

**HOT
NEWS**

NELLE SINDROMI LINFOPROLIFERATIVE: la storia continua

**La tossicità cardiologica dei BTKi e l'impatto sull'aspetto
della gestione terapeutica: il punto di vista del Farmacologo**

Giorgio Minotti

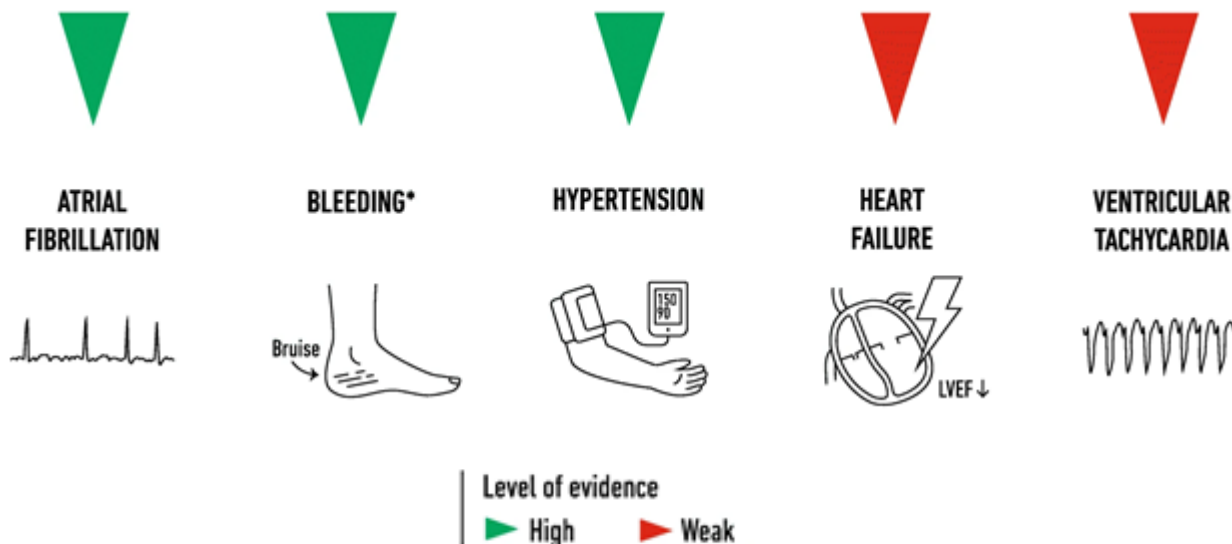
FIRENZE

12 Settembre 2023
Hotel Albani

Disclosures of Giorgio Minotti

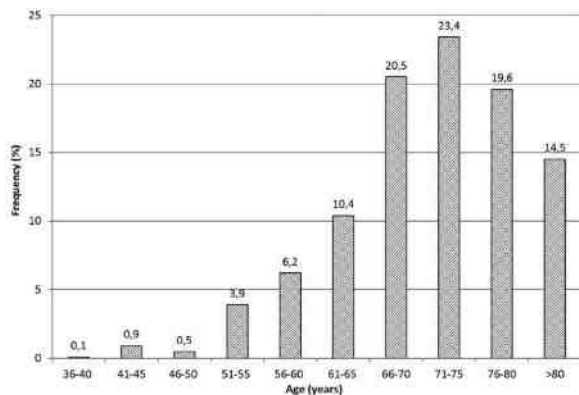
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Janssen Italy			X				
Incyte Italy	X		X			X	
BeiGene Italy			X				
Servier Italy			X				
Astellas EU	X						

Eventi CV che complicano la terapia con BTKi



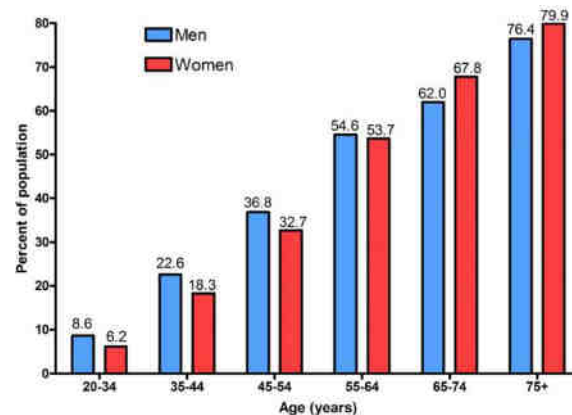
Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

Età alla diagnosi



ANTICANCER RESEARCH 36: 2827-2838 (2016)

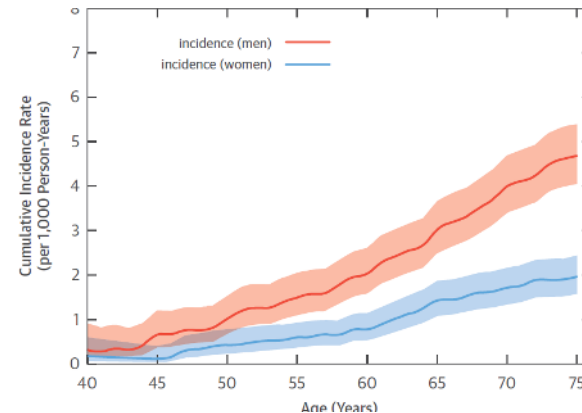
Età e ipertensione



Ageing Research Reviews

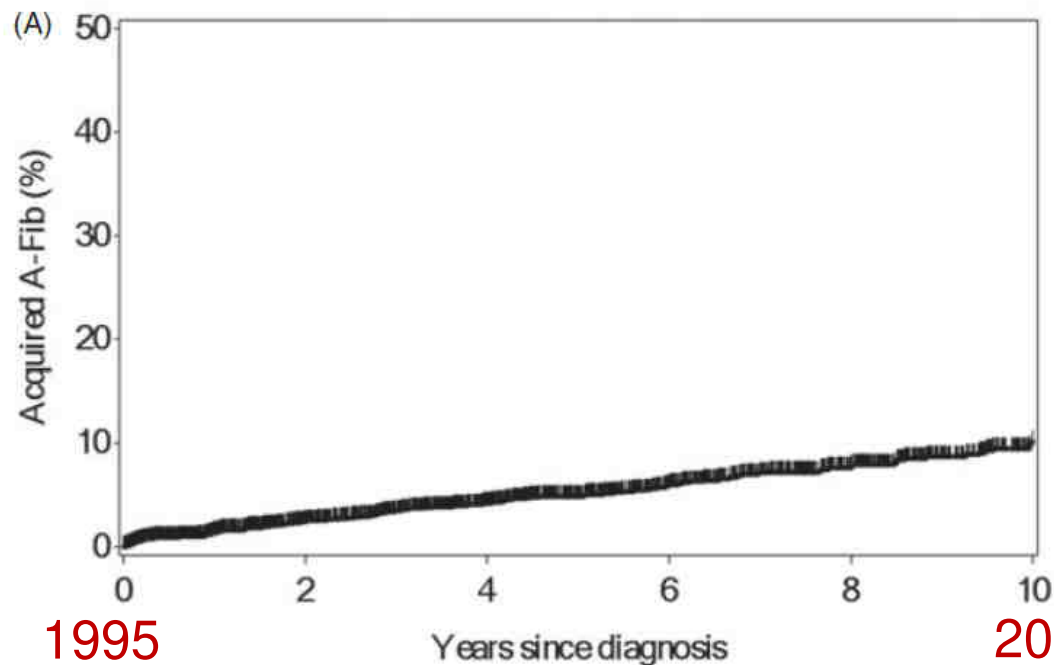
Volume 26, March 2016, Pages 96-111

Età e fibrillazione atriale



JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2015 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER INC.

La lezione MD Anderson



2444 pazienti CLL, di cui 2292
pazienti senza FA alla diagnosi

Incidenza di AF pari a 1%/anno

Solo 850 trattati, e di questi solo
72 con ibrutinib

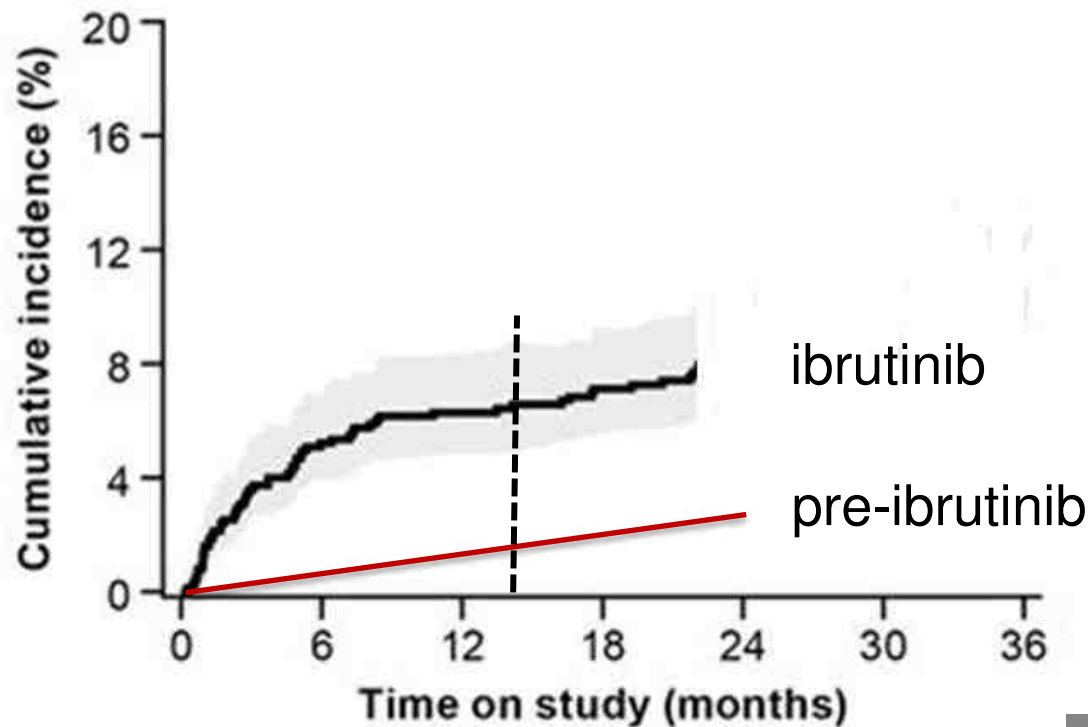
La lezione MD Anderson

La fibrillazione atriale è un *evento atteso* nel paziente con CLL, indipendentemente da BTKi

Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

Seconda domanda: Quindi, come impattano i BTKi?

BTKi come trigger di un processo fisiopatologico?



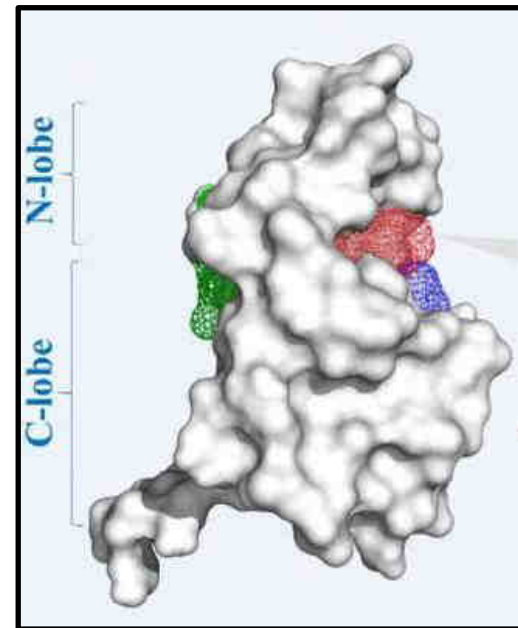
Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

Seconda domanda: Quindi, quale è il ruolo del BTKi?

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

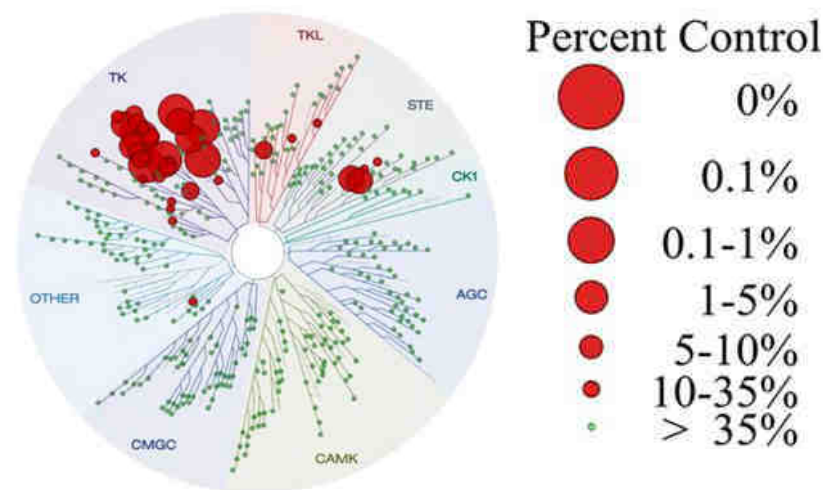
Effetto off target/off tumor, va bene, ma quale di preciso?

Quasi tutti i TKI colpiscono il sito di legame dello ATP, ma questo sito è ancestrale e comune a tutte le chinasi. Identificare con certezza a quale inibizione chinasica è dovuta AF diventa quindi difficile



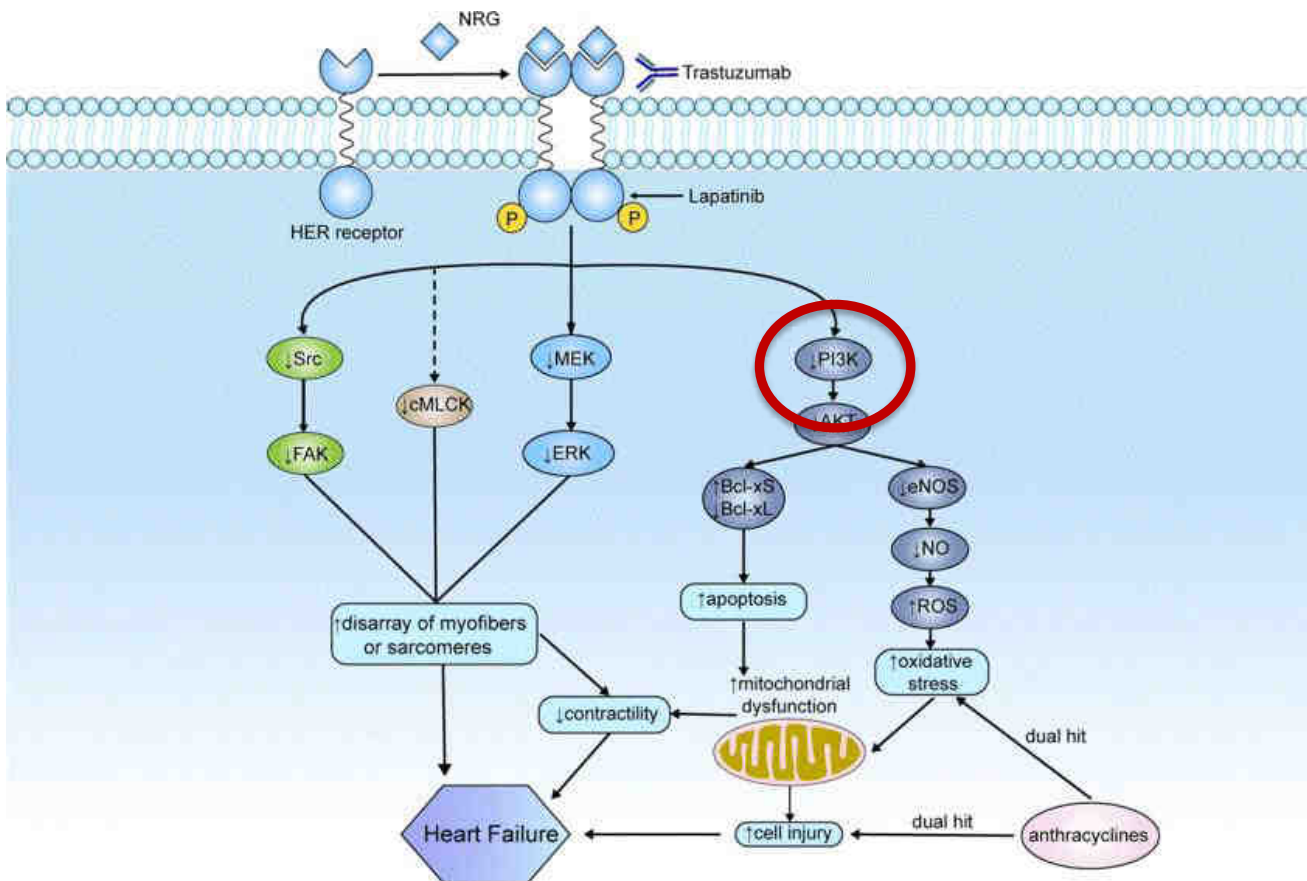
Effetto off target/off tumor, va bene, ma quale di preciso?

Quasi tutti i TKI colpiscono il sito di legame dello ATP, ma questo sito è ancestrale e comune a tutte le chinasi. Identificare con certezza a quale inibizione chinasica è dovuta AF diventa quindi difficile



IBRUTINIB

<https://doi.org/10.1124/jpet.117.242909>
J Pharmacol Exp Ther 363:240–252, November 2017



Inizialmente si è pensato che che il bersaglio off target fosse la PI3K, indubbiamente coinvolta nei segnali di sopravvivenza del cardiomiocita

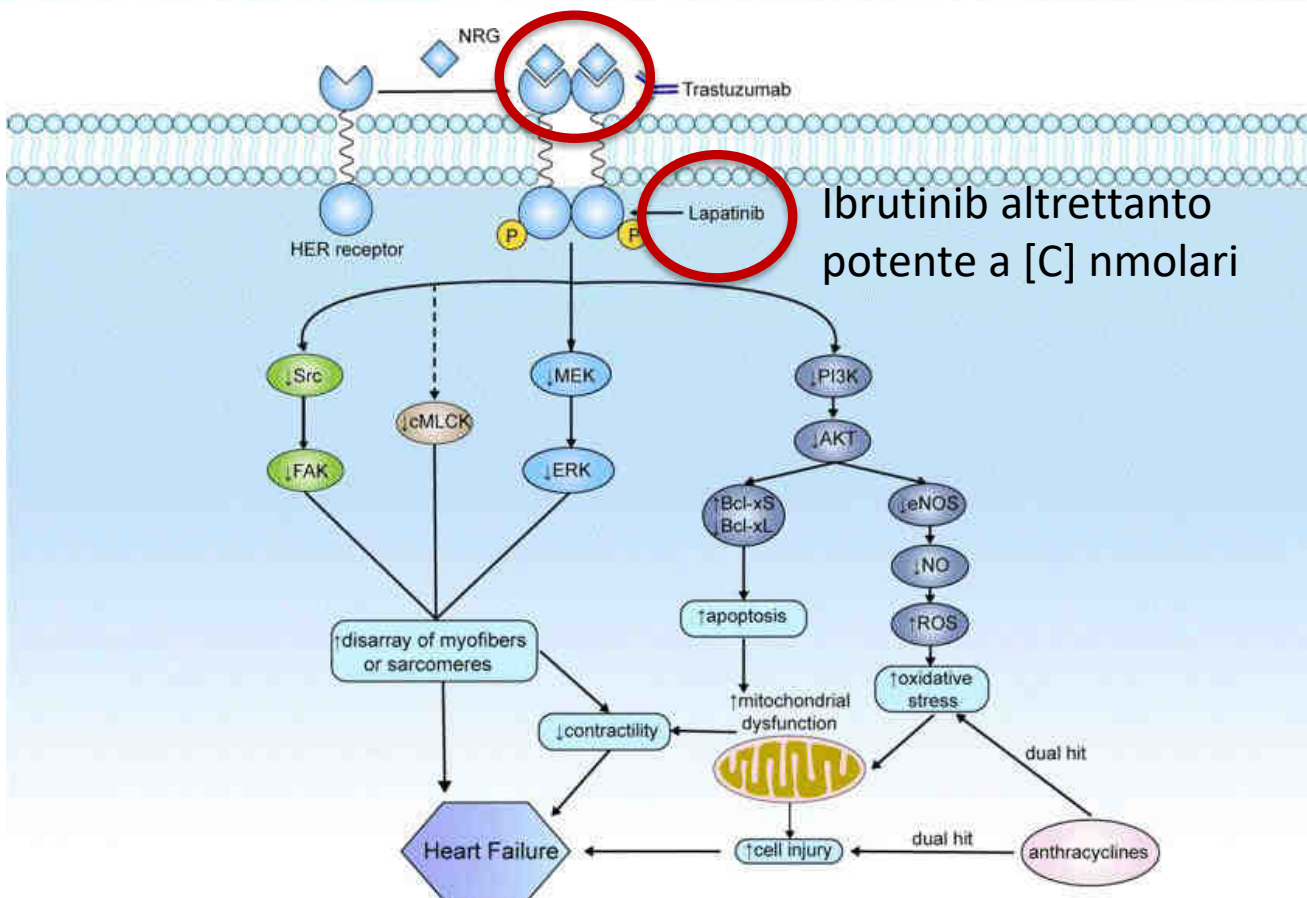


CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL

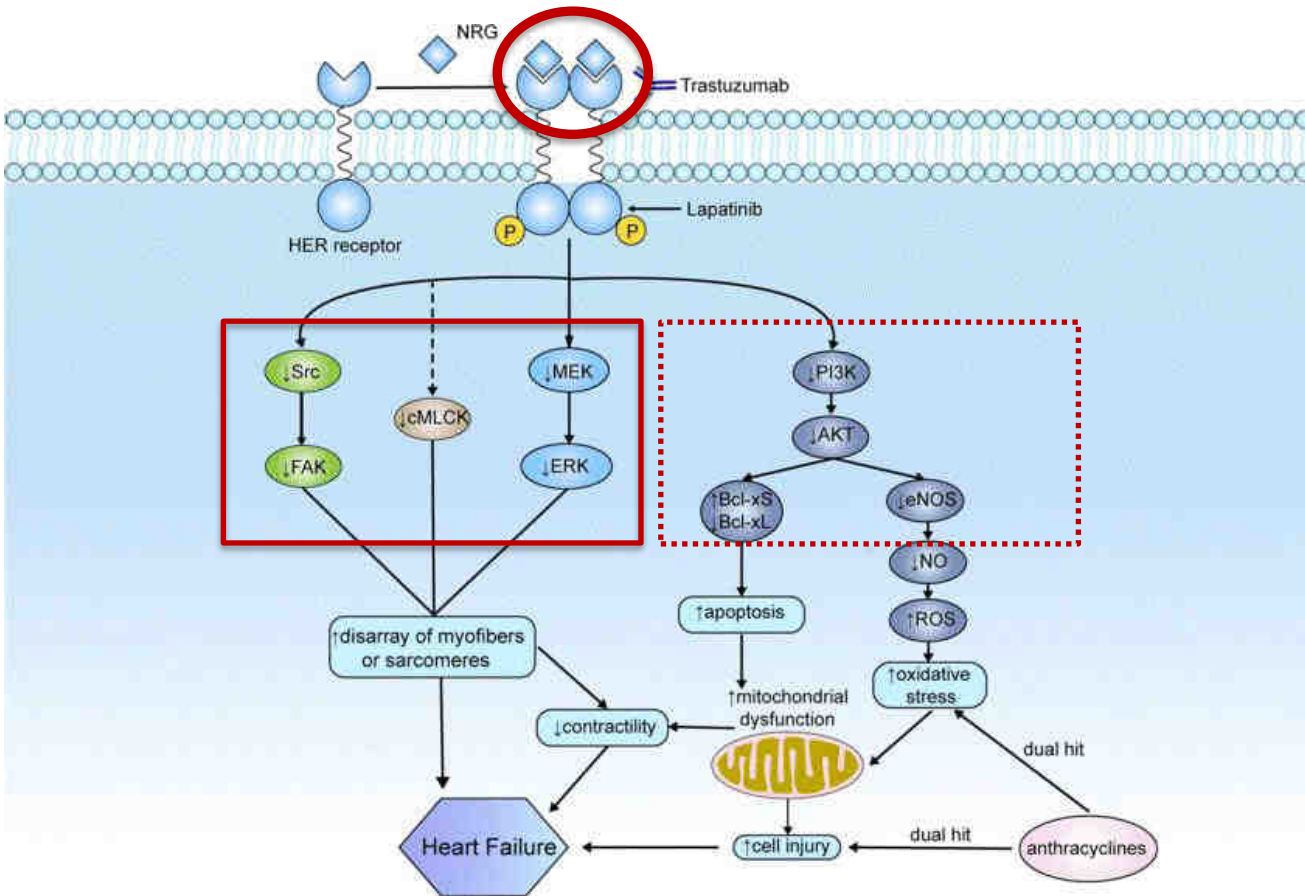
Phase 2 study of the safety and efficacy of umbralisib in patients with CLL who are intolerant to BTK or PI3K δ inhibitor therapy

Nessun significativo segnale di accelerata FA a 30-36 months



Ibrutinib altrettanto potente a [C] nmolari

Ora sembrerebbe che il vero bersaglio sia HER2, situato più a monte di PI3K e da molti anni conosciuto in oncologia perchè farmaci che lo bloccano/inibiscono provocano eventi cardiaci



Oltretutto, I segnali a valle di HER2 sono caratterizzati da un bivio che non porta necessariamente a PI3K. Questo spiegherebbe la safety di inibitori PI3K

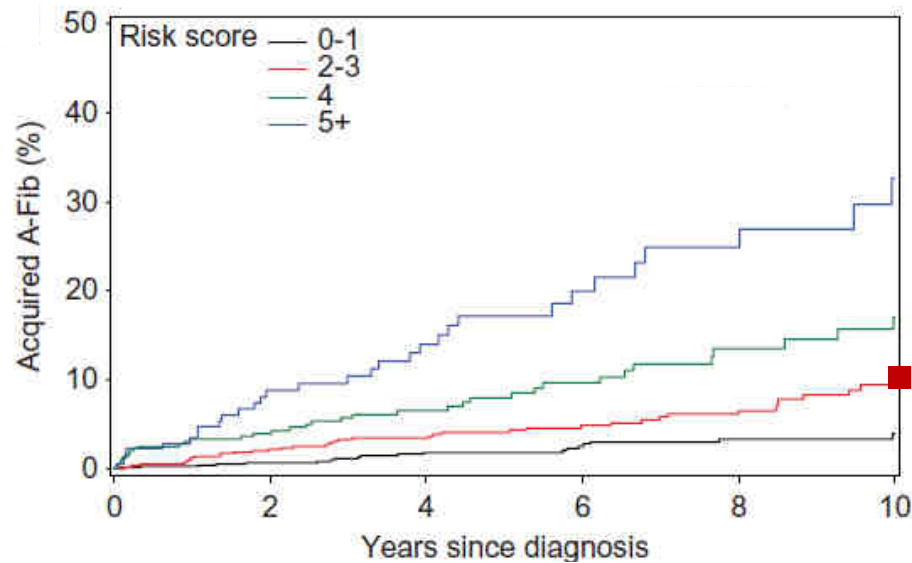
Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

Seconda domanda: Quindi, quale è il ruolo del BTKi?

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

Quarta domanda: Che si fa?

Risk stratification

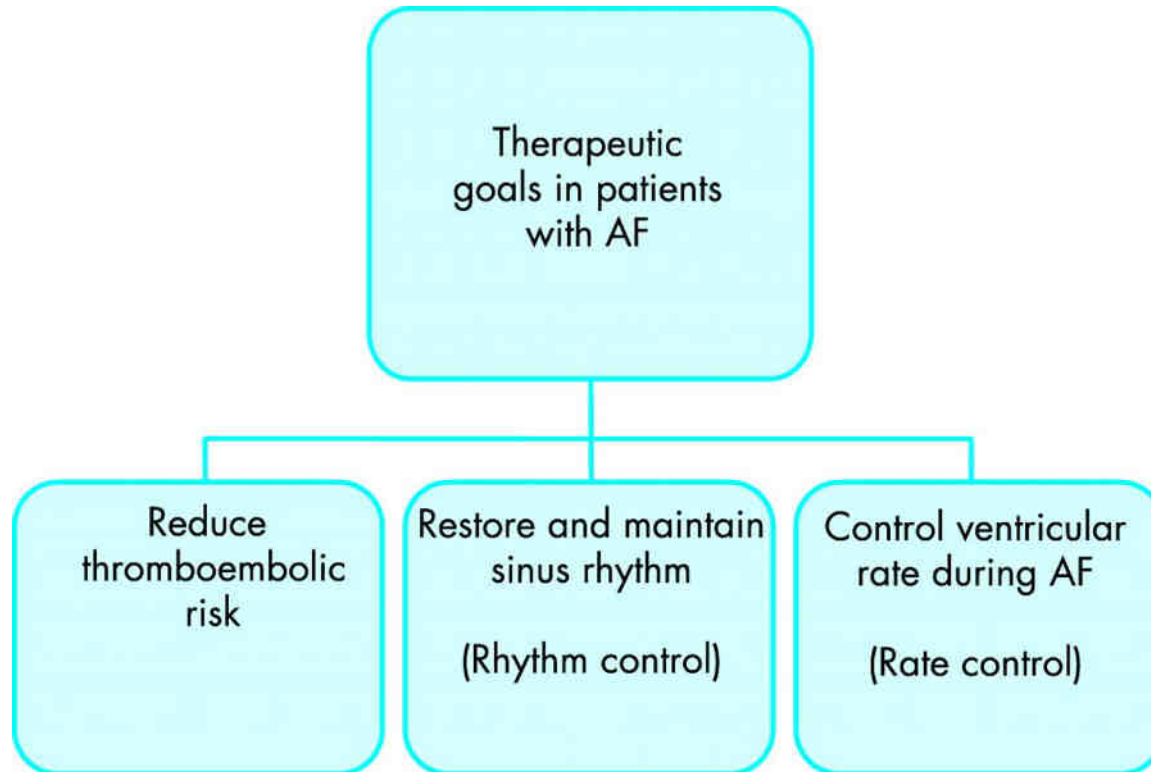


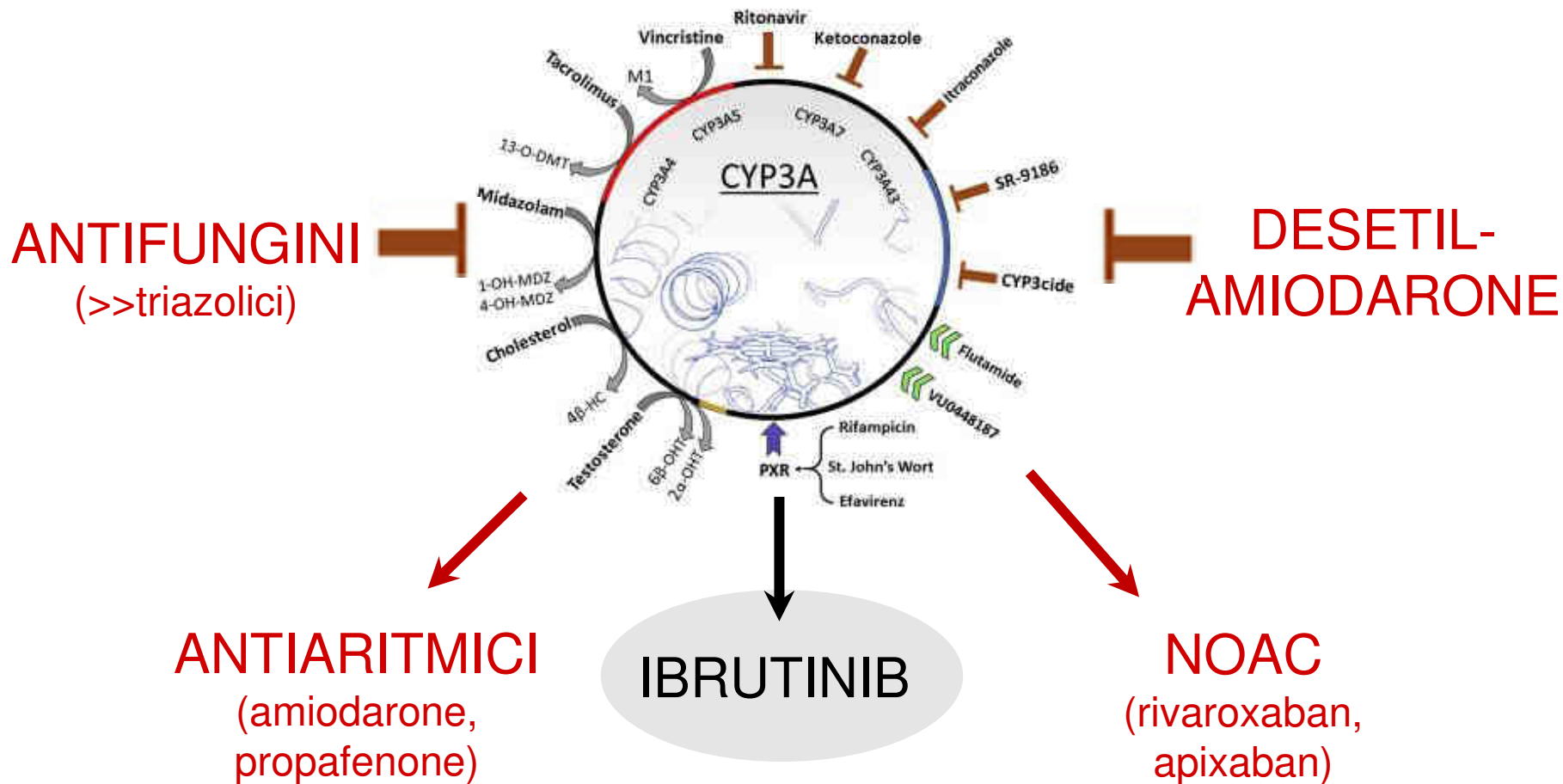
LEUKEMIA & LYMPHOMA, 2016
<http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>

Risk stratification

Risk factors mitigation



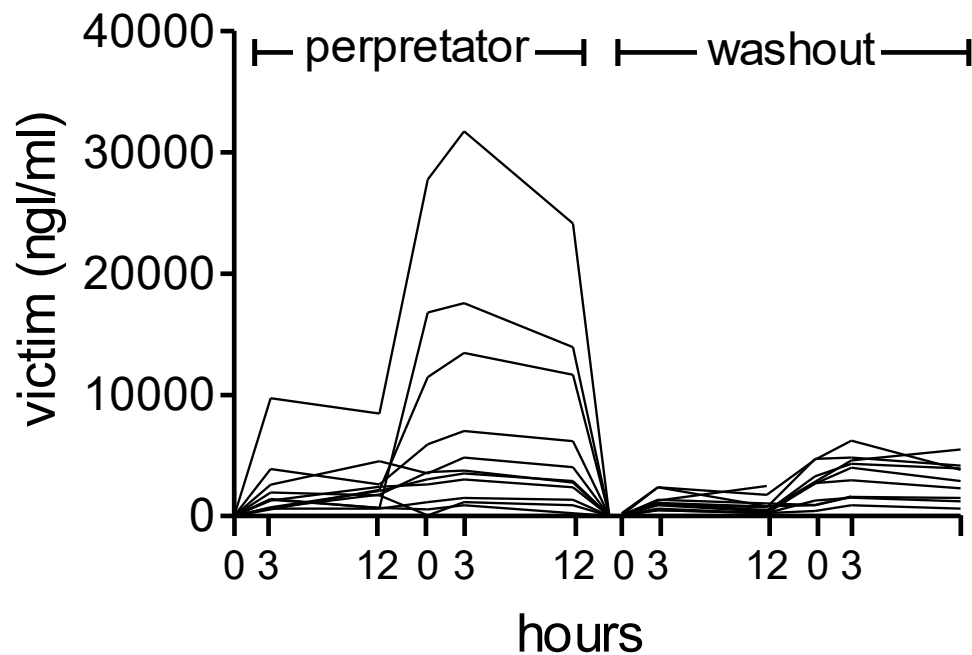





FDA

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Co-administered CYP3A Inhibitor	Increase in C_{max}	Increase in AUC
	<i>Observed</i>	
Itraconazole (200 mg once daily)	157%	278%
	<i>Predicted</i>	
Clarithromycin (250 mg twice daily)	175%	183%
Diltiazem (60 mg three times daily)	151%	157%
Erythromycin (500 mg four times daily)	284%	317%
Fluconazole (200 mg once daily)	179%	177%
Fluconazole (400 mg once daily)	270%	284%

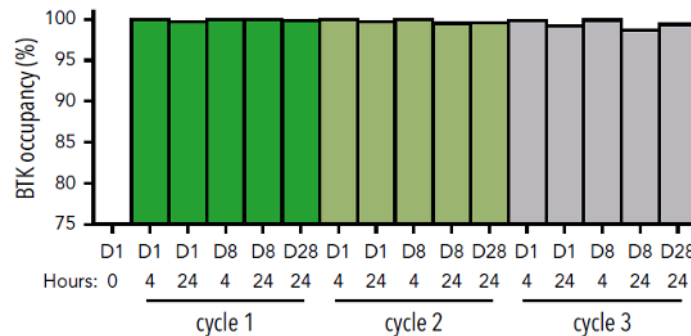
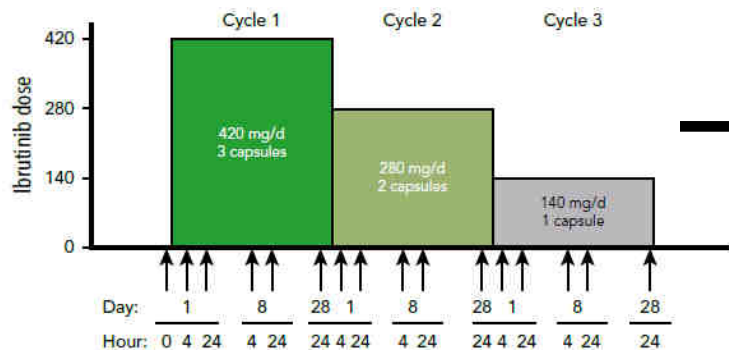
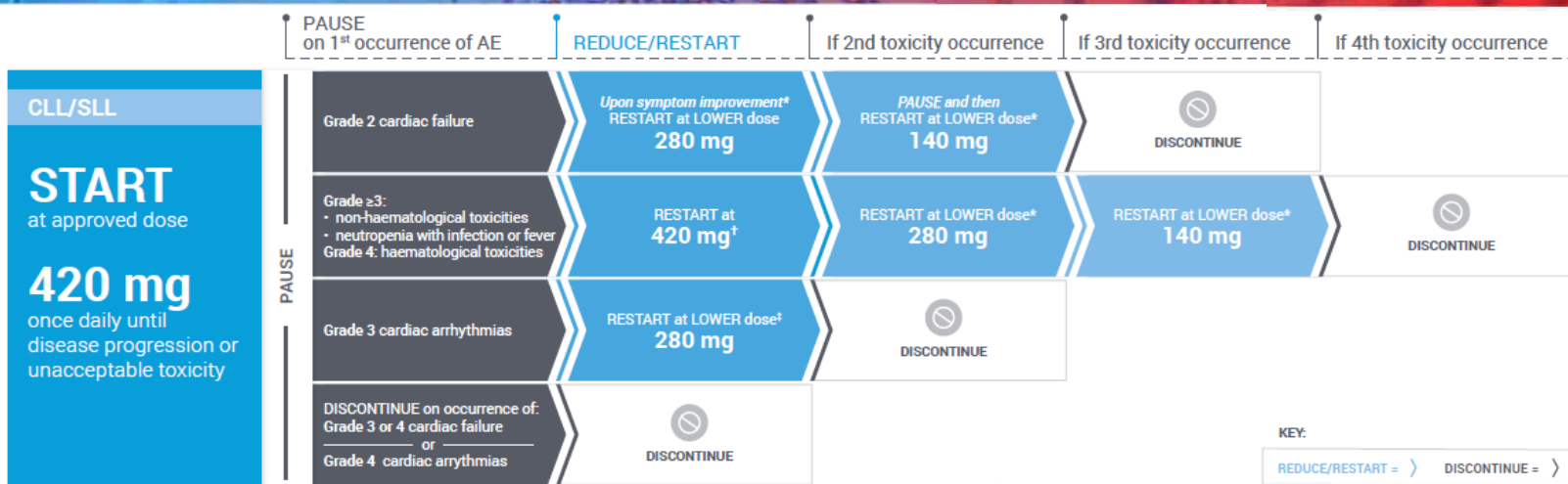


Risk stratification

Risk factors mitigation

Management

Reduce-restart



Risk stratification

Risk factors mitigation

Management

Reduce-restart

Ci sono i nuovi BTKi

Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

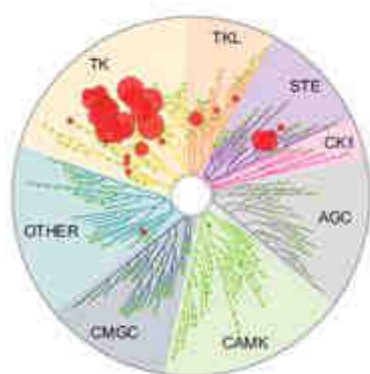
Seconda domanda: Quindi, quale è il ruolo del BTKi?

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

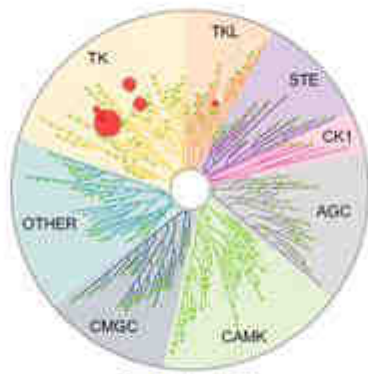
Quarta domanda: Che si fa?

Quinta domanda: I nuovi BTKi cambiano davvero la storia?

Migliora la specificità

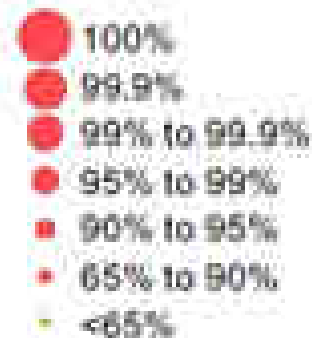


Ibrutinib

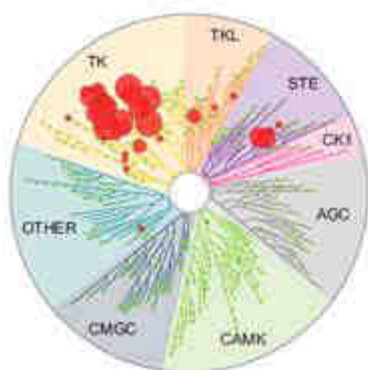


Acalabrutinib

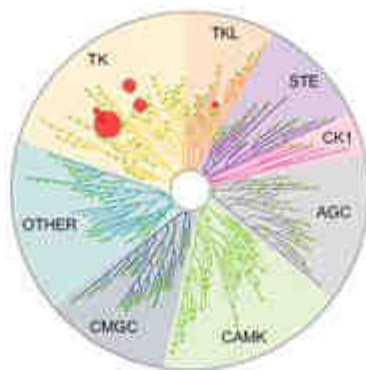
Percent Inhibition



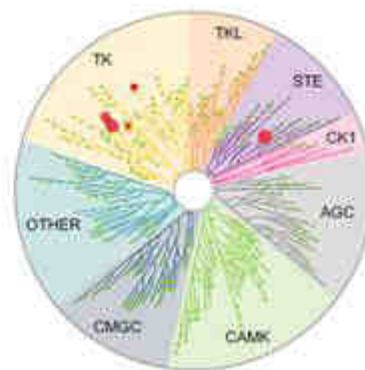
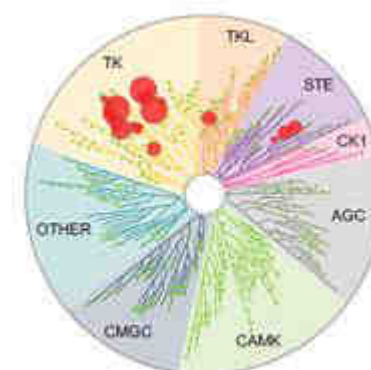
Se guardiamo questi risultati, il rischio di eventi aritmici dovrebbe essere ibrutinib > zanubrutinib > acalabrutinib



Ibrutinib



Acalabrutinib

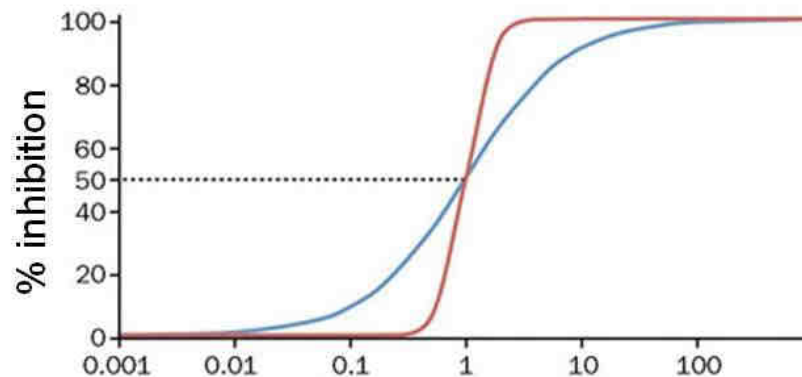
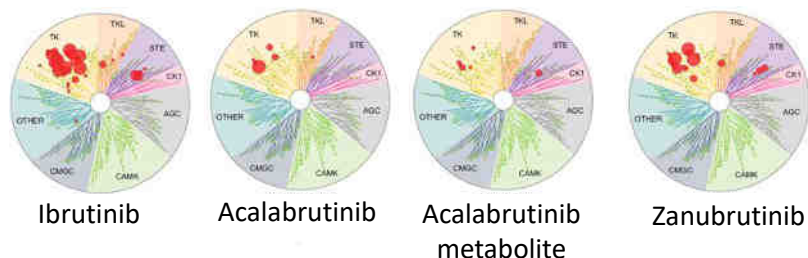
Acalabrutinib
metabolite

Zanubrutinib

Una nota di cautela, però

Tutti valutati a $1 \mu\text{M}$, $\log > [C]_{\text{plasma}}$

Potremmo trovarci in questa situazione



$A > B$

$A = B$

$A < B$

[dx.doi.org/10.1124/jpet.122.001116](https://doi.org/10.1124/jpet.122.001116)

J Pharmacol Exp Ther 384:173–186, January 2023



ScienceDirect

642. CLL: Therapy, excluding Transplantation: Poster I

Potency and Selectivity of BTK Inhibitors in Clinical Development for B-Cell Malignancies

BTKi	Mechanism	Approved Indications (United States)	Key Trials	Cardiac Adverse Events	
First Generation					
Ibrutinib	Irreversible, covalent binding to Cysteine-481	CLL/SLL Waldenstrom's Macroglobulinemia Chronic Graft versus Host Disease (GVHD)	RESONATE RESONATE-2 ILLUMINATE	<i>Arrhythmia</i>	AF: 13-16 %
					VA: 1.9 %
				<i>Hypertension:</i>	9-23 %
			<i>Major Bleeding:</i>	3.9-10 %	
Second Generation					
Acalabrutinib	Irreversible, covalent binding to Cysteine-481	CLL/SLL Mantle Cell Lymphoma*	ELEVATE T-N ELEVATE R-R	<i>Arrhythmia</i>	AF: 9.4%
					VA: 0.4 %
				<i>Hypertension:</i>	9.4 %
			<i>Major Bleeding:</i>	4.5 %	
Zanubrutinib	Irreversible, covalent binding to Cysteine-481	CLL/SLL Mantle cell lymphoma* Relapsed/refractory Marginal zone lymphoma** Waldenstrom's Macroglobulinemia	SEQUOIA ASPEN ALPINE	<i>Arrhythmia</i>	AF: 2-5 %
					VA: 0.2-0.8 %
				<i>Hypertension:</i>	10-23.5 %
			<i>Major Bleeding:</i>	2.9-5.9 %	

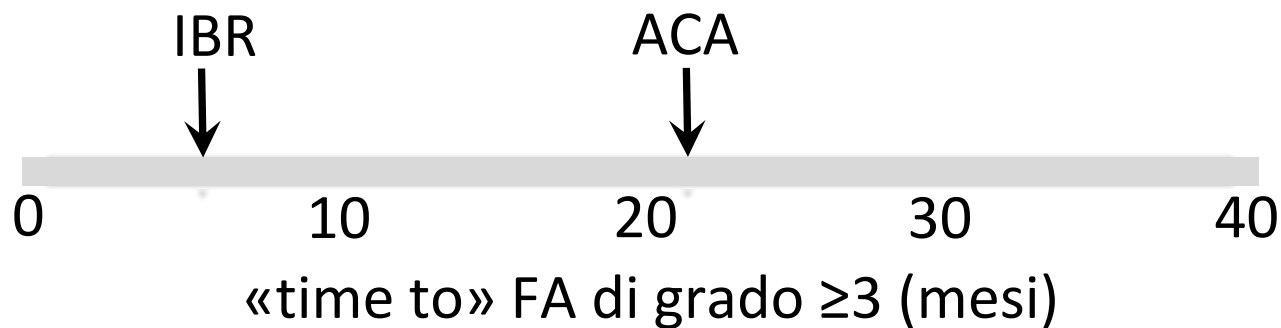


LYMPHOID NEOPLASIA | NOVEMBER 17, 2022

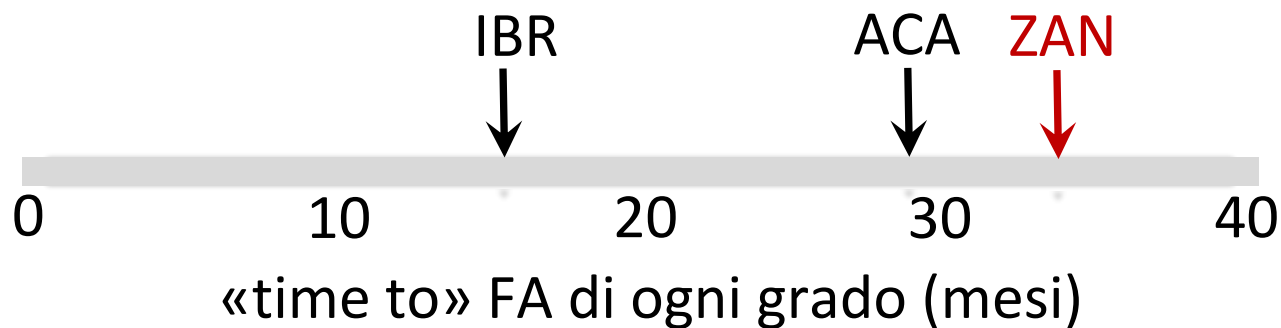
Ventricular arrhythmias and sudden death events following acalabrutinib initiation

- Among those without prior ibrutinib-use, CAD, or HF, the weighted average incidence was 394 per 100 000 person years compared with a reported incidence of 48.1 among similar-aged non-BTKi-treated subjects (**8% excess risk**)
- Outside of age, no cardiac or electrocardiographic variables associated with VA development.
- **Collectively, these data suggest VAs may be a class-effect of BTKi therapies.**
- Median time-to-event was 14.9 months

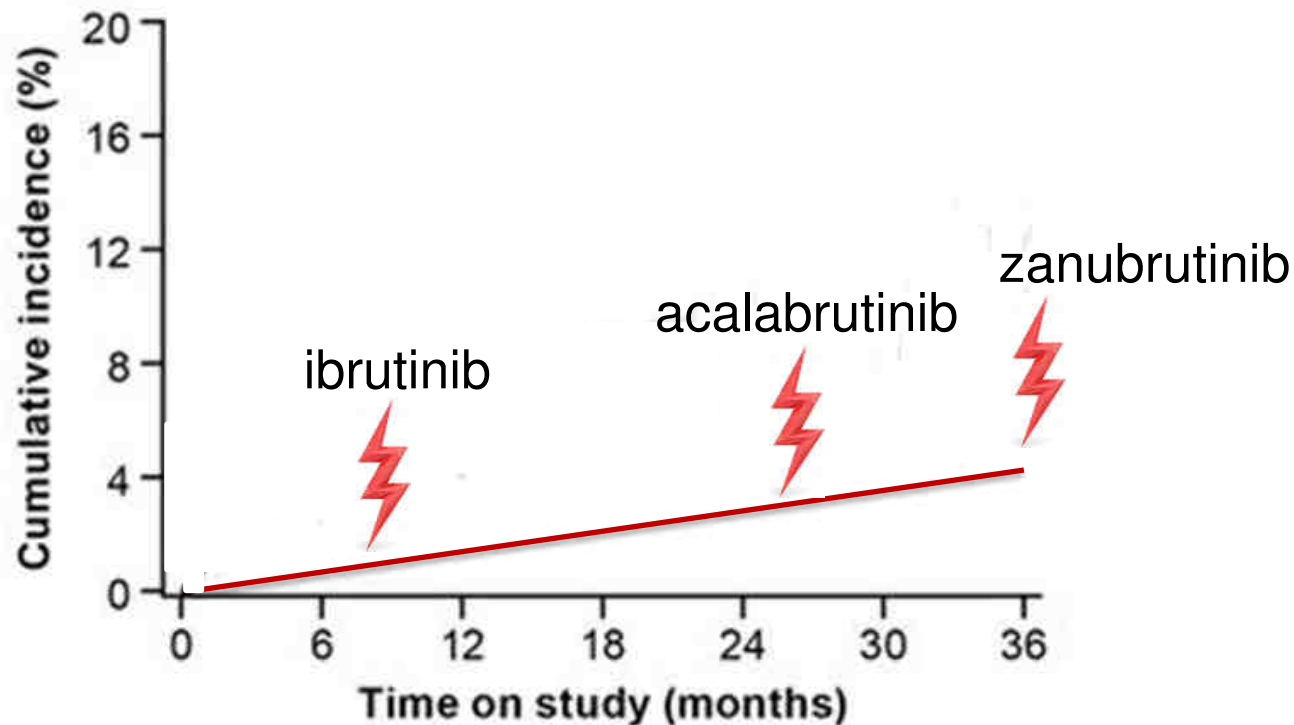
Le cose cambiano se guardiamo evento versus tempo



Con qualche limitazione, zanubrutinib va anche meglio



La fibrillazione atriale è quindi un *effetto di classe* ma i nuovi BTKi sembrano impattare più lentamente



Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

Seconda domanda: Quindi, quale è il ruolo del BTKi?

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

Quarta domanda: Che si fa?

Quinta domanda: I nuovi BTKi cambiano davvero la storia?

Sesta domanda: Cosa cambia nella gestione del paziente?

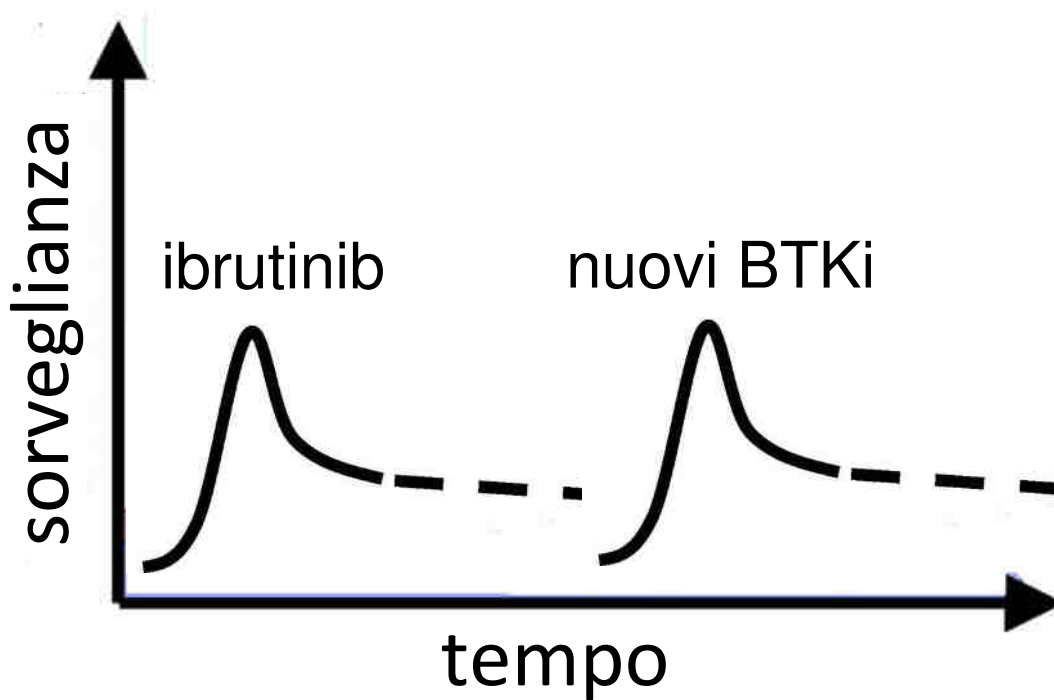
Le linee guida dicono relativamente poco

AF

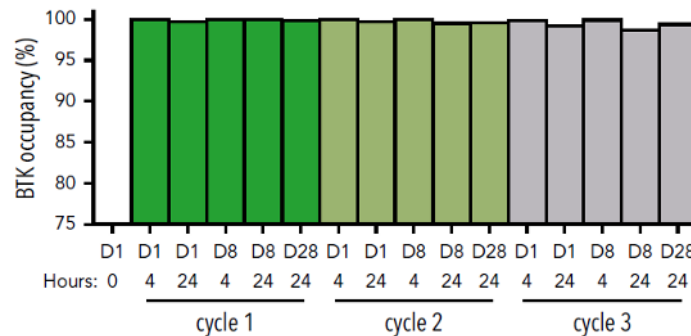
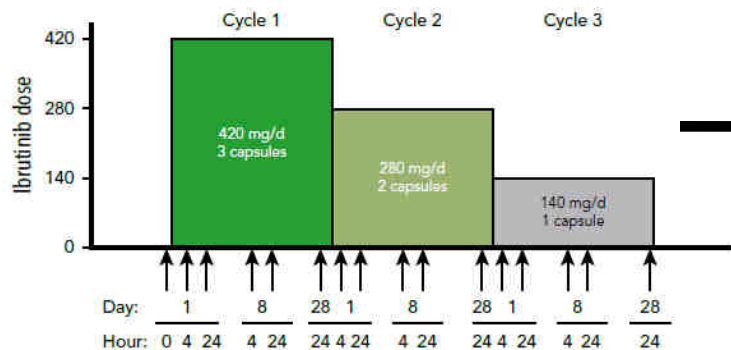
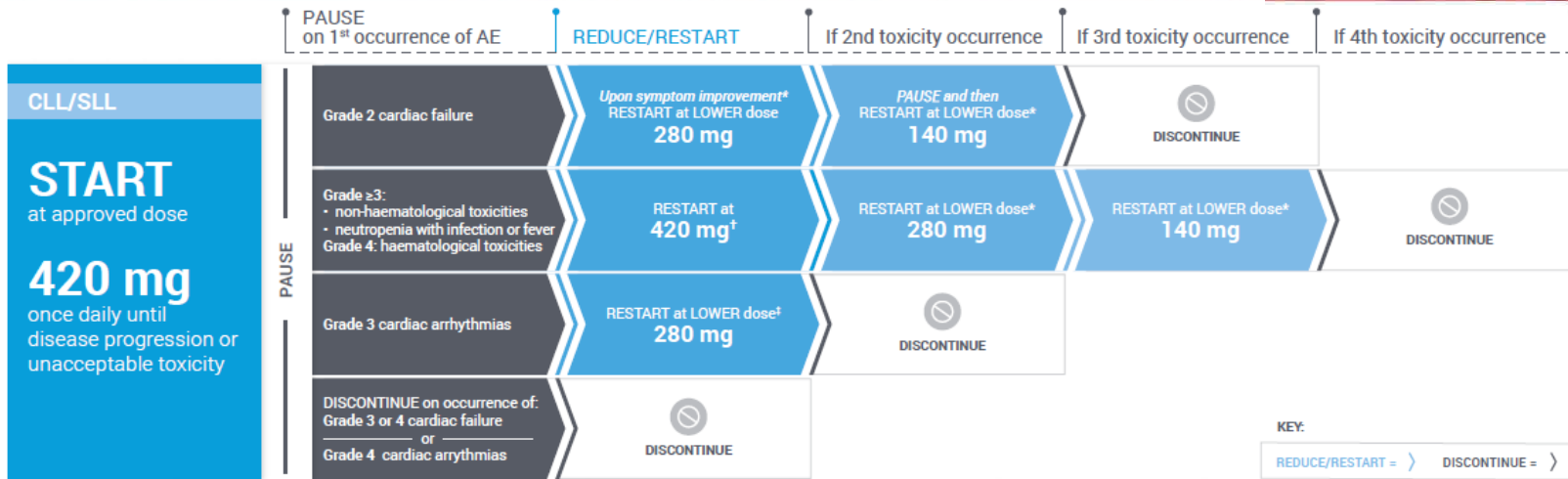
Opportunistic screening for AF by pulse-taking or ECG rhythm strip is recommended at every clinical visit during BTK inhibitor therapy.²⁷³

I**C****ESC**European Society
of CardiologyEuropean Heart Journal (2022) **43**, 4229–4361<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

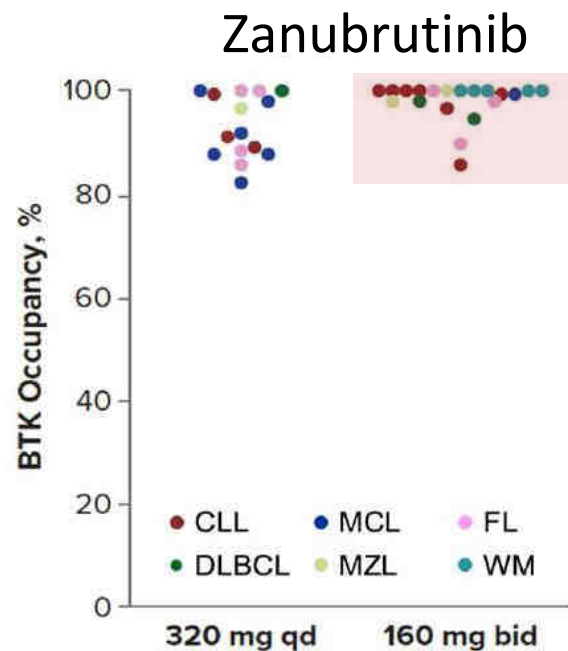
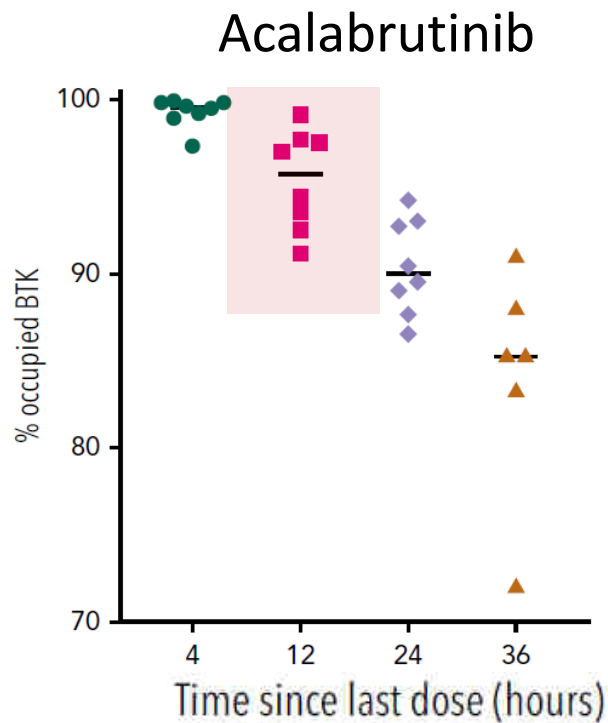
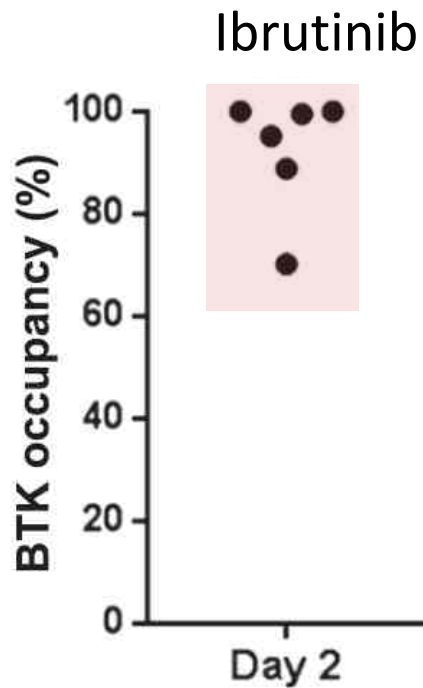
In realtà, occorre ridisegnare il timing di maggiore attenzione



un'ultima considerazione



nei linfonodi?



Possibili motivi

BTKi	Bound (%)	Vd (L)
Ibrutinib	97.3	683
Acalabrutinib	98	100
Zanubrutinib	94	800

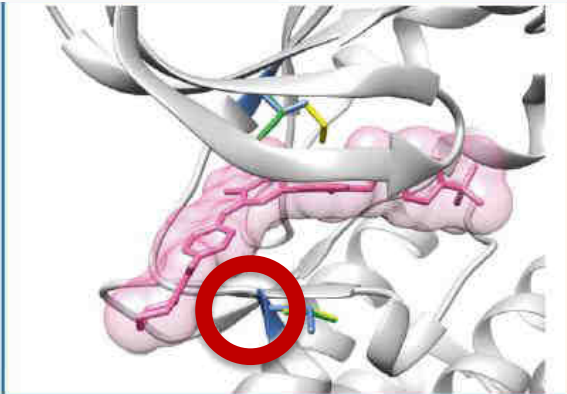
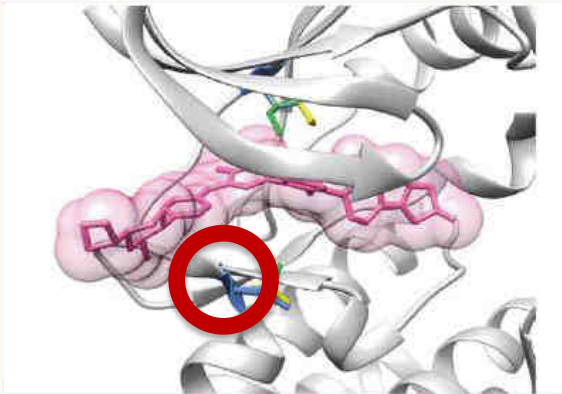
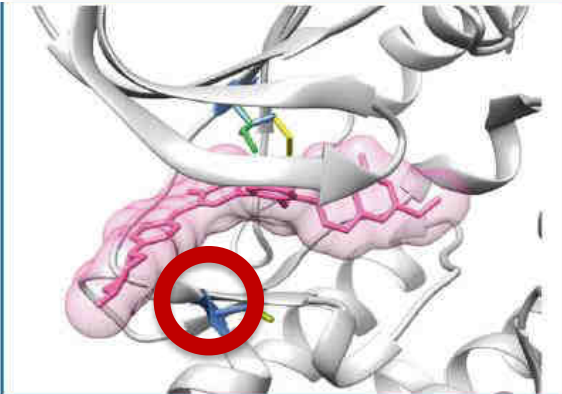
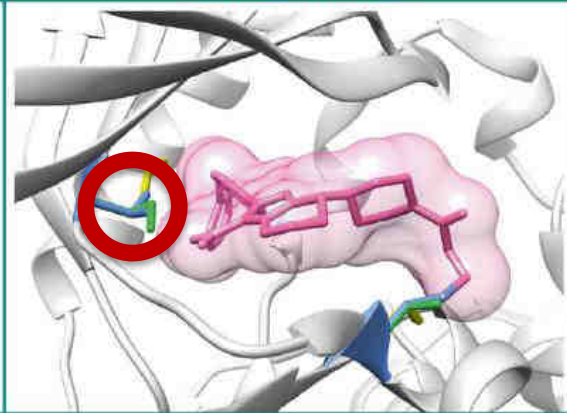
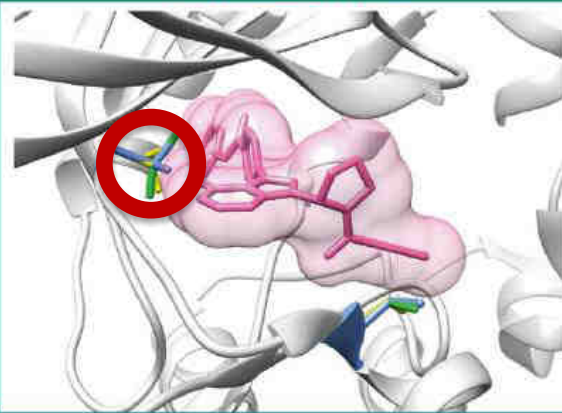
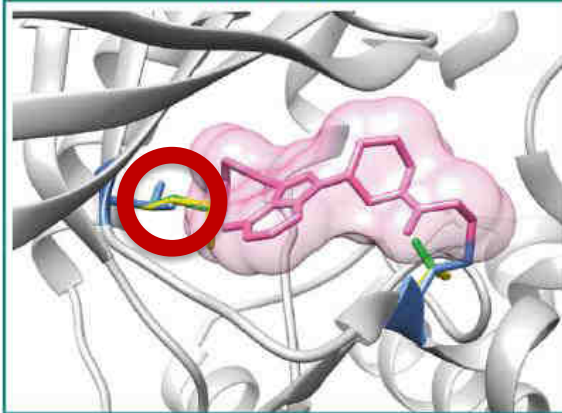
alcune conclusioni

- La gestione cardiologica del paziente con CLL avviene in un contesto fisiopatologico predisponente e farmacologicamente complesso
- I BTKi sembrano agire da triggers; rispetto a ibrutinib i nuovi BTKi si caratterizzano per un impatto ritardato nel tempo, che richiede un ripensamento della sorveglianza CV
- Anche ai fini di una modulazione della dose, zanubrutinib si caratterizza per alcuni aspetti PD peculiari (es., migliore saturazione di BTK nei linfonodi)

Ibrutinib

Acalabrutinib

Zanubrutinib



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia

Event	Adverse Events (N=317)		Treatment-Related Adverse Events (N=317)*	
	Any Grade	Grade ≥ 3	Any Grade	Grade ≥ 3
Atrial fibrillation or flutter§	12 (3.8)	4 (1.3)	4 (1.3)	1 (0.3)

grazie