

**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

ROMA

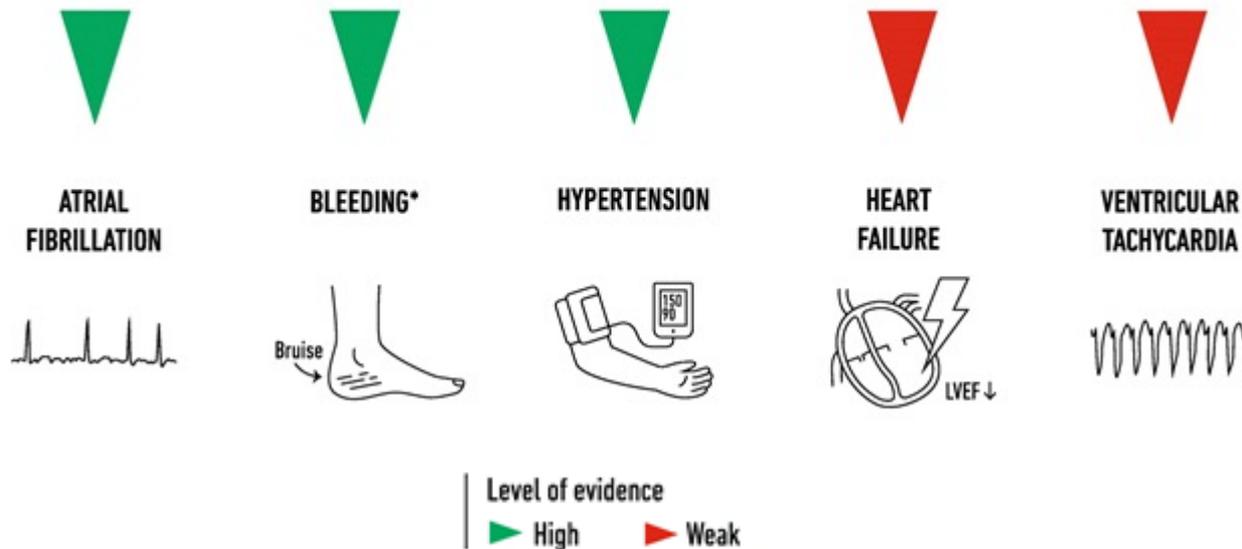
19 Settembre 2023

UNAHOTELS Decò

Disclosures of Giorgio Minotti

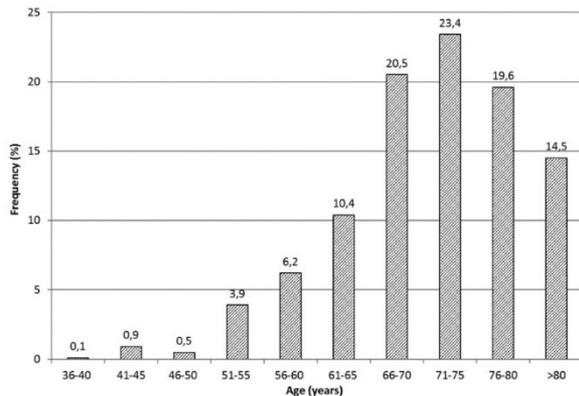
Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Janssen Italy			X				
Incyte Italy	X		X			X	
BeiGene Italy			X				
Servier Italy			X				
Astellas EU	X						

Eventi CV che complicano la terapia con BTKi



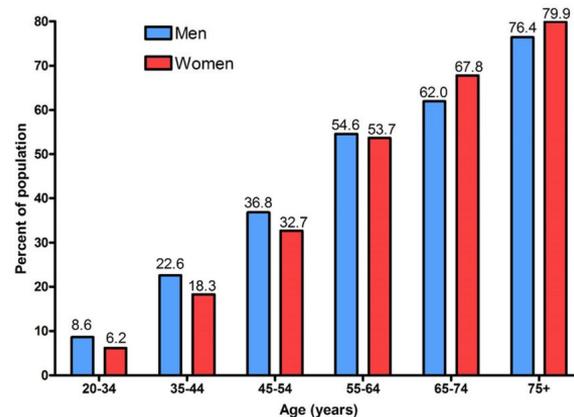
Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

Età alla diagnosi



ANTICANCER RESEARCH 36: 2827-2838 (2016)

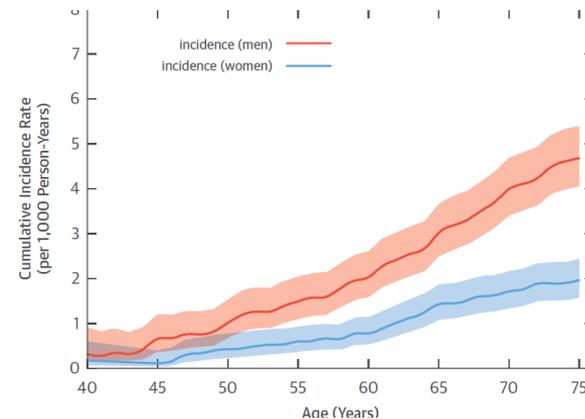
Età e ipertensione



Ageing Research Reviews

Volume 26, March 2016, Pages 96-111

Età e fibrillazione atriale

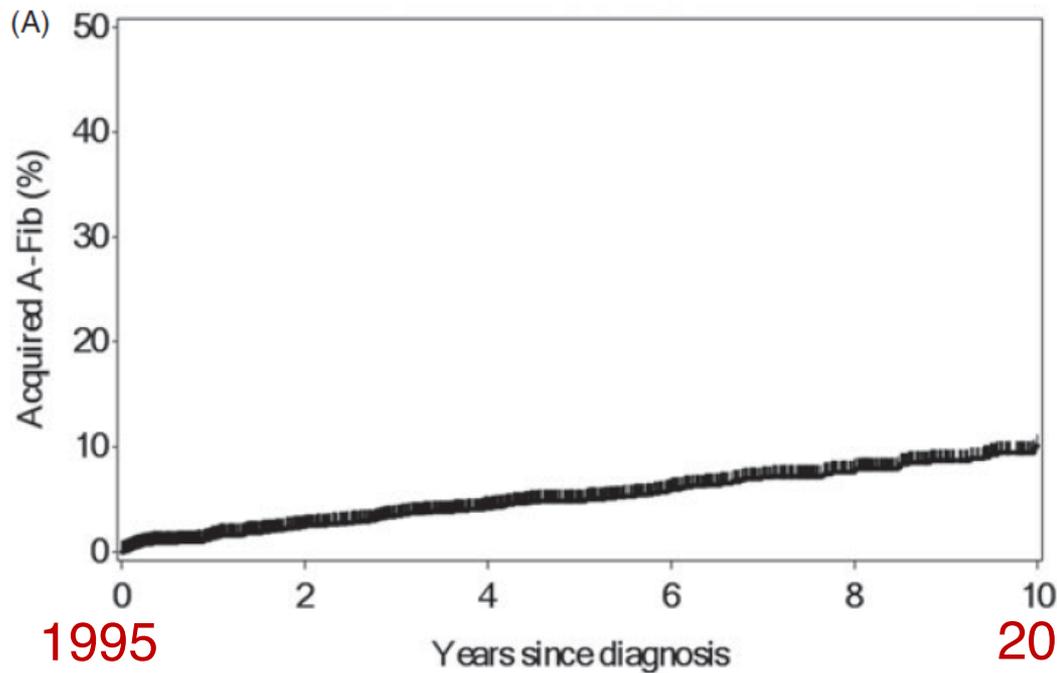


JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

© 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

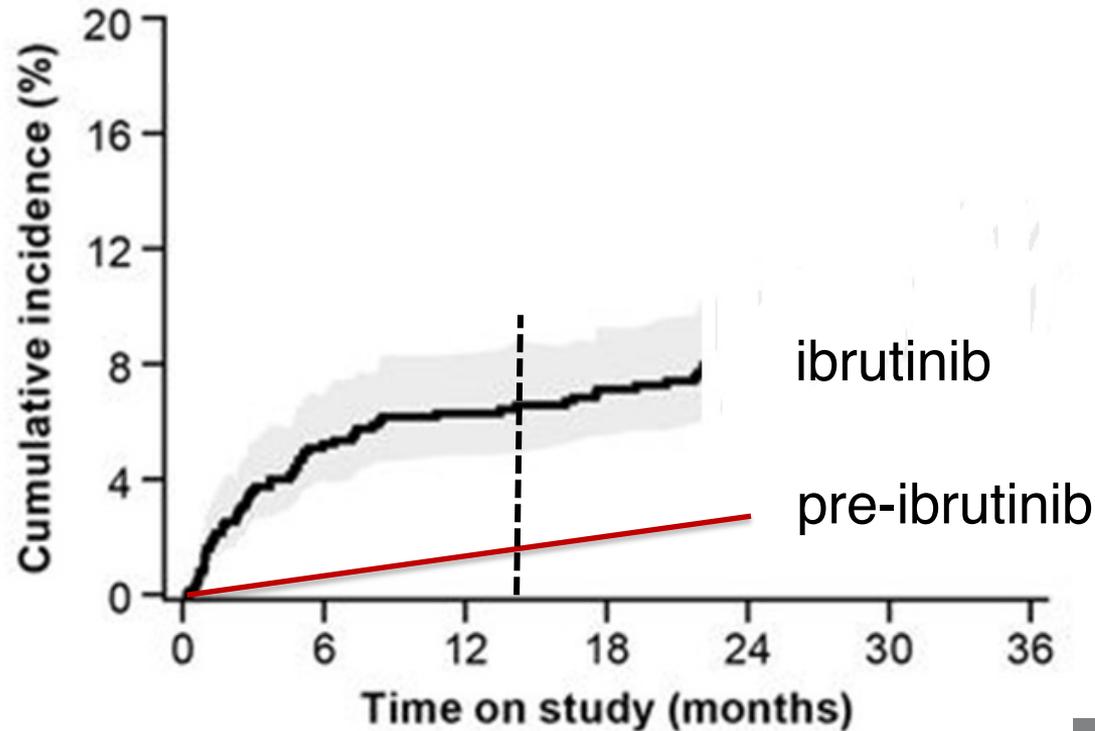
La lezione MD Anderson

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?



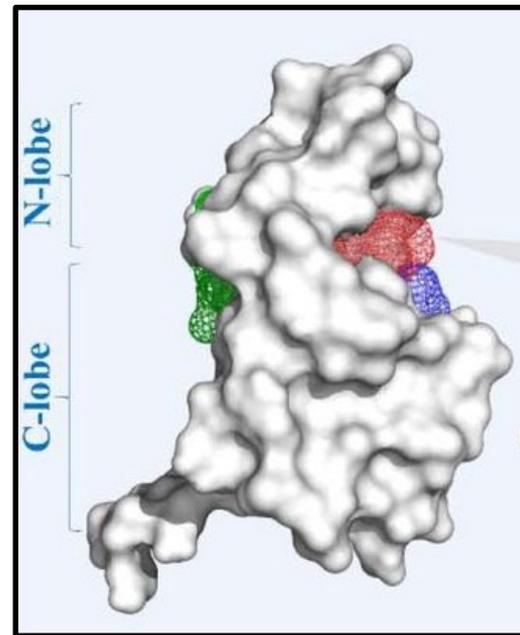
Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

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

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

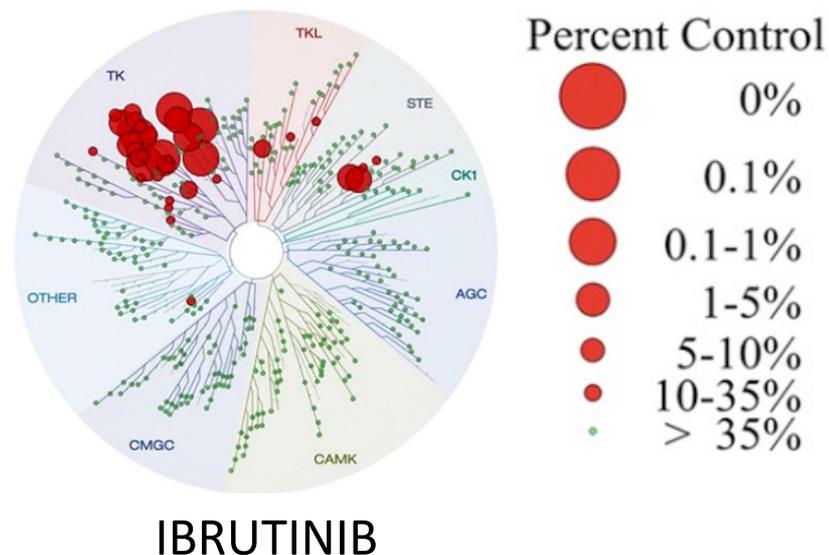
Effetto off target/off tumor, va bene, ma quale di preciso?

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



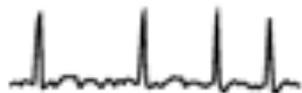
Effetto off target/off tumor, va bene, ma quale di preciso?

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



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

**ATRIAL
FIBRILLATION**



PI3K^{+/-}
ErbB2⁺⁺
SrcK



BLEEDING*



TECs
(dws of GPVI)

HYPERTENSION



NO pathways?

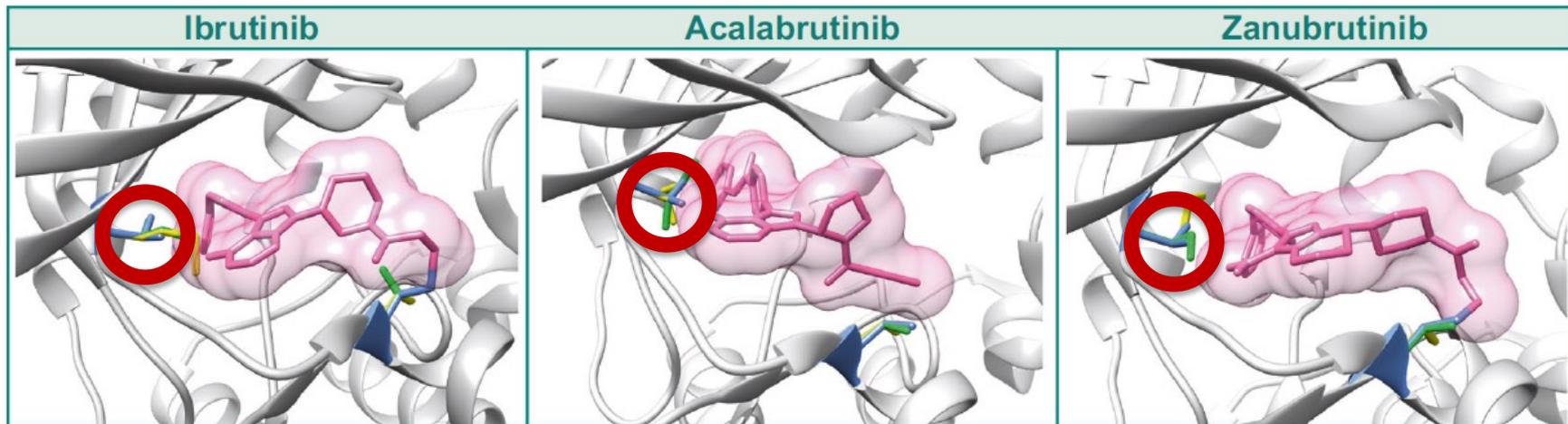
Prima domanda: Colpa del BTKi, del contesto, o di tutti e due?

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

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

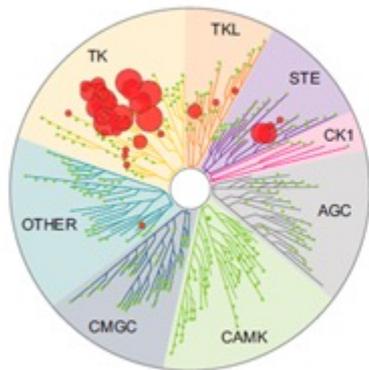
Quarta domanda: Che si fa?

Tutti e tre si legano covalentemente a Cys481

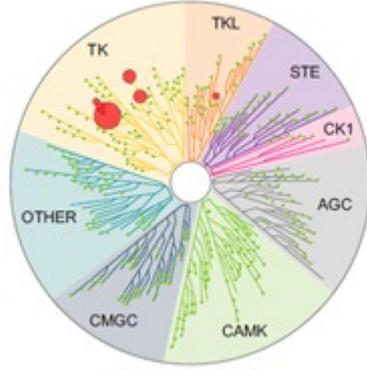


Leukemia (2021) 35:1317–1329

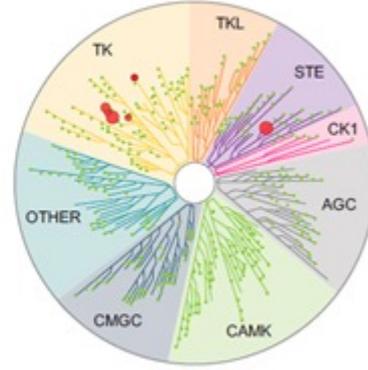
<https://doi.org/10.1038/s41375-021-01123-6>



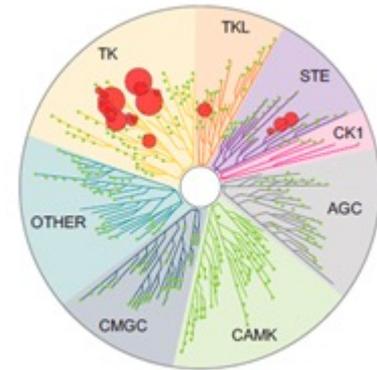
Ibrutinib



Acalabrutinib



Acalabrutinib
metabolite



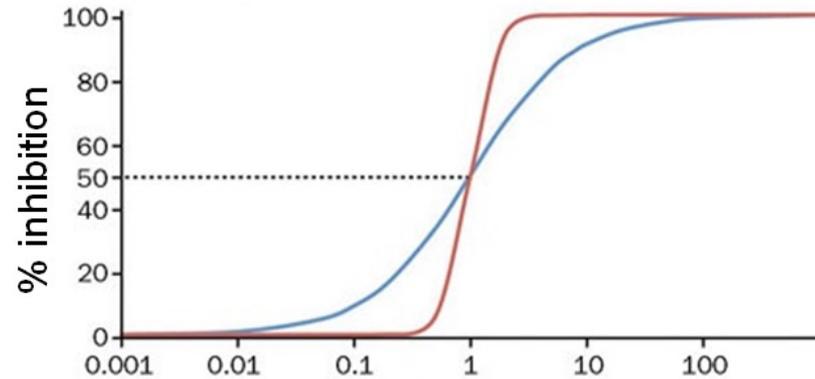
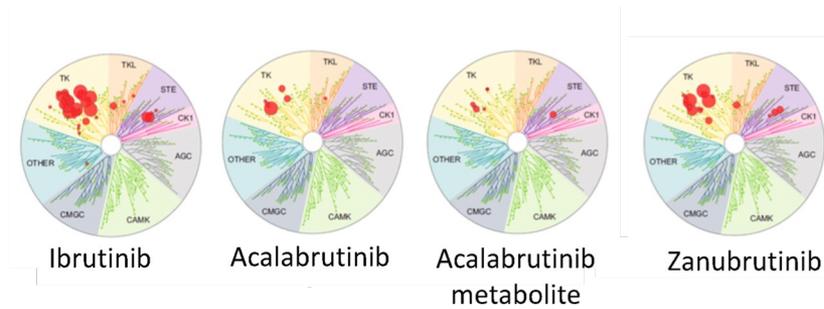
Zanubrutinib



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

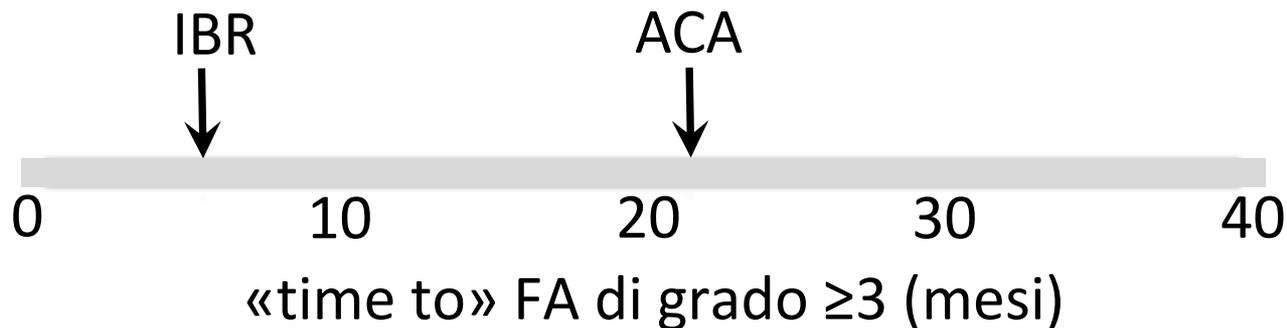
642. CLL: Therapy, excluding Transplantation: Poster 1

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

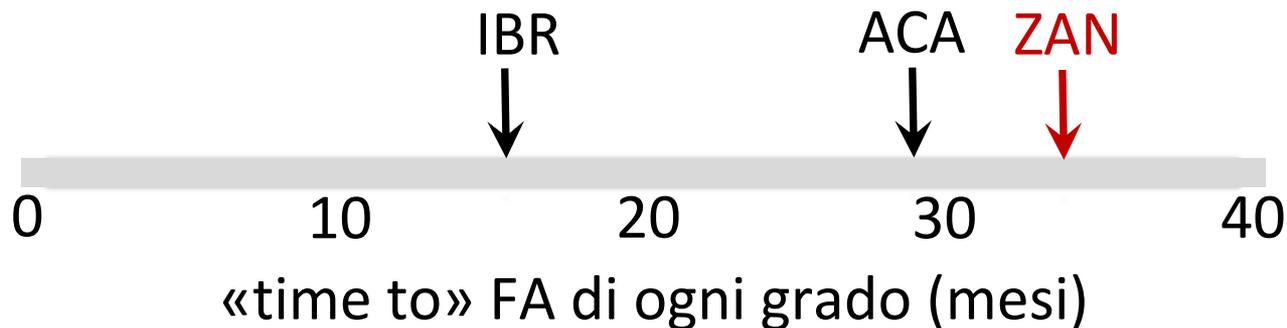
BTKi	Mechanism	Approved Indications (United States)	Key Trials	Cardiac Adverse Events	
First Generation					
Ibrutinib	Irreversible, covalent binding to Cysteine-481	CLL/SLL Waldenstrom's Macroglobulinemia Chronic Graft versus Host Disease (GVHD)	RESONATE RESONATE-2 ILLUMINATE		
				<i>Hypertension:</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>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>Hypertension:</i>	10-23.5 %
				<i>Major Bleeding:</i>	2.9-5.9 %



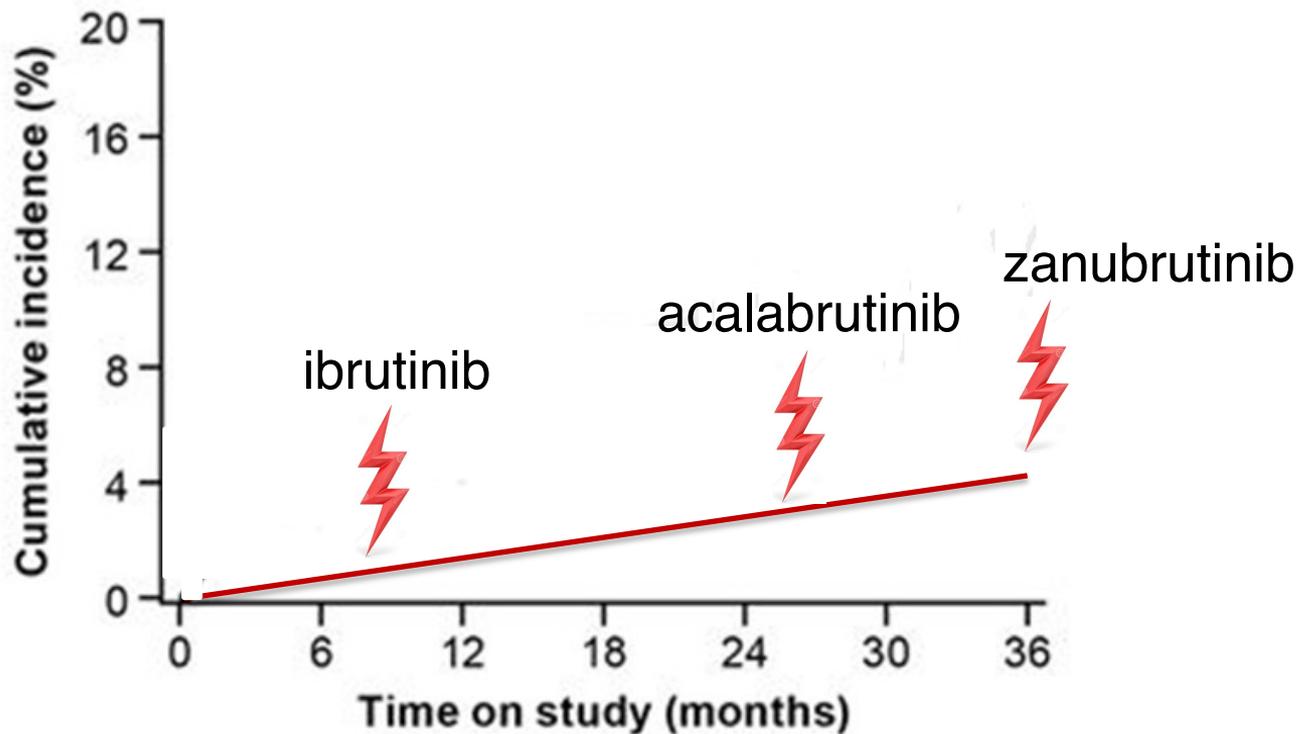
Le cose cambiano se guardiamo evento versus tempo



Con qualche limitazione, zanubrutinib va anche meglio



La fibrillazione atriale è quindi un *effetto di classe*, ma i nuovi BTKi (in attesa di più dati) sembrano impattare più lentamente



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

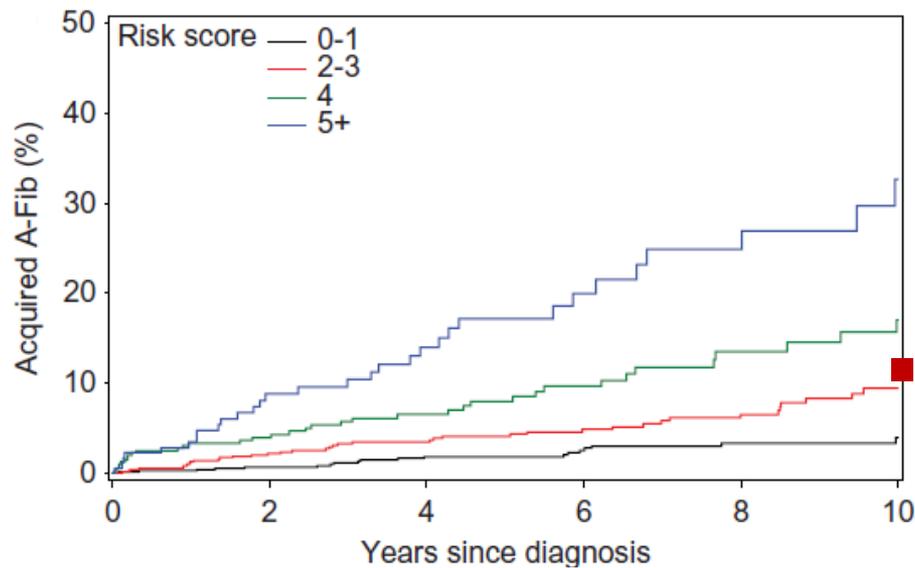
Seconda domanda: Quindi, quale è il ruolo del BTKi?

Terza domanda: Quale è il meccanismo di accelerata FA?

Quarta domanda: Che si fa?

Quinta domanda: E la gestione clinica del paziente a rischio di eventi CV cambia da un BTKi a un altro?

Risk stratification

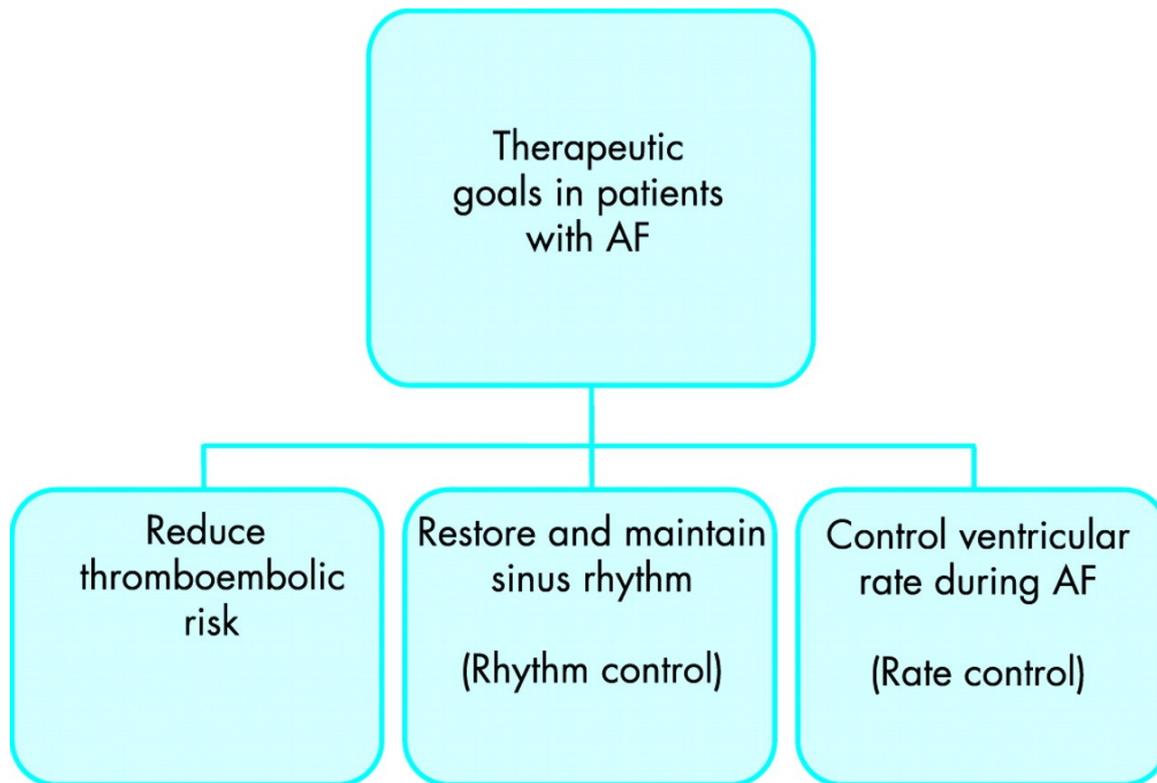


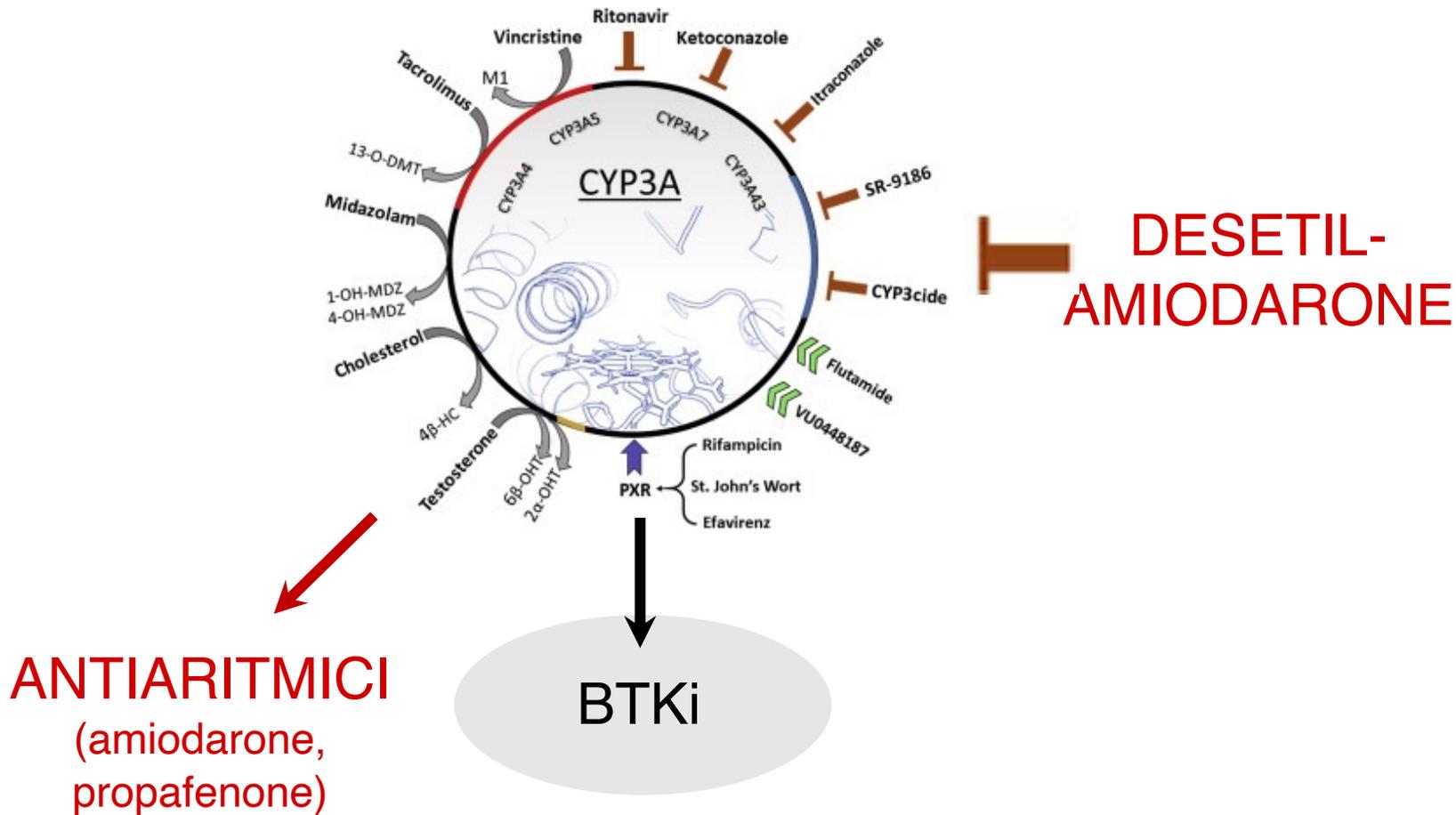
LEUKEMIA & LYMPHOMA, 2016
<http://dx.doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>

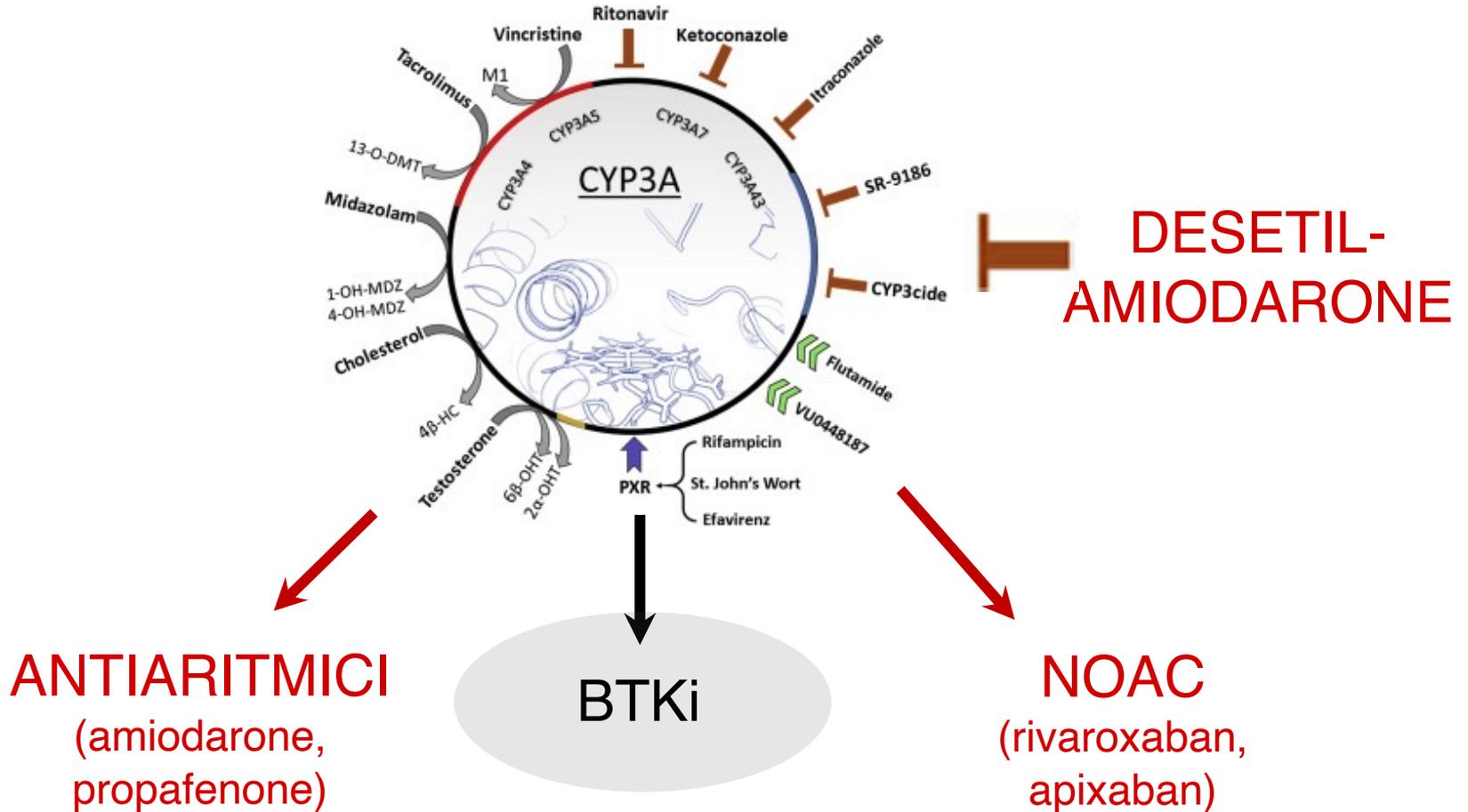
Risk stratification

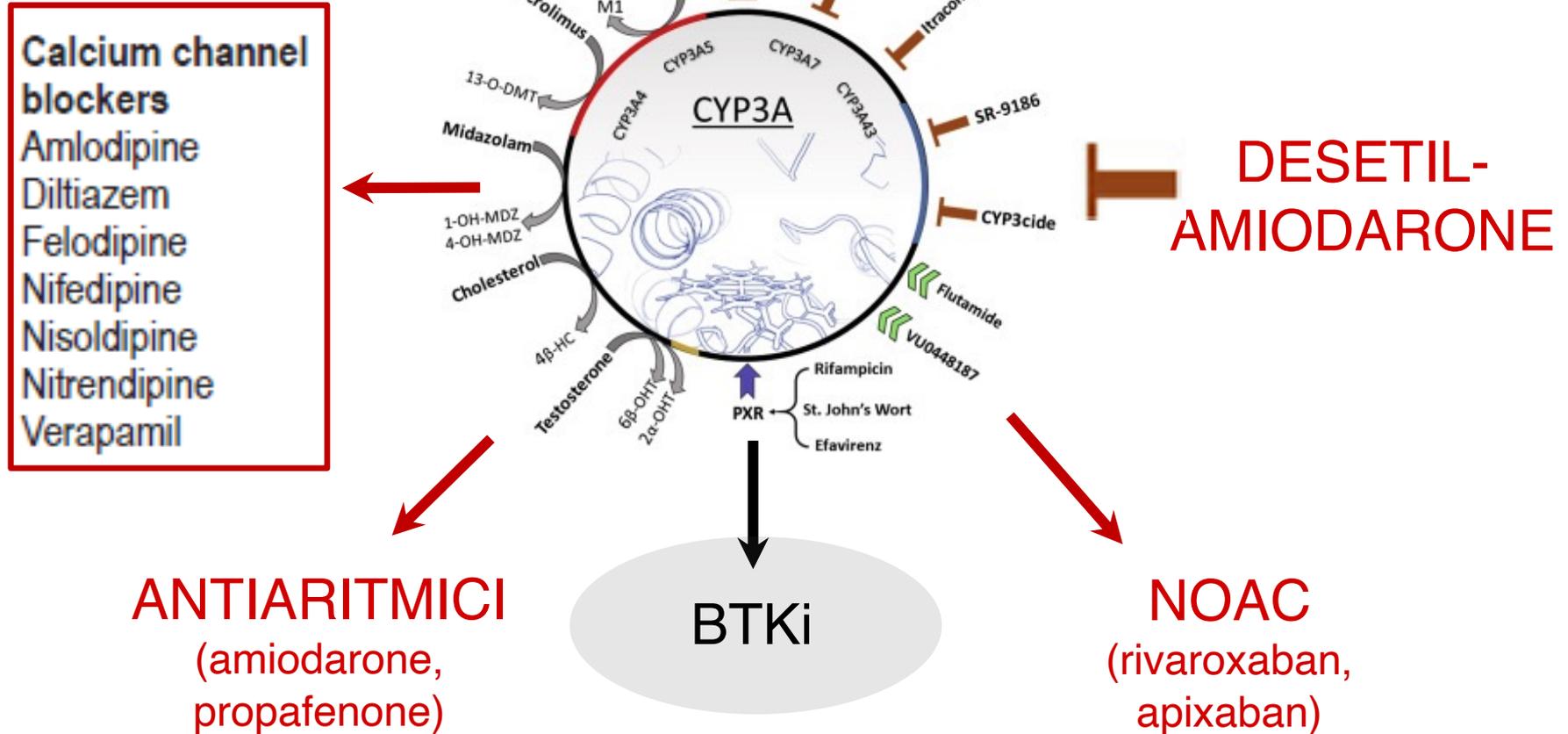
Risk factors mitigation



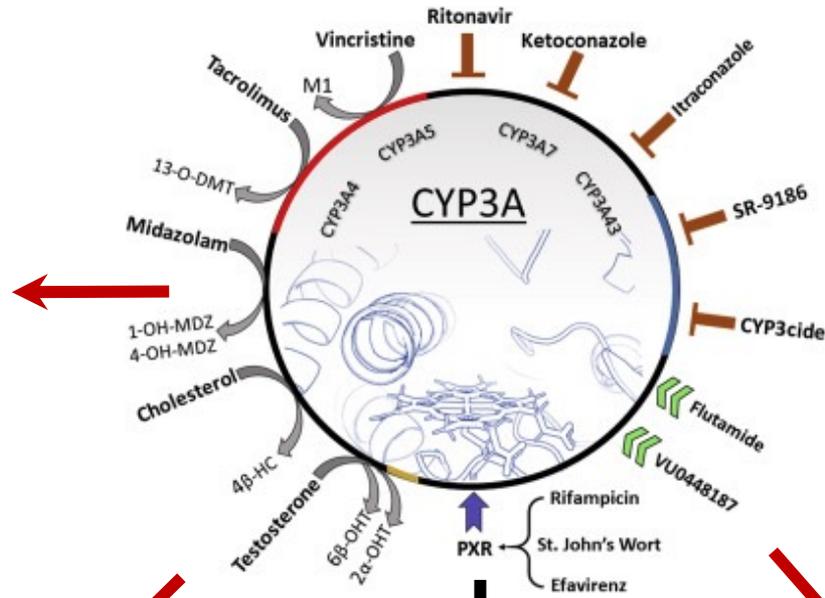








losartan
valsartan,
candesartan
irbesartan
azilsartan
eprosartan
olmesartan

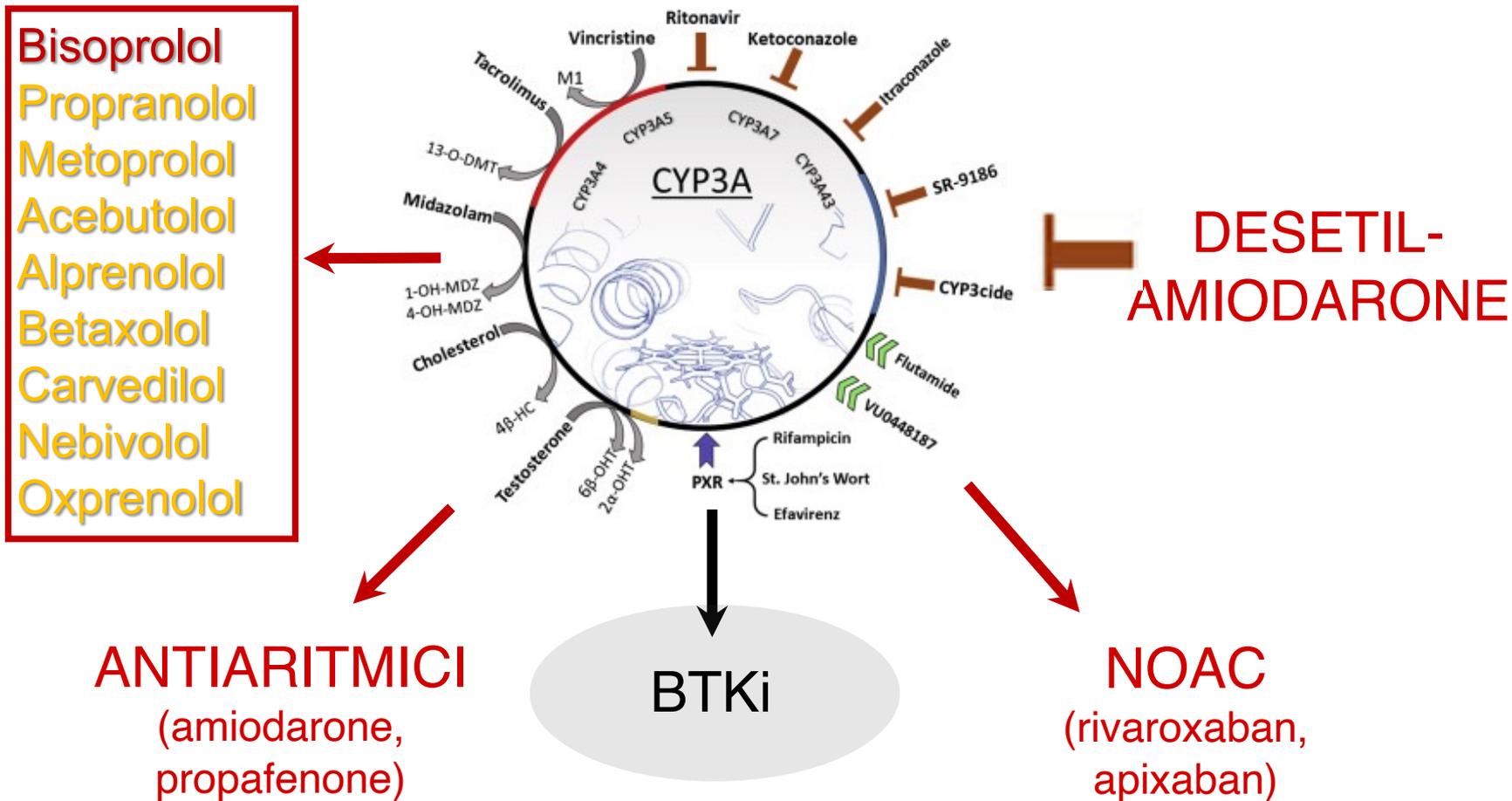


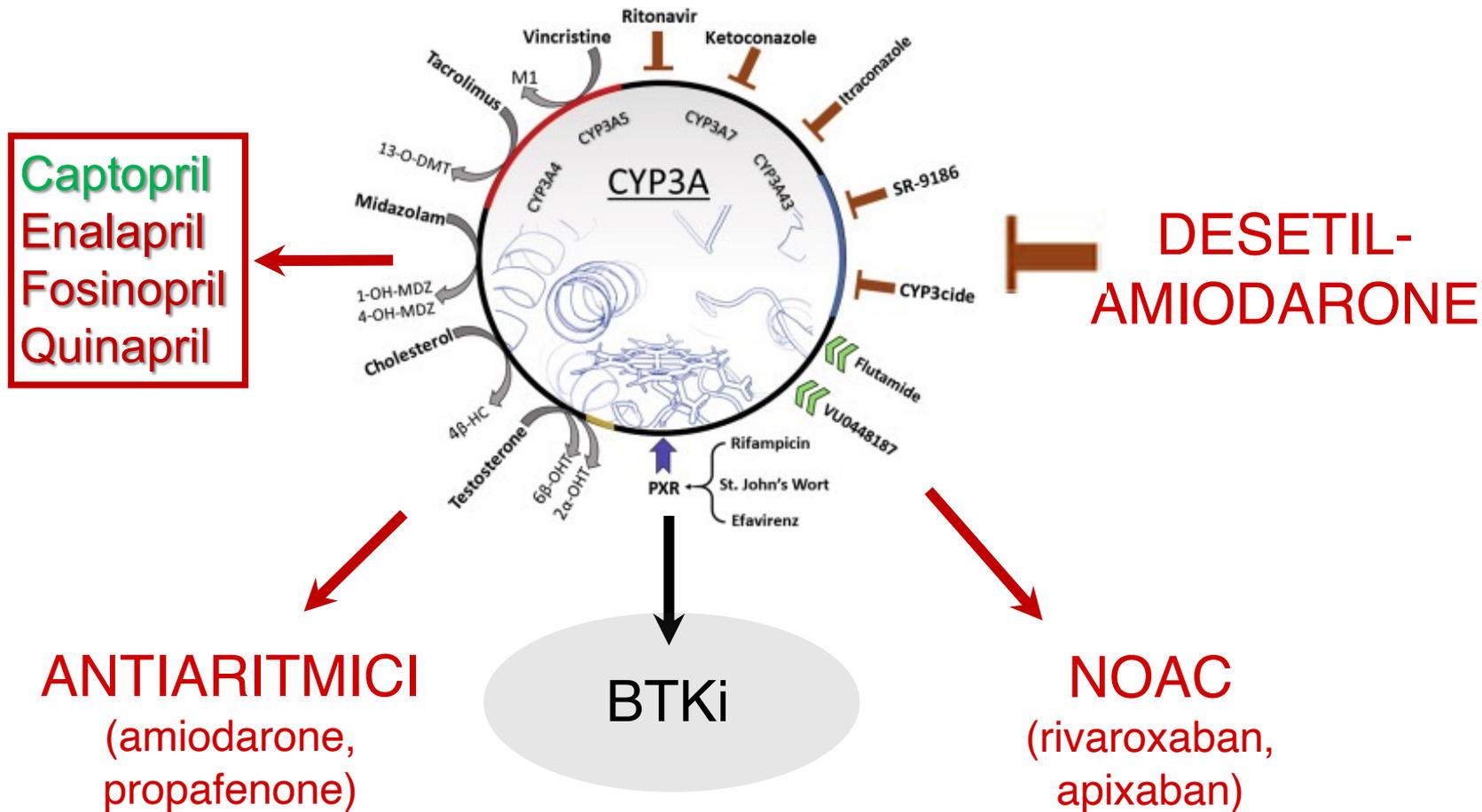
DESETIL-AMIODARONE

ANTIARITMICI
(amiodarone,
propafenone)

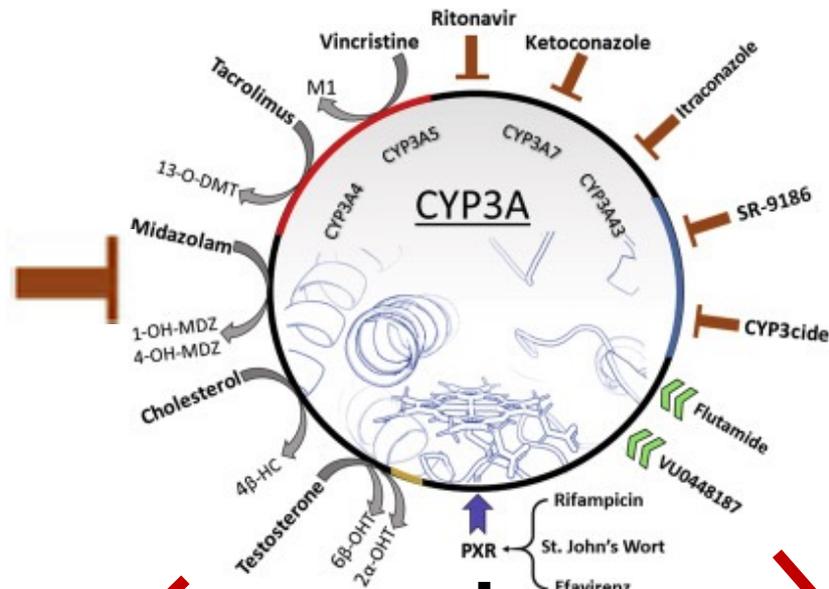
BTKi

NOAC
(rivaroxaban,
apixaban)





**ANTIBIOTICI
ANTIFUNGINI**
(>>triazolici)



**DESETIL-
AMIODARONE**

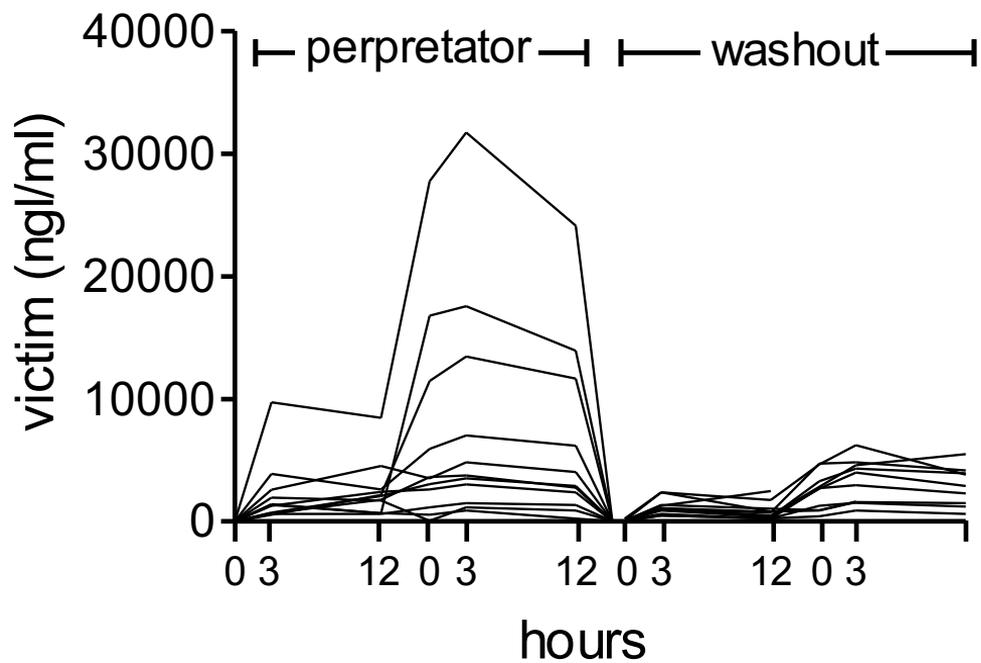
ANTIARITMICI
(amiodarone,
propafenone)

BTKi

NOAC
(rivaroxaban,
apixaban)



Co-administered CYP3A Inhibitor	Increase in	Increase in
	C_{max}	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%

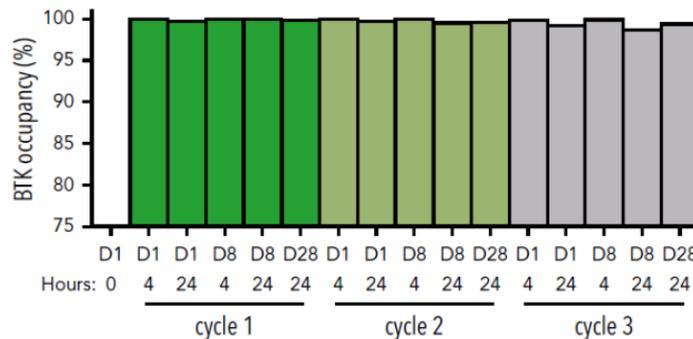
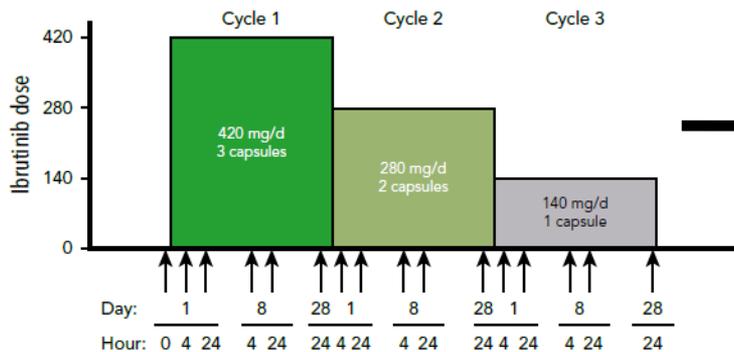
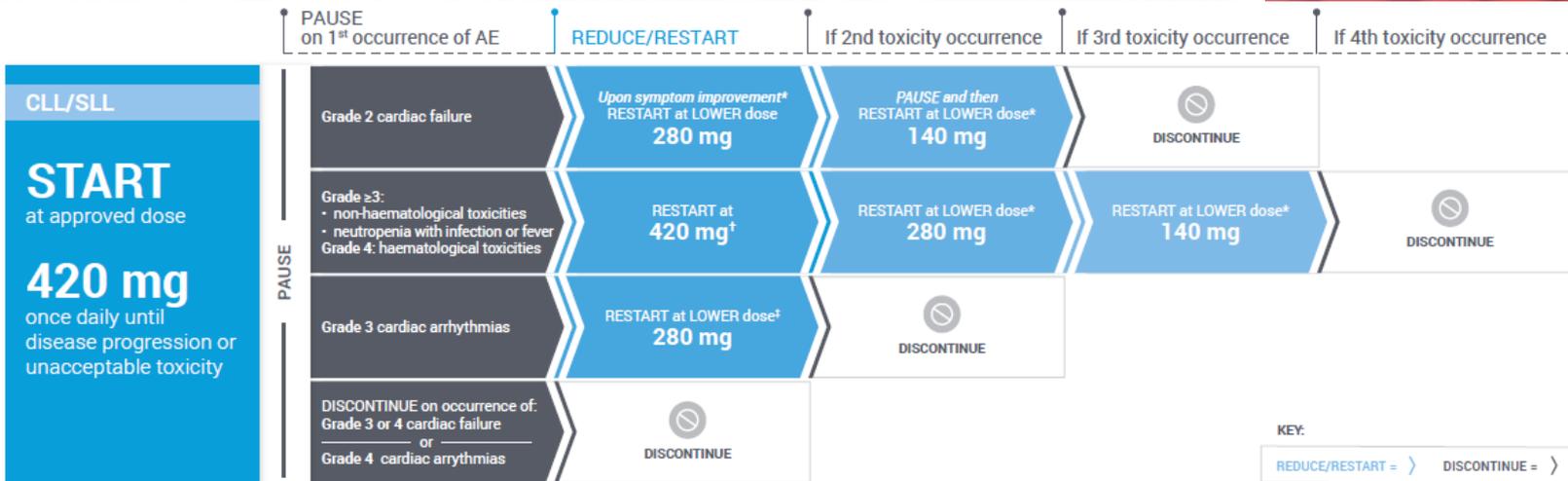


Risk stratification

Risk factors mitigation

Management

Reduce-restart



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: E la gestione clinica del paziente a rischio di eventi CV cambia da un BTKi a un altro?

La sesta non è una domanda ma una riflessione

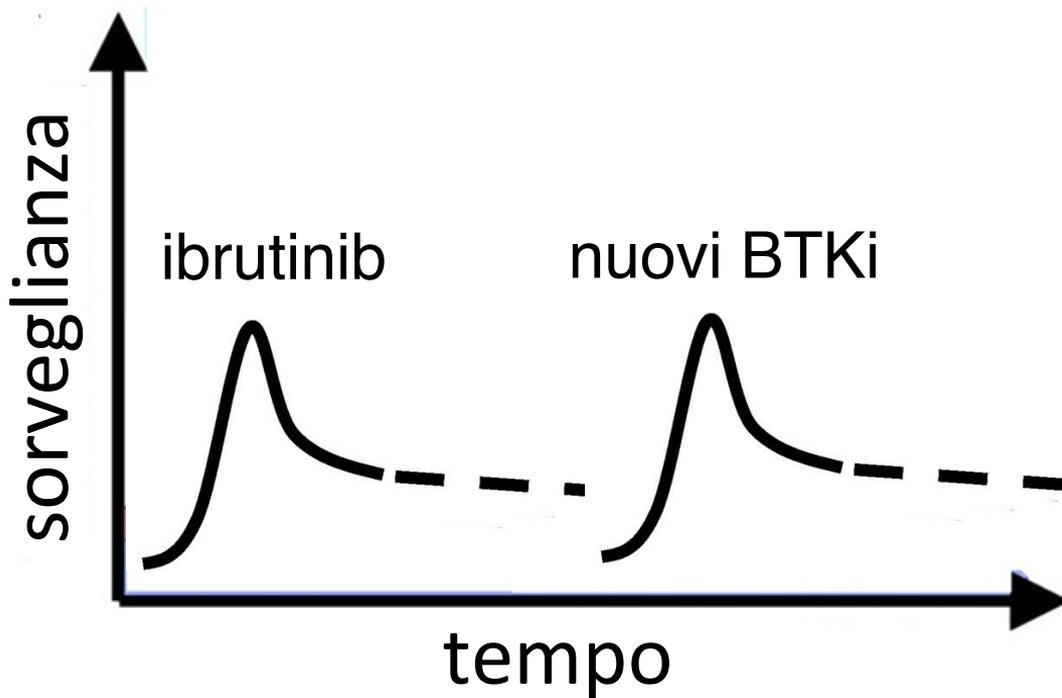
Le linee guida dicono relativamente poco

AF

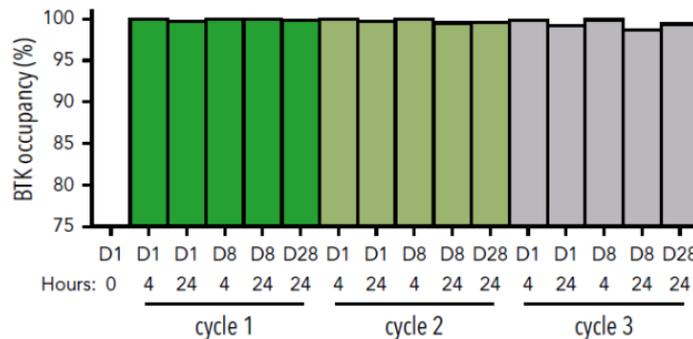
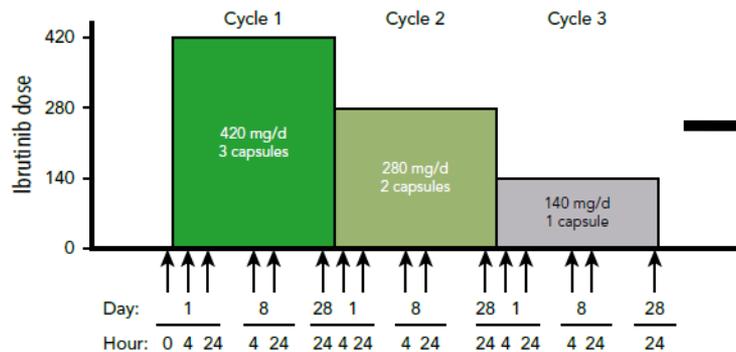
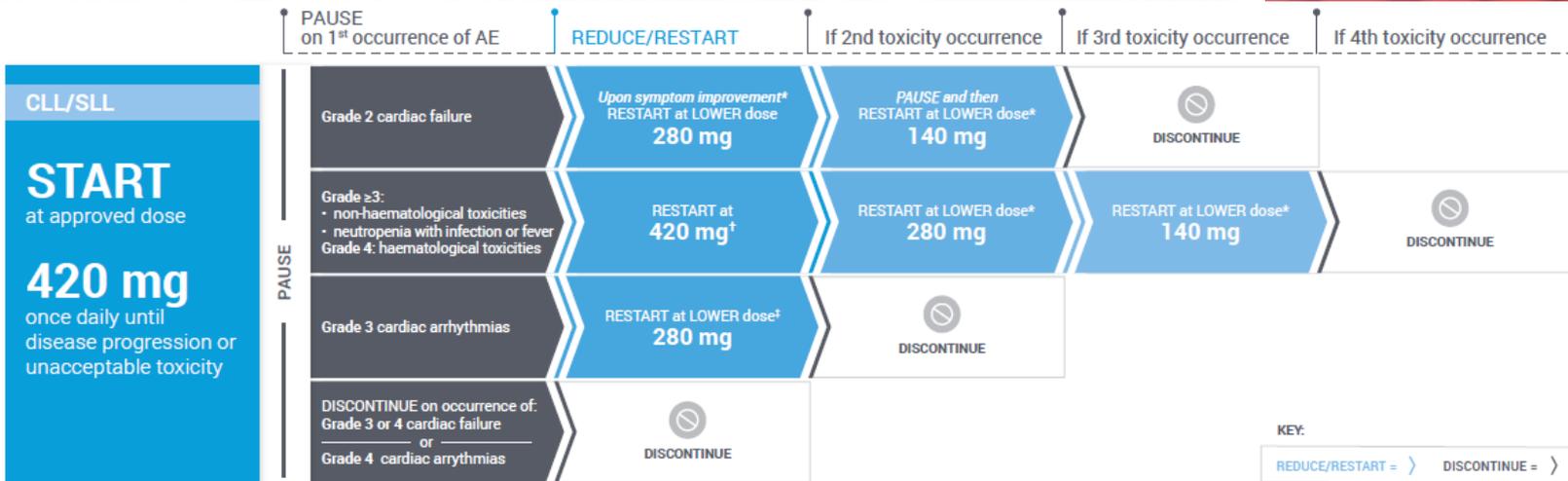
Opportunistic screening for AF by pulse-taking or ECG rhythm strip is recommended at every clinical visit during BTK inhibitor therapy.²⁷³

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

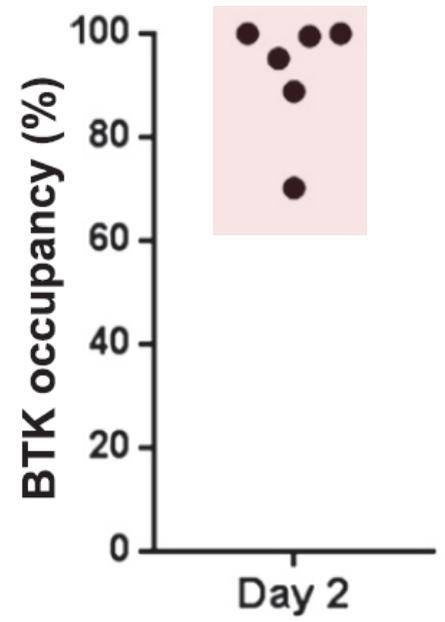


un'ultima considerazione

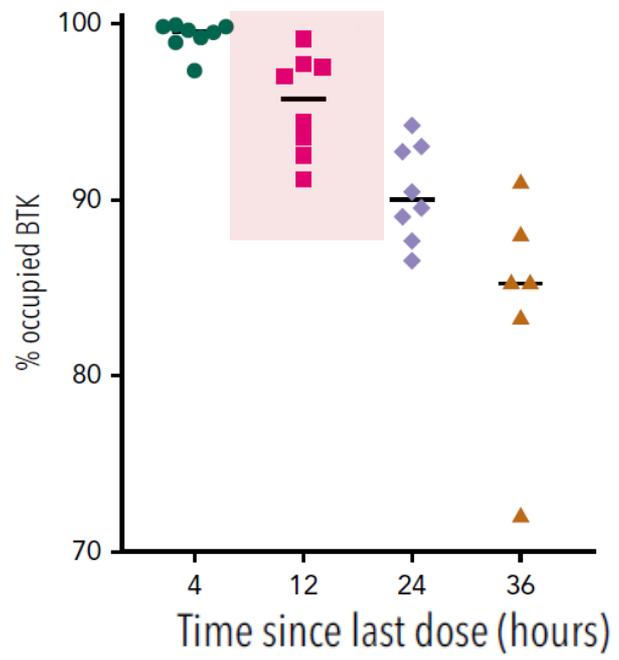


nei linfonodi?

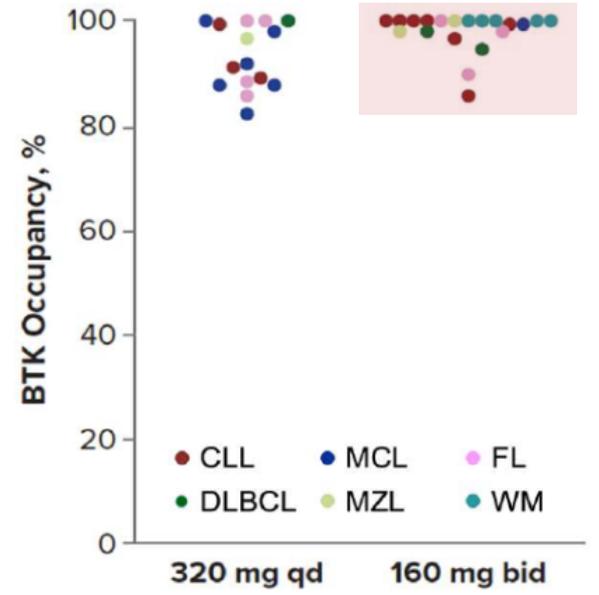
Ibrutinib



Acalabrutinib



Zanubrutinib



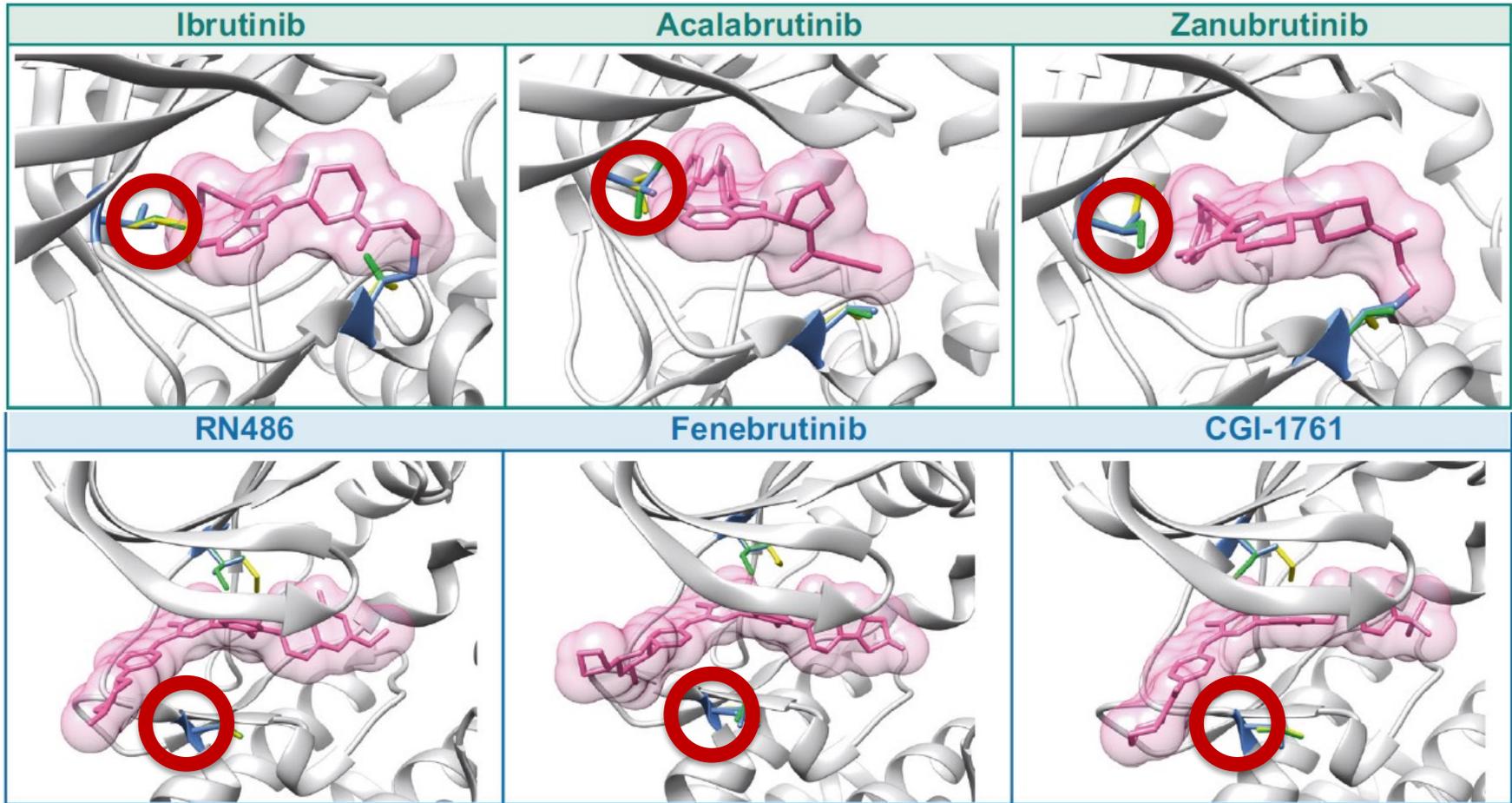
Possibili motivi

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)



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