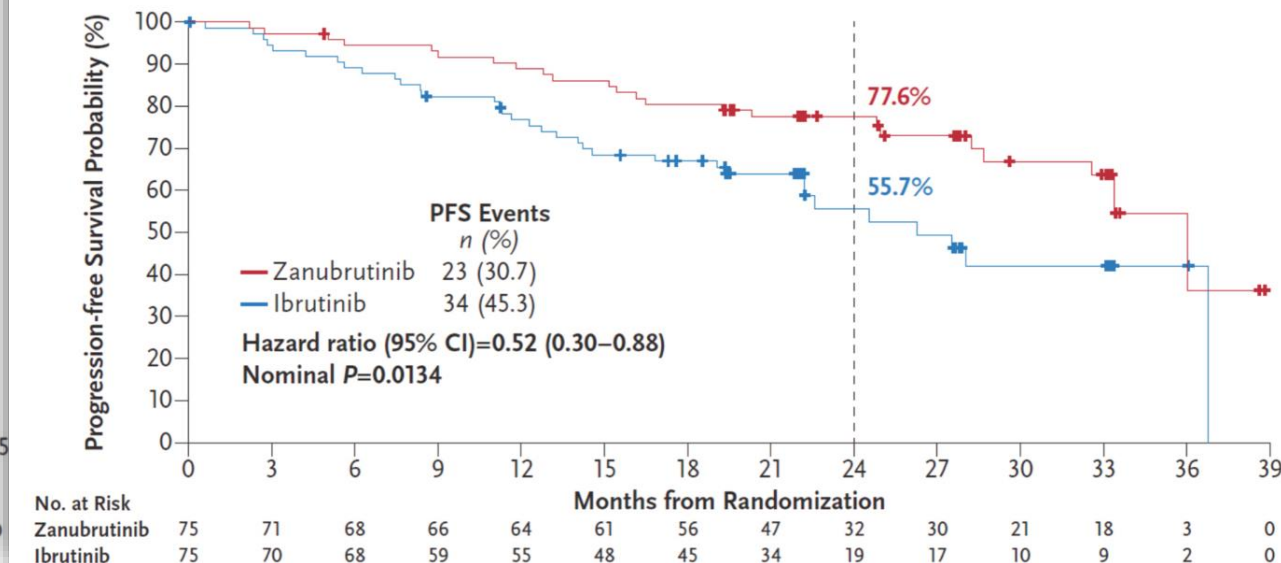


Figure 2: IRC-Assessed Progression-Free Survival in Patients with del(17p)/TP53 mutation





Desafíos en LATAM



Desafíos del manejo de la LLC en América Latina

1. Diagnóstico

- Acceso limitado a estudios clave (TP53, IGHV, FISH)
- Alta variabilidad entre laboratorios
- Escasa disponibilidad fuera de centros de referencia
- Costos elevados y falta de cobertura para estudios moleculares

3. Sistema de salud y acceso

- Fragmentación de sistemas públicos y privados
- Inequidad geográfica socioeconómica en el acceso
- Procesos regulatorios lentos para nuevas drogas
- Falta de mecanismos regionales de negociación o compra conjunta

2. Tratamiento

- Desigual acceso a terapias dirigidas (BTK, BCL2)
- Persistencia de uso esquemas subóptimos
- Limitaciones de cobertura y disponibilidad

4. Evidencia y educación

- Baja participación en ensayos clínicos internacionales



Take home messages:

- Los invitamos a concurrir a la presentación de los Abstracts de LLC en ASH 2025:
- Poster n: 14923: Sábado 6/12 hora 18. Dr. Celso Arrais
- **Frontline therapy patterns and outcomes in chronic lymphocytic leukemia: A real-world, multicenter analysis from Latin America.**
- Poster n: 3908. Domingo 7/12 hora 18. Dra. Carolina Oliver
- **Baseline clinical characteristics of patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) from 11 Latin American countries: A real-world registry analysis**



Agradecimientos:

GELL directiva 2024-2026:

- María Alejandra Torres
- Henry Idrobo
- Luis Villela
- Brady Beltran
- Carolina Oliver



Grupo Uruguayo de Linfoma:

- Victoria Irigoien
- Ana Ines Landoni
- Virginia Lema
- Sabrina Ranero
- Virginia Bradvica
- Gimena Dos Santos
- Patricia Kollar
- Carla Ambrosoni
- Victoria Toledo
- Viviana Castro
- Sandra Damiano
- Adriana Peixoto
- Isabel Moro
- Pablo Muxi



Registro Brasileño de LLC:

- Celso Arrais
- Leila Perobelli
- Valeria Buccheri
- Maura Ikoma
- Gislaine Oliveira
- Laura Fogliatto
- Danielle Lleao
- Fernando Barroso Duarte
- Sergio Costa
- Nelson Hamerschlag
- Vera Figueiredo
- Carlos Chiatton



GELL representantes de cada país y mentores:

- Macarena Roa
- Fabiola Valvert
- Alana Von Glasenapp,
- German Stemmelin
- Rosa Oliday
- Marcela Zamora
- Jorge Castillo
- Luis Malpica

Colaboradores en este trabajo:

- Sofía Rivarola
- Lorena Cardozo
- Denisse Castro
- D. Trujillo
- A. García
- L. Perobelli
- Silvana Cigliari
- Camila Peña
- S. Paredes
- A. Mirolli
- J. Alvarez
- M. Colturato
- G. Duarte
- Martha Zerga
- Miguel Pavlovsky
- Nancy Cristaldo
- MR Custidiano
- D. De Farias
- María Orlova
- E. Macchiavello
- J. Pose Cabarcos
- J. Laviano
- C. Pagano Vilar
- F. Pérez-Jacobo
- A. Robles,

Con el Aval:

