

CORSO TEORICO-PRATICO
PER LA GESTIONE OTTIMALE
DEI PAZIENTI AFFETTI DA
LINFOMA MANTELLARE,
LINFOMA FOLLICOLARE E
LEUCEMIA LINFATICA CRONICA

Torino, 21-22-23 maggio 2018

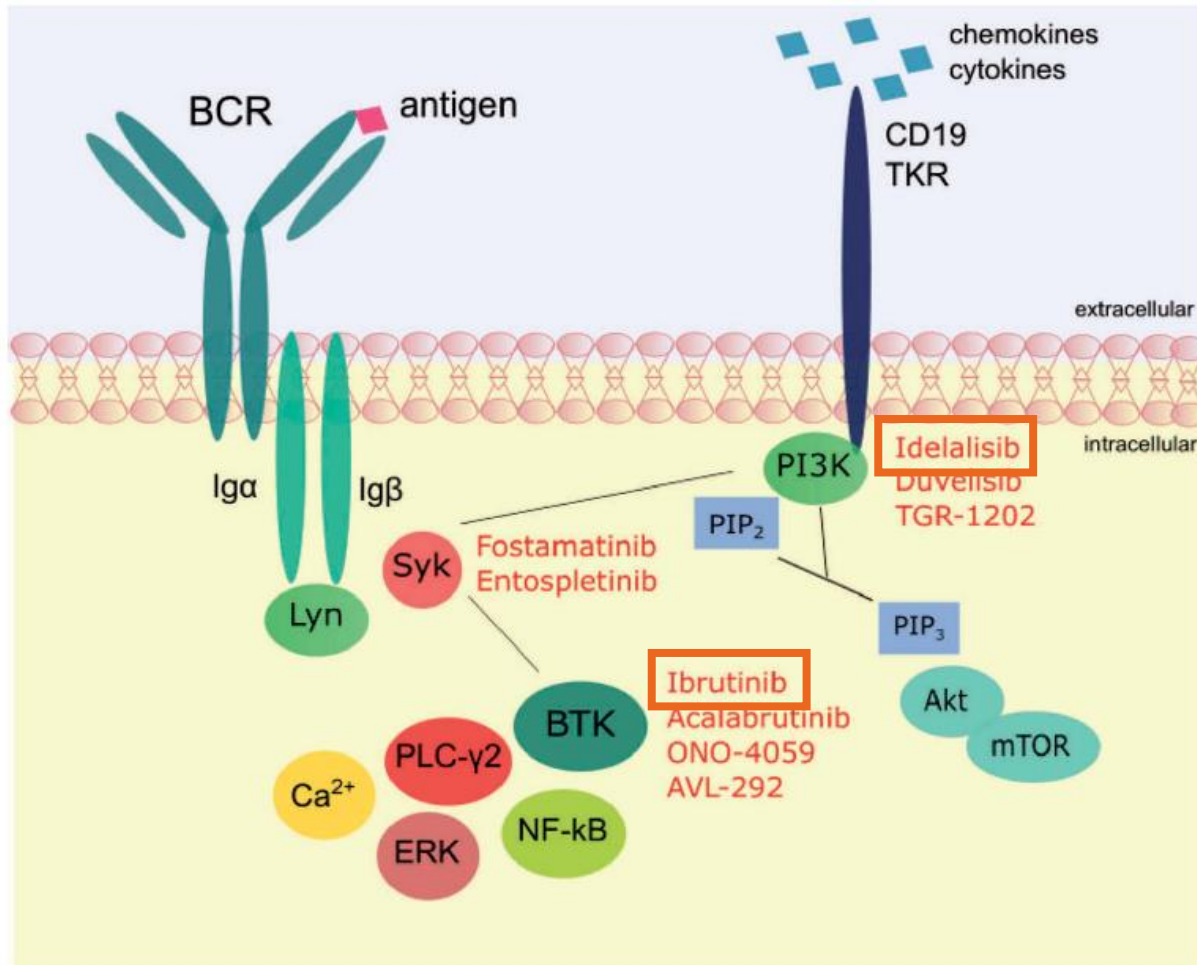
***La gestione pratica e il controllo degli effetti collaterali dei
pazienti in terapia con nuovi farmaci biologici***

Candida Vitale

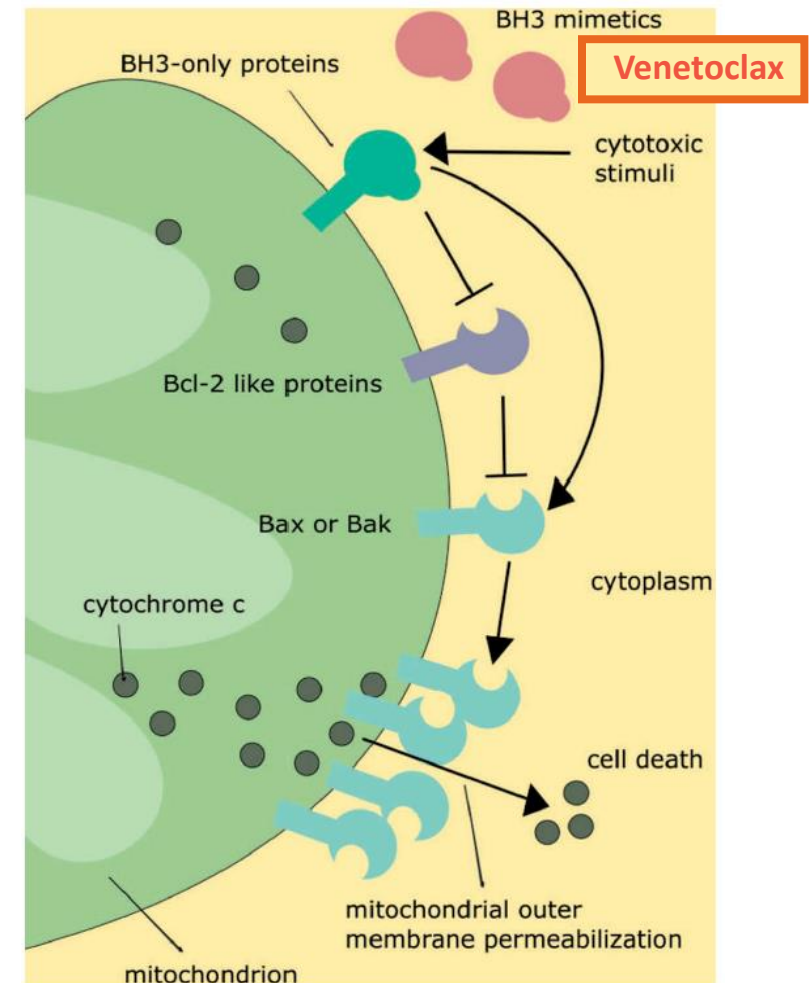
Divisione Universitaria di Ematologia
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
Università di Torino

Nuovi farmaci biologici per la CLL nella pratica clinica

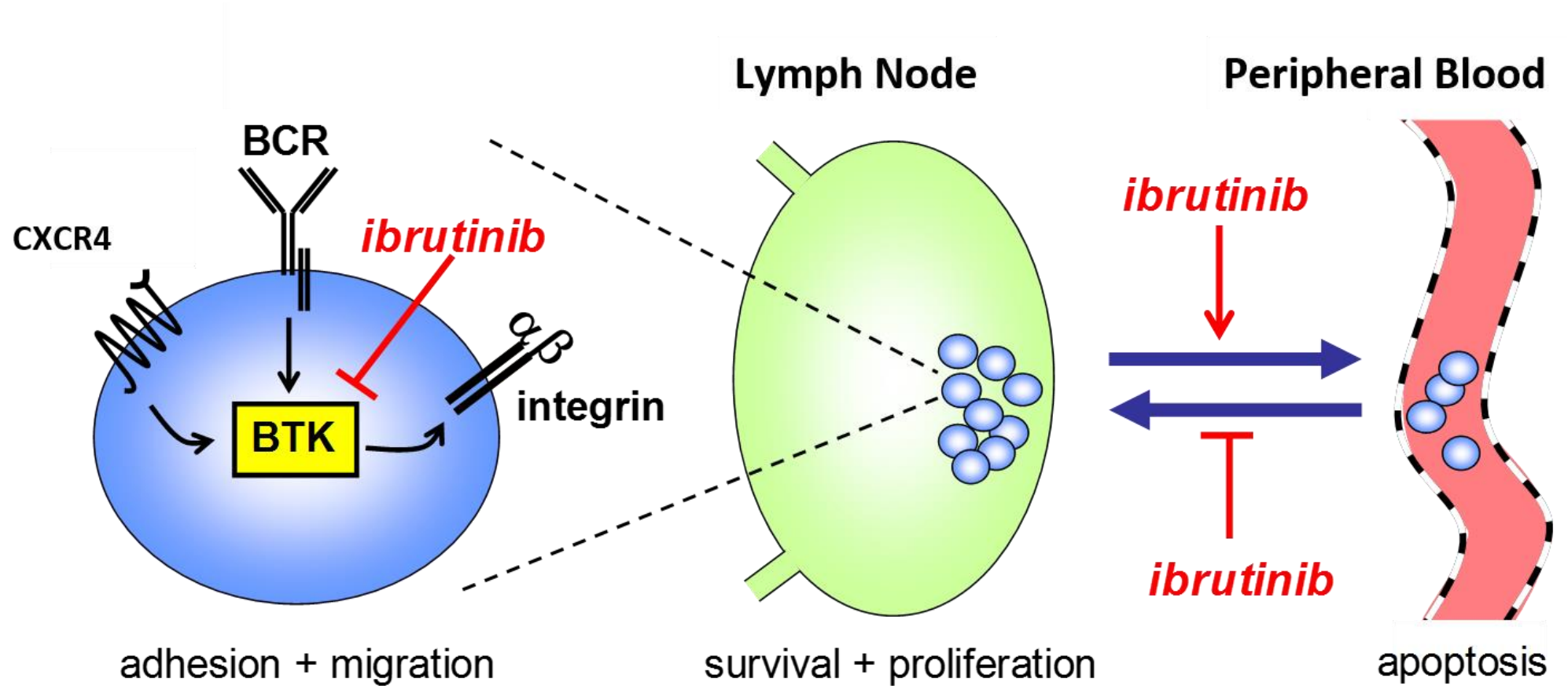
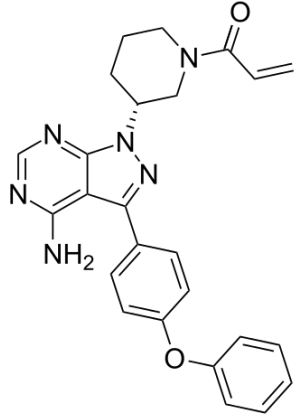
Inibitori della via del *B-cell receptor*



Inibitori di Bcl-2

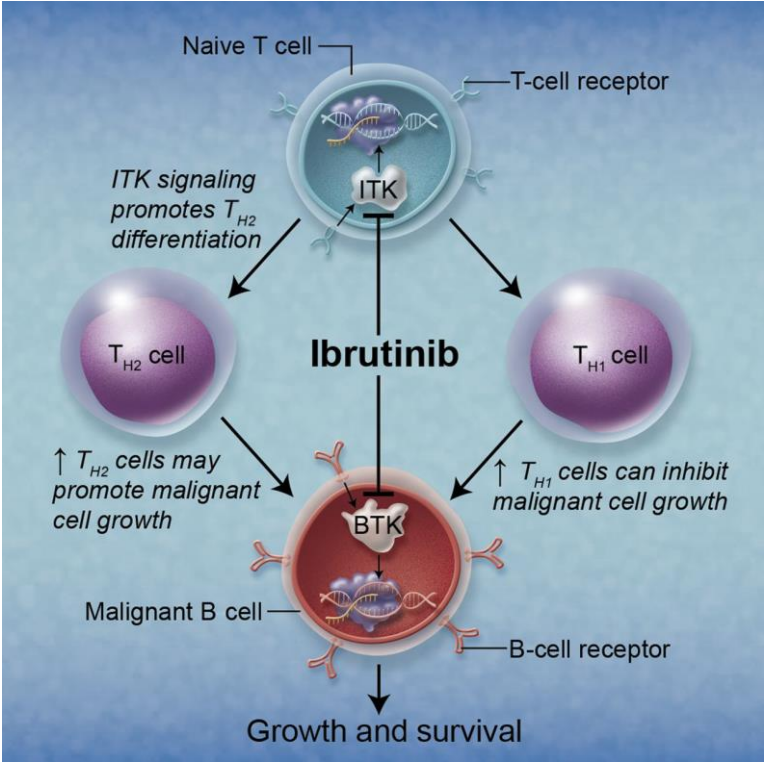


Ibrutinib



Ibrutinib

Proteins	Expression	Biological function	Binding of ibrutinib IC ₅₀ (nM) [15]
TEC family kinases			
BTK	B cells, platelets, erythrocytes, macrophages, neutrophils, mast cells, dendritic cells, NK cells [27, 28]	TEC family kinases, non-receptor tyrosine kinases playing an important role in signalling pathways in hematopoietic cells [29]	0.5
TEC	B cells, T cells, platelets, erythrocytes, macrophages, neutrophils, mast cells, liver, heart [27, 29, 30]		78
ITK	T cells, NK cells, mast cells [27]		10.7
BMX	Macrophages, neutrophils, endothelial cells, arterial endothelium [27, 31]		0.8
RLK/TKK	T cells, NK cells, mast cells [27, 29, 32]		Not reported
Other kinases			
BLK	B cells, thymocytes, plasmacytoid dendritic cells [16, 33]	Non-receptor tyrosine kinase of the SRC-family kinases, involved in B-lymphocyte development, differentiation and signalling [16]	0.5
EGFR	Epithelial cells [34]	Epidermal growth factor receptor (EGFR) family of receptor tyrosine kinases involved in cell growth, proliferation and differentiation [34]	5.6
ErbB2/HER2			9.4
ErbB4/HER4			Not reported
JAK3	B cells, T cells, NK cells, myeloid cells, vascular smooth muscle cells, endothelium [35]	Janus family of kinases, involved in cytokine receptor-mediated intracellular signal transduction, cell proliferation and differentiation [35]	16.1

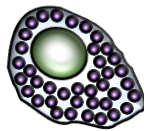


Berglof A et al., Scand J Immunol 2015; Ansell SM, Blood. 2013; Dubovsky JA et al., Blood. 2013



Neutrophil development, function and recruitment

Mueller H et al., Blood. 2010
Fiedler K et al., Blood. 2011



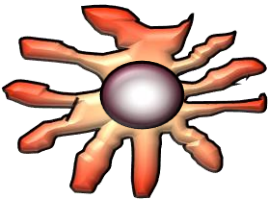
Mast cell activation, degranulation and cytokine production

Hata D et al., J Exp Med. 1998
Iwaki S et al., J Biol Chem. 2005



Macrophage survival and oxydative activity

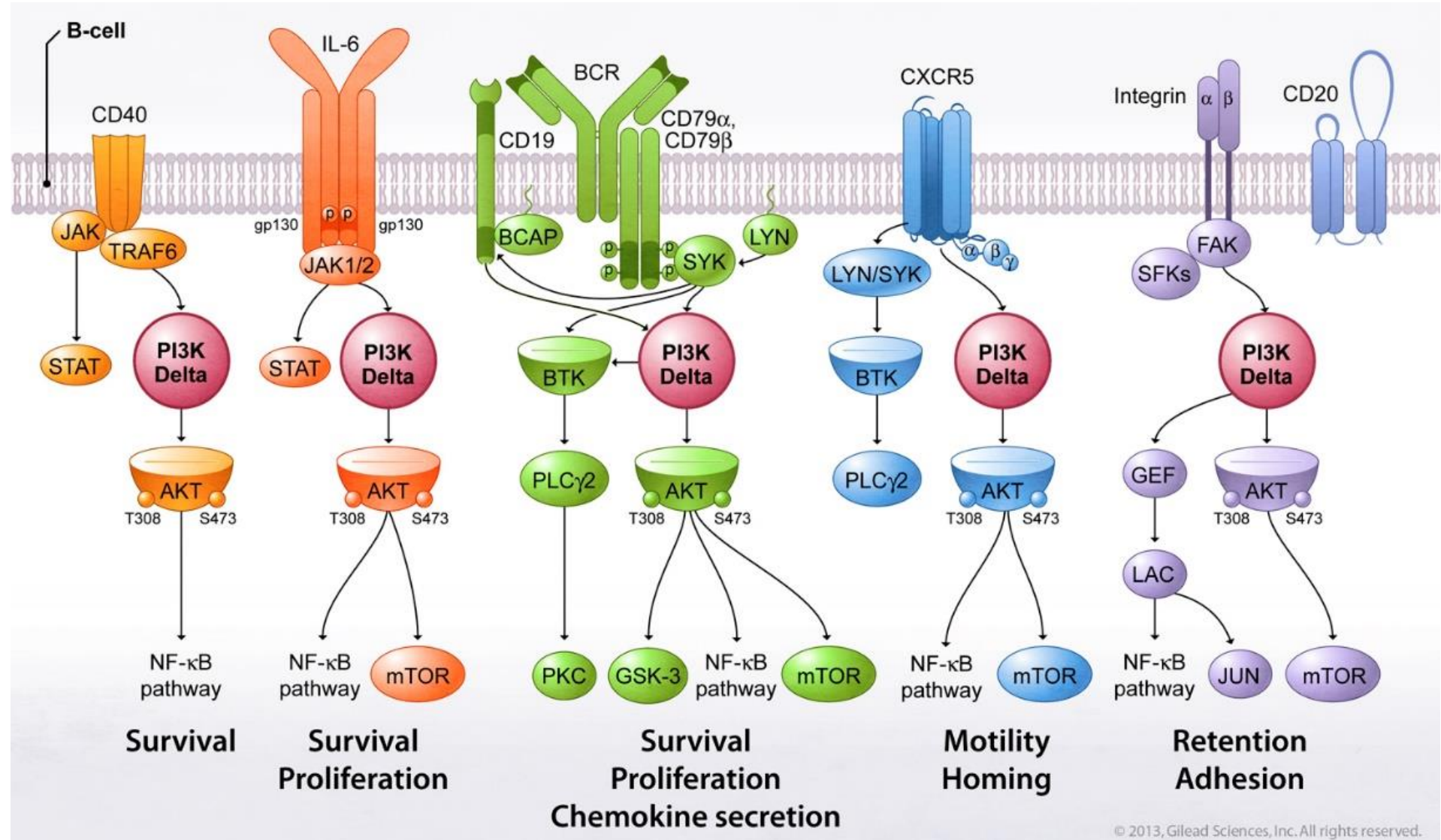
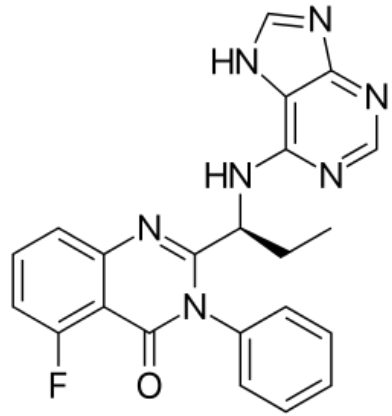
Melcher M et al., J Immunol. 2008
Vijayan V et al., J Immunol. 2011



DC maturation and function

Kawakami Y et al., PNAS. 2006

Idelalisib



Idelalisib

p110 γ/δ sono coinvolti in molteplici pathways di segnalazione intracellulare in diverse popolazioni cellulari

	Neutrophil	Macrophage	Dendritic cell	B cell	T cell	Mast cell	NK cell
	 p110γ fMLP CCR p110δ TNF-α Integrin FcγR	 p110γ C5a p110δ CSF-1 FcγR	 p110γ TLR4 p110δ TLR4	 p110γ – p110δ CXCR5 TLR4 BAFF-R IL-4 CD19 BCR	 p110γ CXCR4 p110δ OX40 IL-2 ICOS TCR	 p110γ A_{3A}R p110δ IL-3 KIT FcεR1	 p110γ CXCL12 CCL3 p110δ S1P CXCL10 CXCL12 CCL3
	Effects of PI3Kδ inhibition						
Mouse	Increased blood neutrophils Mild phenotype ²	Increased IL-12 ³	Increased IL-12 ³	Reduced Ab responses ¹	Impaired cytokine production Impaired proliferation ¹	Reduced granule release ¹	Impaired killing and migration ⁵
Human	Neutropenia Reduced ROS Reduced migration ²	Increased IL-12 ⁴	Increased IL-12 ⁴	Impaired B-cell development	Impaired cytokine production	–	–

PI3K δ Chemotassi dei linfociti T, espansione e differenziazione dei linfociti Th, produzione di citochine
Capacità infiltrative dei macrofagi (tumori e autoimmunità)

Banham-Hall E et al., *Open Rheumatol J* 2012; Stårk A-K et al., *Curr Opin Pharmacol* 2015; Steinbach EC et al., *J Immunol* 2014; Grosmaire L et al., *EHA* 2016; Guo H et al., *J Exp Med* 2008; Reif K et al., *J Immunol.* 2004; Okkenhaug K et al., *J Immunol.* 2006; Soond DR et al., *Blood.* 2010; Mouchemore KA et al., *FEBS J.* 2013; Suarez-Fueyo A et al., *J Immunol.* 2014

Indicazioni terapeutiche **approvate e rimborsabili in Italia**

Ibrutinib (Imbruvica®)

In monoterapia

Pazienti con CLL precedentemente trattati o in prima linea in presenza di del(17p) o mutazione di TP53 per i quali una chemioimmunoterapia non è appropriata.

Idelalisib (Zydelig®)

In associazione a rituximab

Pazienti con CLL precedentemente trattati.
Pazienti con CLL in prima linea con del(17p) o mutazione di TP53 non idonei ad altre terapie.

Venetoclax (Venclyxto®)

In monoterapia

Pazienti con CLL con del(17p) o mutazione di TP53 non idonei o che hanno fallito la terapia con un BCRI.
Pazienti con CLL senza del(17p) o mutazione di TP53 che hanno fallito la chemioimmunoterapia e la terapia con un BCRI.

Ibrutinib - modalità di somministrazione



Capsule

3 co da 140 mg, per os, ogni 24 ore

Proseguire il trattamento fino a progressione della malattia o a intolleranza

Popolazioni speciali

- ClCr >30 ml/min: nessun aggiustamento della dose, idratazione e monitoraggio. ClCr <30 ml/min: prescrivere solo se i benefici superano i rischi e monitorare attentamente.
- Insufficienza epatica lieve (Child-Pugh classe A): ridurre la dose a 280 mg/die. Insufficienza epatica moderata (Child-Pugh classe B): ridurre la dose a 140 mg/die e attento monitoraggio. Insufficienza epatica severa: ibrutinib non raccomandato.
- Fibrillazione atriale preesistente che richiede terapia anticoagulante: considerare opzioni alternative.

Idelalisib - modalità di somministrazione



Comprese rivestite

1 co da 150 mg, per os, ogni 12 ore

(disponibili anche compresse da 100 mg)

Proseguire il trattamento fino a progressione della malattia o a tossicità inaccettabile

Popolazioni speciali

- Compromissione epatica lieve o moderata: intensificazione del monitoraggio delle reazioni avverse.
- Compromissione epatica grave: non dati sufficienti per raccomandare una dose di idelalisib, utilizzare con cautela.

Idelalisib è approvato in associazione a rituximab per la terapia della CLL

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

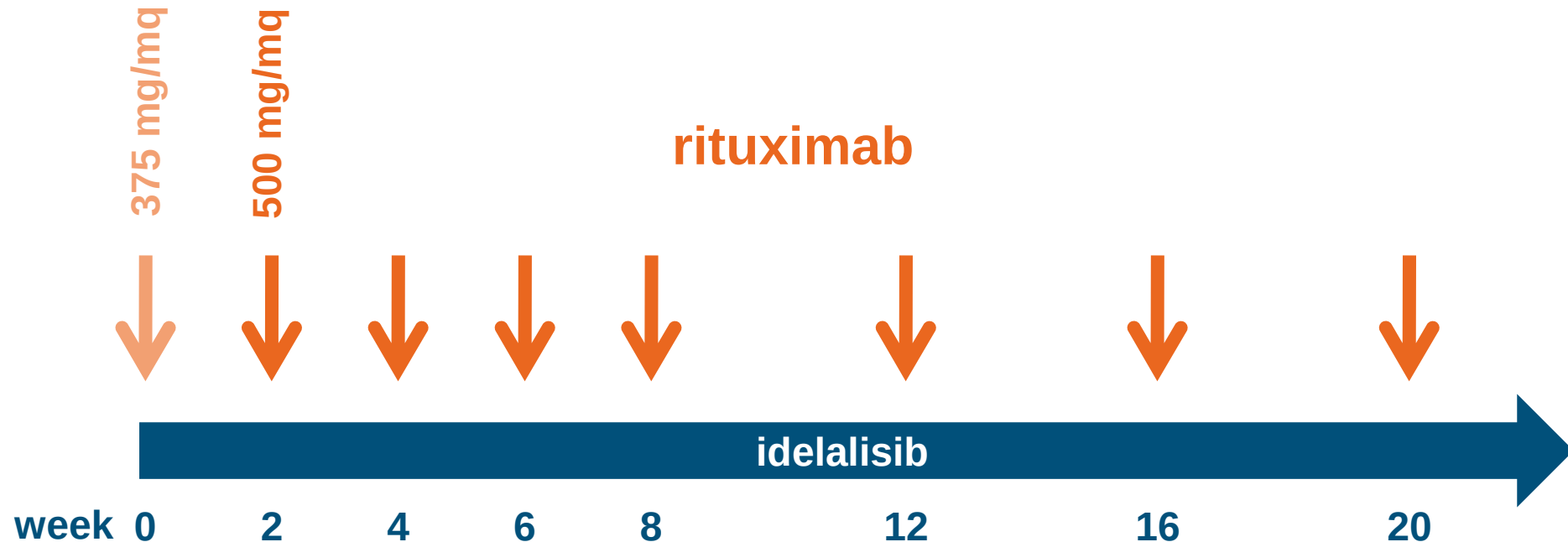
ESTABLISHED IN 1812

MARCH 13, 2014

VOL. 370 NO. 11

Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

Richard R. Furman, M.D., Jeff P. Sharman, M.D., Steven E. Coutre, M.D., Bruce D. Cheson, M.D.,
John M. Pagel, M.D., Ph.D., Peter Hillmen, M.B., Ch.B., Ph.D., Jacqueline C. Barrientos, M.D.,
Andrew D. Zelenetz, M.D., Ph.D., Thomas J. Kipps, M.D., Ph.D., Ian Flinn, M.D., Ph.D., Paolo Ghia, M.D., Ph.D.,
Herbert Eradat, M.D., Thomas Ervin, M.D., Nicole Lamanna, M.D., Bertrand Coiffier, M.D., Ph.D.,
Andrew R. Pettitt, Ph.D., F.R.C.Path., Shuo Ma, M.D., Ph.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Paula Cramer, M.D.,
Maria Aiello, M.A., Dave M. Johnson, B.S., Langdon L. Miller, M.D., Daniel Li, Ph.D.,
Thomas M. Jahn, M.D., Ph.D., Roger D. Dansey, M.D., Michael Hallek, M.D., and Susan M. O'Brien, M.D.

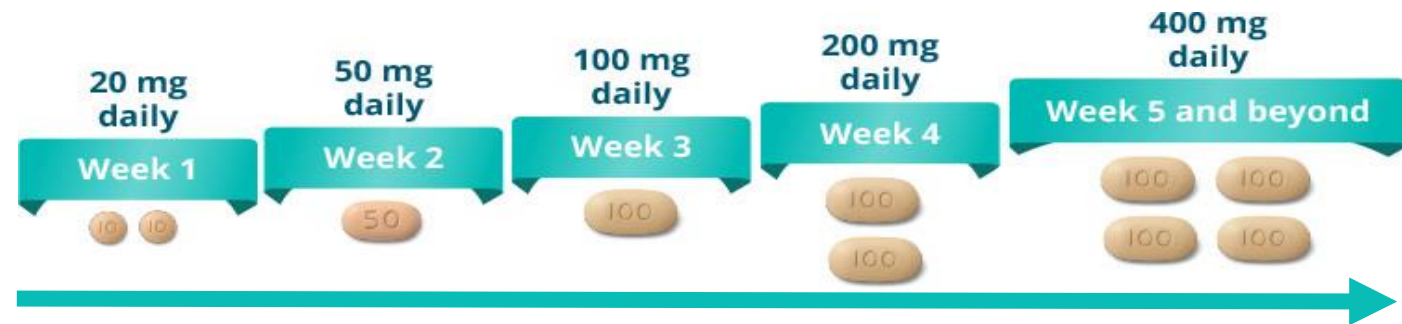


Venetoclax - modalità di somministrazione



Comprese rivestite
(10 mg – 50 mg – 100 mg)

Fase di *ramp up* → 4 co da 400 mg, per os, ogni 24 ore



Proseguire il trattamento fino a progressione della malattia o a intolleranza

Popolazioni speciali

- ClCr <80 mL/min: profilassi e un monitoraggio più intensivi per ridurre il rischio di TLS. ClCr <30 mL/min: somministrare solo se il beneficio supera i rischi.
- Compromissione epatica lieve o moderata: monitoraggio attento. Compromissione epatica grave: non raccomandato.

Ibrutinib: interazioni farmacologiche

Induttori di CYP3A

Rifampicina
Fenitoina
Carbamazepina

Possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di ibrutinib → possibile riduzione di efficacia.

Evitare l'uso concomitante quando possibile e monitorare per rilevare i segni di perdita di efficacia.

Inibitori di CYP3A

Ketoconazolo ■
Itraconazolo ■
Claritromicina ■
Fluconazolo ■
Verapamil ■
Diltiazem ■

Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di ibrutinib → possibile aumento del rischio di tossicità.

La dose di ibrutinib deve essere ridotta a 140 mg/die o sospesa fino a 7 giorni quando usato in concomitanza con inibitori potenti di CYP3A4.

La dose di ibrutinib deve essere diminuita a 140 mg/die quando usato in concomitanza con inibitori moderati di CYP3A4.

?

Substrati di CYP3A/P-gp

I substrati di P-gp con indice terapeutico ristretto (digossina) devono essere assunti almeno 6 ore prima/dopo ibrutinib.

Inibitori di pompa protonica

?

Idelalisib: interazioni farmacologiche

Induttori di CYP3A

Rifampicina
Fenitoina
Carbamazepina

Possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di idelalisib → possibile riduzione di efficacia.

La co-somministrazione con moderati o potenti induttori del CYP3A deve essere evitata.

Inibitori di CYP3A/P-gp

Ketoconazolo
Itraconazolo
Claritromicina

Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di idelalisib → possibile aumento del rischio di tossicità.

Non è necessario un aggiustamento della dose iniziale, ma è raccomandata l'intensificazione del monitoraggio.

Substrati di CYP3A

Amiodarone
Simvastatina
Sildenafil
Midazolam

Possibile aumento di concentrazione sierica di altri medicinali metabolizzati dal CYP3A.

La co-somministrazione con farmaci substrati del CYP3A associati a reazioni avverse gravi e/o potenzialmente fatali deve essere evitata.

Venetoclax: interazioni farmacologiche

Induttori di CYP3A

Rifampicina
Fenitoina
Carbamazepina

Possibile riduzione delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax → possibile riduzione di efficacia.

La co-somministrazione con induttori potenti o moderati del CYP3A deve essere evitata.

Possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di venetoclax.

All'inizio e durante la fase di *ramp up* l'uso concomitante di inibitori potenti del CYP3A è controindicato, l'uso concomitante di inibitori moderati deve essere evitato (se inevitabile è indicata riduzione della dose di venetoclax di almeno 50%).

Nella fase di dose target ridurre la dose di venetoclax del 50% se usato con inibitori moderati e del 75% se usato con inibitori potenti.

Inibitori di CYP3A

Ketoconazolo ■
Itraconazolo ■
Clarithromicina ■
Fluconazolo ■
Verapamil ■
Diltiazem ■

All'inizio e durante la fase di *ramp up* evitare l'uso concomitante di **inibitori di P-gp e BCRP**.

La co-somministrazione di **sequestranti degli acidi biliari** non è raccomandata (se inevitabile somministrare venetoclax almeno 4-6 ore dopo).

Monitorare attentamente INR nei pazienti che assumono **warfarin**.

Evitare la co-somministrazione di substrati di P-gp o BCRP a basso indice terapeutico (es. **digossina, dabigatran, everolimus**). Raccomandato attento monitoraggio delle tossicità correlate a **statine** (substrato di OATP).

Interazioni farmacologiche e non solo...

<http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/main-table>

Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). Accessed 29/04/2017.



PHARM/ddis/main-table

- About
- Our Faculty
- Fellowship
- Seminar
- Drug Interactions**
- Main Table
- Clinical Table
- Pocket Reference Card
- ASCPT Career Center
- AAPS
- CERTs
- Resources
- IIPM
- News

Home / Section

Flockhart Table™

P450 Drug Interaction Table

SUBSTRATES

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
amitriptyline caffeine clomipramine clobazepam duloxetine estradiol fluvoxamine haloperidol imipramine N-DeMe mexiletine nabumetone naproxen olanzapine ondansetron phenacetin → acetaminophen → NAPQI propranolol riluzole ropivacaine tacrine theophylline tizanidine triarterene	artemisinin bupropion cyclophosphamide efavirenz flotaphamide ketamine meperidine methadone nevirapine propofol selegiline sorafenib	amodiaquine cerivastatin repaglinide sorafenib torsemide	NSAIDs: diclofenac ibuprofen lornoxicam meloxicam S-naproxen → Norpiroxicam suprofen Oral Hypoglycemic Agents: tolbutamide glipizide Angiotensin II Blockers: losartan irbesartan Sulfonyleureas: glyburide glibenclamide glipizide glimepiride tolbutamide amitriptyline celecoxib fluoxetine fluvastatin glyburide nateglinide phenytoin-4-OH2 rosiglitazone	PPIs: esomeprazole lansoprazole omeprazole pantoprazole Anti-epileptics: diazepam → Norphenytoin(D) S-mephenytoin phenobarbitone Antidepressants: amitriptyline carisoprodol citalopram chloramphenicol clomipramine clopidogrel cyclophosphamide hexobarbital imipramine N-DeMe indometacin labetalol R-mephobarbital moclobemide nelfinavir nilutamide primidone progesterone prguanil propranolol teniposide	tamoxifen: TAMOXIFEN GUIDE Beta Blockers: carvedilol S-metoprolol propafenone timolol Antidepressants: amitriptyline clomipramine fluoxetine imipramine paroxetine venlafaxine Antipsychotics: dehydrohaloperidol perphenazine risperidone → 8-OH thioridazine zuclopentixol alprenolol amphetamine aripiprazole atomoxetine bufuralol chlorpheniramine chlormpromazine clonidine codeine (-O-desMe)	Anesthetics: enflurane halothane isoflurane methoxyflurane sevoflurane acetaminophen → NAPQI NOT azithromycin aniline2 benzene chlorzoxazone1 ethanol N,N-dimethylformamide theophylline → 8-OH Anti-arrrhythmic: quinidine → 3-OH (not 3A5) Benzodiazepines: alprazolam diazepam → 3OH midazolam triazolam Immune Modulators: cyclosporine tacrolimus (FK506) HIV Antivirals:	Macrolide antibiotics: clarithromycin erythromycin (not 3A5) telithromycin

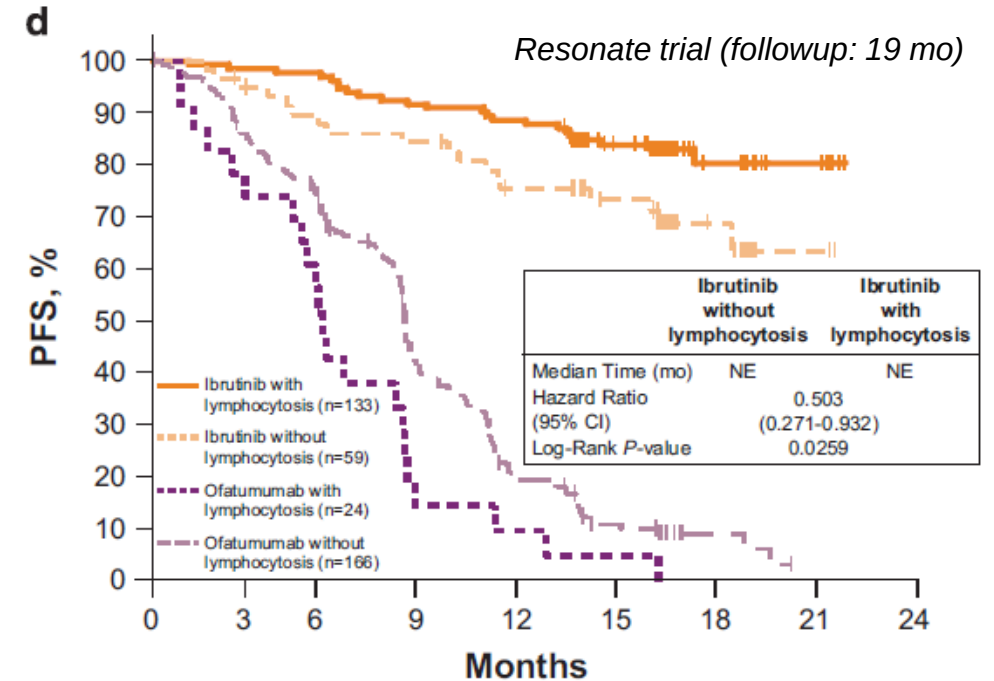
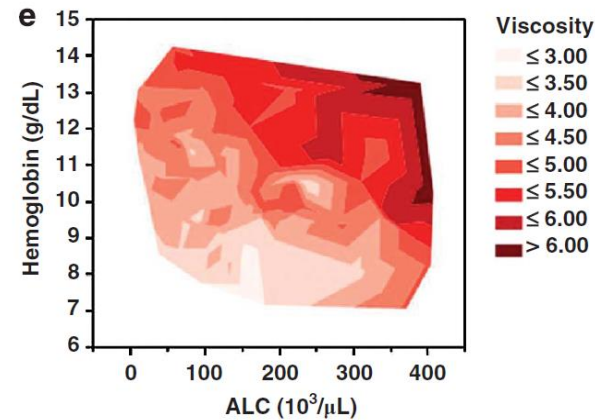
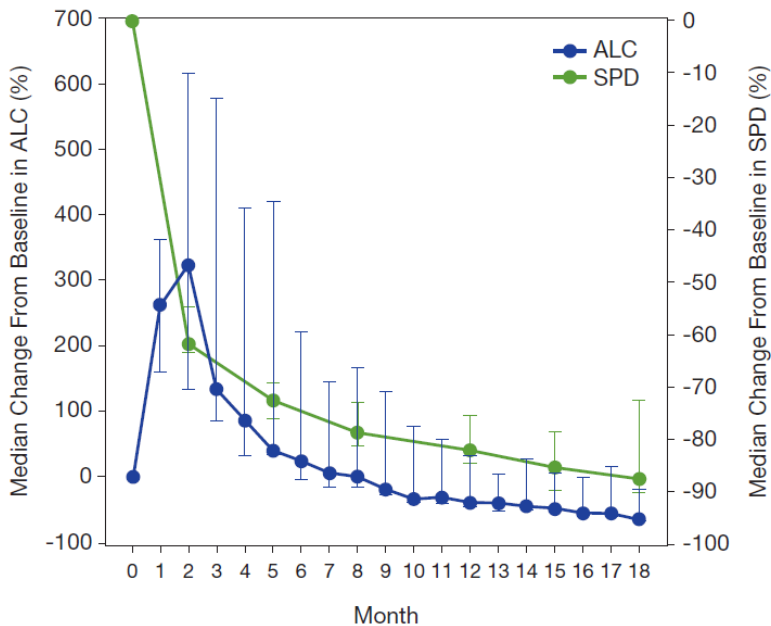
Linfocitosi indotta da inibitori del BCR - ibrutinib

75% dei pazienti trattati

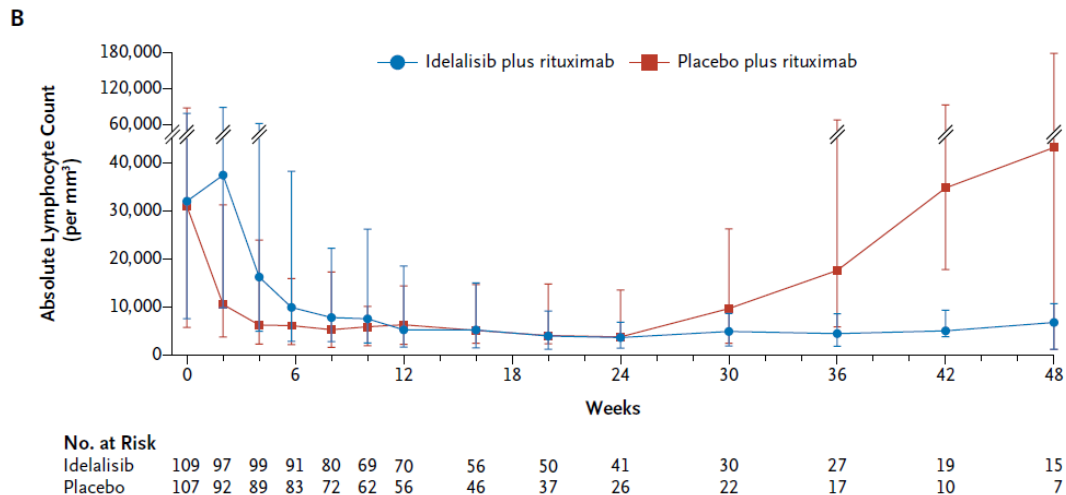
Insorgenza rapida (ore/giorni)

Raramente causa incremento della viscosità ematica con rilevanza clinica

In casi severi: monitoraggio, idratazione, leucaferesi se sintomi



Linfocitosi indotta da inibitori del BCR - idelalisib

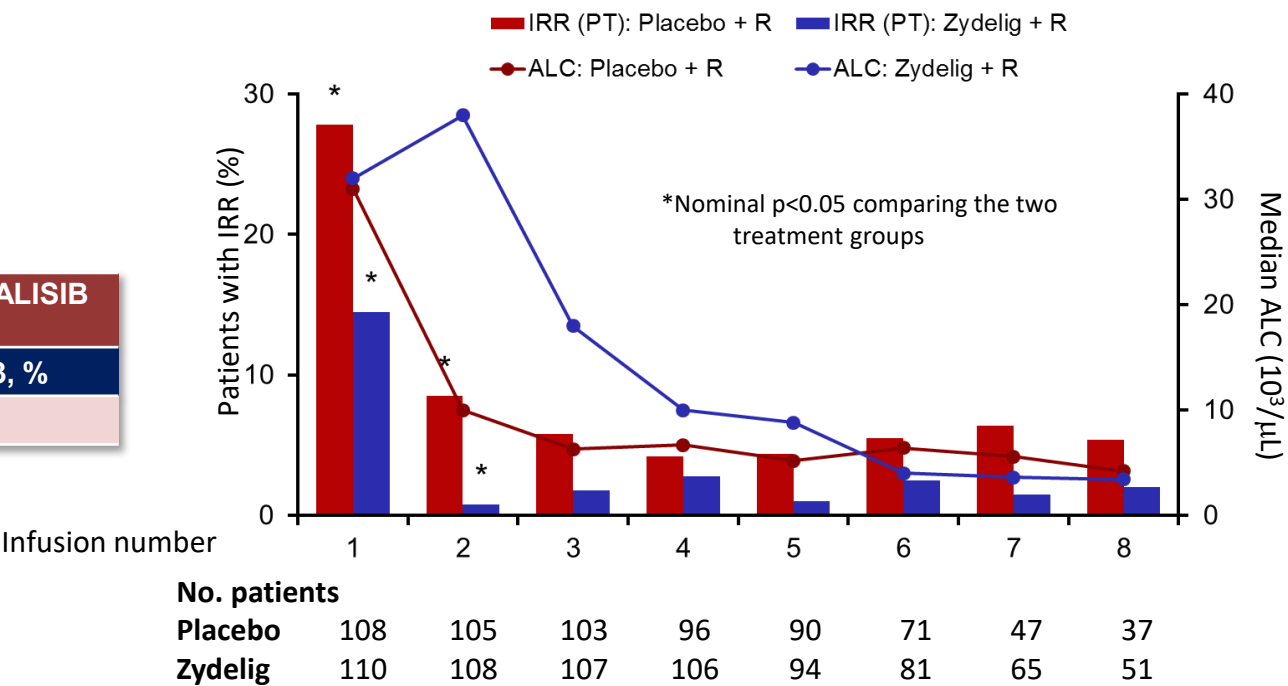


L'aggiunta di rituximab a idelalisib diminuisce l'entità e accorcia e la durata della linfocitosi

La linfocitosi correlate a idelalisib non predispone all'insorgenza di particolari AE.

Study GS-US-312-0116 (Phase 3) -IRR

IDELALISIB + RITUXIMAB (N=110)		PLACEBO + RITUXIMAB → IDELALISIB (N=108)	
Any Grade, %	Grade ≥3, %	Any Grade, %	Grade ≥3, %
20	—	32	4



Linfocitosi indotta da inibitori del BCR

VOLUME 30 · NUMBER 23 · AUGUST 10 2012

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

COMMENTS AND CONTROVERSIES

Novel Targeted Agents and the Need to Refine Clinical End Points in Chronic Lymphocytic Leukemia

→ **PRL**: partial remission with lymphocytosis

Bruce D. Cheson, *Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University Hospital, Washington, DC*
John C. Byrd, *The Ohio State University, Columbus, OH*
Kanti R. Rai, *Long Island Jewish Medical Center, New Hyde Park, NY*
Neil E. Kay, *Mayo Clinic, Rochester, MN*
Susan M. O'Brien, *The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX*
Ian W. Flinn, *Sarah Cannon Research Institute, Nashville, TN*
Adrian Wiestner, *National Institutes of Health, Bethesda, MD*
Thomas J. Kipps, *Moore's Cancer Center, University of California San Diego, San Diego, CA*



Blood. 2018 Mar 14

pii: blood-2017-09-806398. doi: 10.1182/blood-2017-09-806398
[Epub ahead of print]

Guidelines for Diagnosis, Indications for Treatment, Response

Assessment and Supportive Management of Chronic Lymphocytic

Leukemia

(An Update of the NCI-sponsored guidelines from the International Workshop on
Chronic Lymphocytic Leukemia)

Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, Federico Caligaris-Cappio, Guillermo Dighiero, Hartmut Döhner, Peter Hillmen, Michael Keating, Emili Montserrat, Nicholas Chiorazzi, Stephan Stilgenbauer, Kanti R. Rai, John C. Byrd, Barbara Eichhorst, Susan O'Brien, Tadeusz Robak, John F. Seymour, Thomas J. Kipps

Tassi di interruzione del trattamento

Farmaco	Coorte	n	% interruzione	Follow-up
Ibrutinib	Fase II (RR + TN) - Coutré S, Clin Can Res 2017	94	34% 13% a causa di AE	Follow-up mediano 44 mesi
Ibrutinib	RESONATE (RR) - Brown JR, leukemia 2017	195	26% 7% a causa di AE	Follow-up mediano 19 mesi
Ibrutinib	MDACC - Jain P, Blood 2015	127	26% 11% a causa di AE	NA
Ibrutinib	UK CLL Forum - UK CLL Forum, Haematologica 2016	315	26.3% 18% a causa di AE	1 anno
Ibrutinib	US real life - Mato A, Haematologica 2018	621	42% 21% a causa di AE	Follow-up mediano 17 mesi
Ibrutinib	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	56	30% 13% a causa di AE	Follow-up mediano 13 mesi
Idealalisib	Fase I (RR) - Brown JR, Blood 2014	54	54% 9% a causa di AE	Durata trattamento mediana 15 mesi, range 0.2-48.7
Idealalisib	GS-US-312-0116/0117 (RR) - Furman RR, NEJM 2014	110	19% 8% a causa di AE	Durata trattamento mediana 3.8 mesi, range 0.3-16+
Idealalisib	US real life - Mato A, Blood 2016	35 (pazienti che hanno interrotto la terapia)	AE causa del 52% delle interruzioni	Follow-up mediano 14 mesi
Idealalisib	AOU Città della Salute e della Scienza di Torino	18	39% 28% a causa di AE	Follow-up mediano 13 mesi
Venetoclax	Fase I/II (RR)– Roberts A, NEJM 2016	116	56% 13% a causa di AE	Follow-up mediano 21 mesi (dose-escalation) / 17 mesi (expansion)
Venetoclax	Fase II (del17) – Stilgenbauer S, JCO 2018	158	54% 11% a causa di AE	Follow-up mediano 27 mesi

Nuovi farmaci, vecchi e nuovi effetti collaterali

diarrea

neutropenia

ipertensione

infezioni

sanguinamento

polmonite

colite

piastrinopenia

febbre

artralgie

polmonite infiammatoria

fibrillazione atriale

nausea

incremento transaminasi

tumor lysis syndrome

fatigue

vomito

rash

anemia

Ibrutinib: integrated and long-term safety analysis

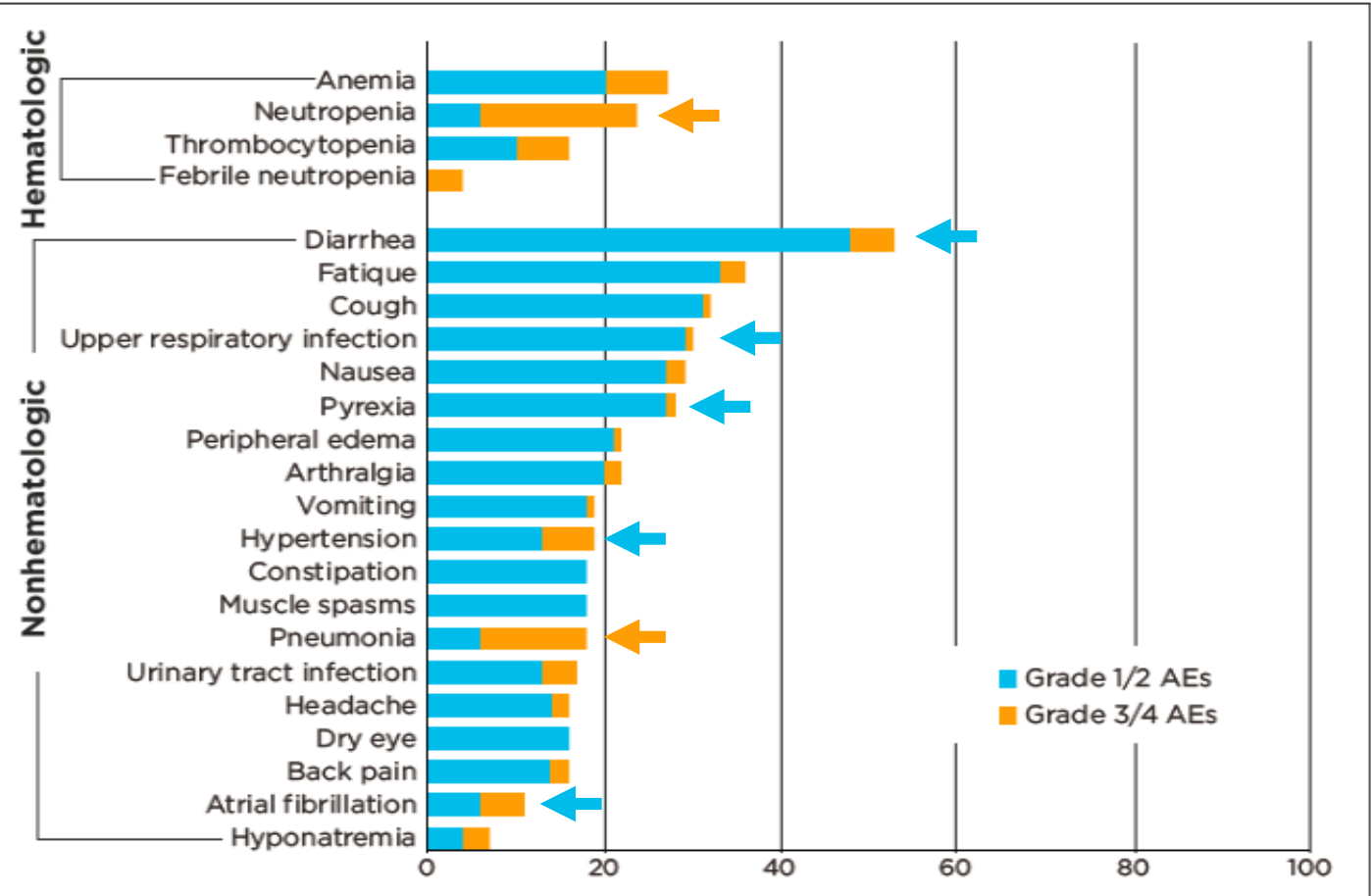
2 trials, 330 pazienti (RESONATE e RESONATE-2)

Durata mediana di trattamento 29 mesi

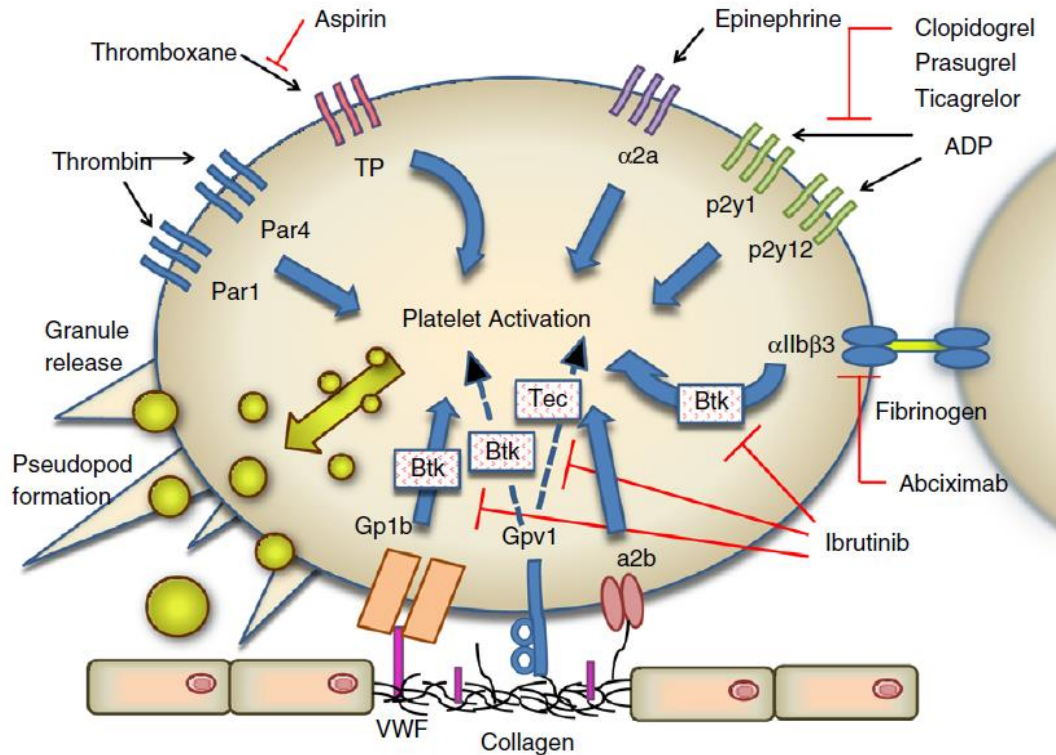
Pazienti R/R + treatment naïve

Ibrutinib (N=330)	
Median exposure, months (range)	29.0 (0.2-42.9)
Treatment exposure, n (%)	
≤6 months	32 (10)
>6-12 months	18 (5)
>12-24 months	34 (10)
>24-36 months	193 (58)
>36 months	53 (16)
Discontinued treatment, n (%)	
Progressive disease	52 (16)
Adverse event	37 (11)
Death	18 (5)
Physician decision	9 (3)
Withdrawal by patient	8 (2)

principalmente nel primo anno

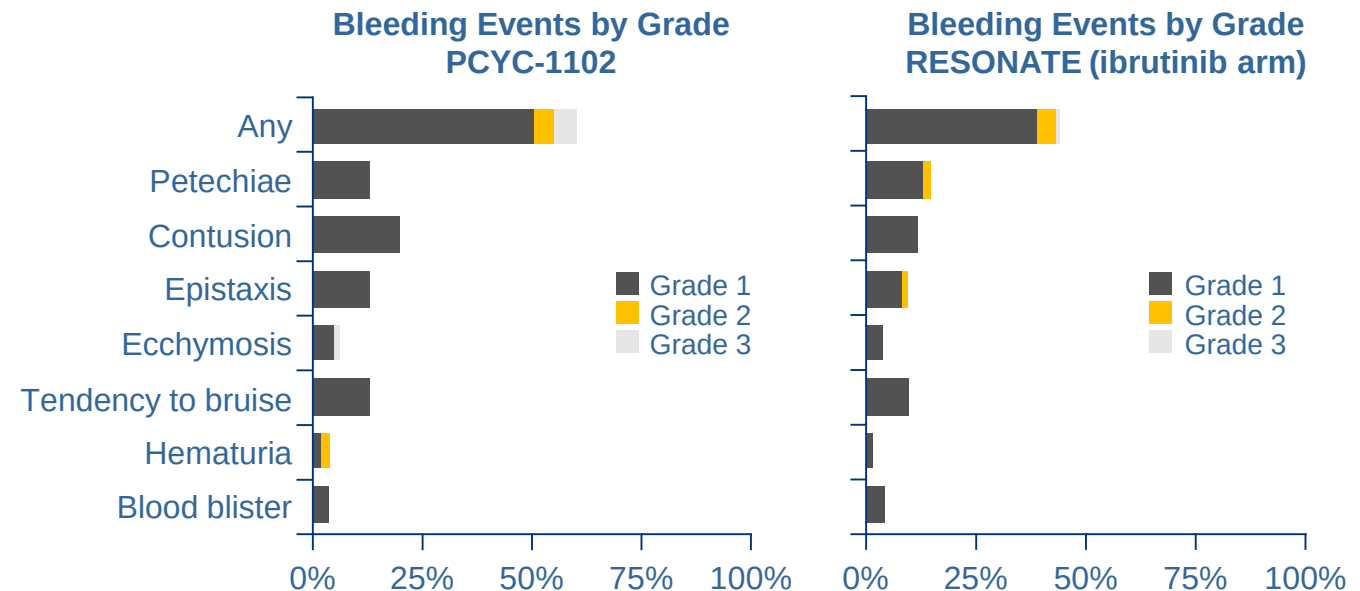


Ibrutinib: sanguinamenti



Effetto *on-target*

Incidenza (G1-4): 40-60%

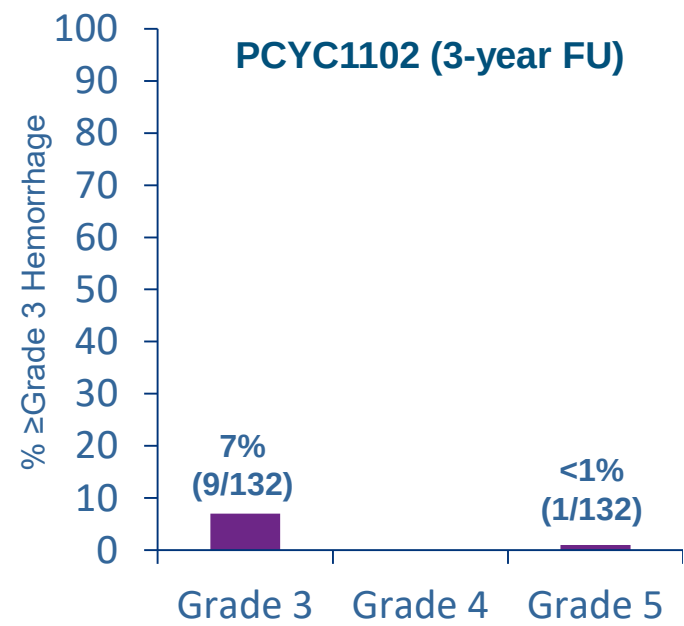


Più frequentemente nei primi 3-6 mesi.

Causa di interruzione del trattamento: 1-3%

Ibrutinib: sanguinamenti maggiori

Non evidenza di correlazione tra sanguinamenti minori e maggiori



Concomitant treatment	PCYC-1102 All-Treated Patients N=132	RESONATE (ibrutinib arm) All-Treated Patients n=195	RESONATE-2 (n=135)	HELIOS (n=287)
Any anticoagulant or antiplatelet	77 (58%)	98 (50%)	NR	120 (42%)
Both anticoagulant and antiplatelet	13 (10%)	17 (9%)	NR	NR
Anticoagulants	23 (17%)	42 (22%)	19%	51 (18%)
Antiplatelets	67 (51%)	73 (37%)	47%	99 (35%)

- Warfarin o altri antagonisti della vitamina K non devono essere somministrati in concomitanza a ibrutinib
- Attenzione all'utilizzo di FANS, olio di pesce e vitamina E
- Ruolo dei NAO in fase di studio (quale NAO?)
- Ibrutinib deve essere sospeso almeno 3-7 giorni pre e post-chirurgia

Byrd JC et al., Blood 2015; Byrd JC et al., NEJM 2013; Jones JA et al. ASH 2014 abs 1990; Tedeschi A et al., ASH 2015 abs 495; Cramer P et al., iwCLL 2015; Shatzel JJ et al., J Throm Haemost 2017; Imbruvica RCP

Ibrutinib: fibrillazione atriale

Ipotesi: fibrillazione atriale durante terapia con ibrutinib dipende dall'inibizione di BTK and Tec kinasi nei cardiomiociti (regolano la via mediata da PI3K/Akt che interviene a protezione dello stress cardiaco). Effetto diretto di ibrutinib sui cardiomiociti umani non è stato però confermato.

Incidenza negli studi: 6-9% (incidenza maggiore nei primi 6 mesi)
Analisi cumulativa di 4 studi (RESONATE, RESONATE-2, HELIOS, MCL3001–RAY)
n=1505, FU mediano 17 mesi

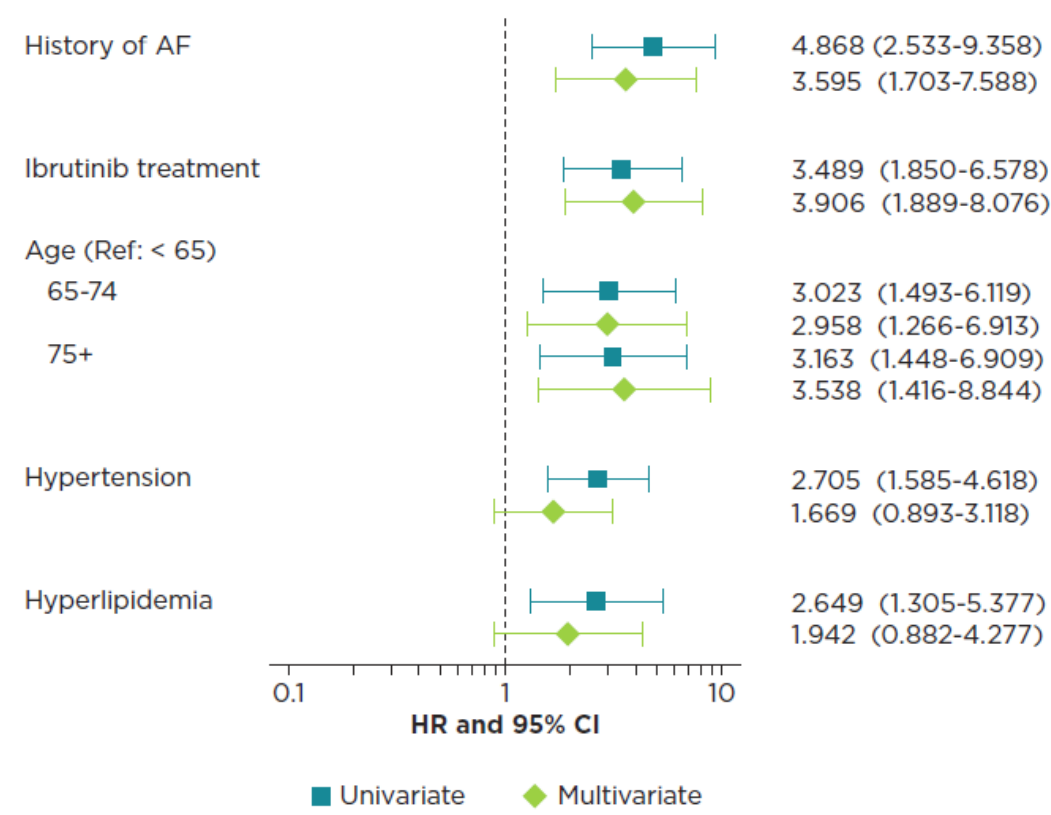
	Ibrutinib (N = 756)	Comparator (N = 749)
Any AF, n (%)	49 (6.5)	12 (1.6)
Severity, n (%)		
Grade 1/2	27 (3.6)	8 (1.0)
Grade 3/4	22 (2.9)	4 (0.5)
Serious adverse event ^a	24 (3.2)	6 (0.8)
Fatal	0	0
Median time to onset, months (range)	2.8 months (0.3-17.5)	2.0 months (0.6-18.9)

	Ibrutinib (N = 49)	Comparator (N = 12)
Prior history for pts, n (%)		
AF/abnormal heart rhythm	13 (26.5)	3 (25.0)
Coronary artery disease	3 (6.1)	0
Diabetes	3 (6.1)	1 (8.3)
Hyperlipidemia	8 (16.3)	1 (8.3)
Hypertension	31 (63.3)	10 (83.3)

In the overall ibrutinib group:
85.2% with a history of prior AF/abnormal heart rhythm did not develop AF
90.5% of pts with a history of hypertension did not develop AF

Ibrutinib: fibrillazione atriale

In caso di sviluppo di FA hanno proseguito la terapia senza variazioni il 49% dei pazienti in trattamento con ibrutinib e 33% dei pazienti nei gruppi di controllo



	Ibrutinib (N = 756)	Comparator (N = 749)
Ibrutinib management due to AF, n (%)		
Dose reduction	0	0
Dose interruption	16 (2.1)	4 (0.5)
Treatment discontinuation	7 (0.9)	0

7/49 (14.3%)

Fibrillazione atriale da ibrutinib: management

Importanza del monitoraggio in corso di terapia con ibrutinib per evidenziare eventuale insorgenza di FA

AF grado $\geq 3 \rightarrow$ sospendere temporaneamente ibrutinib, riprendere alla stabilizzazione, anche in base alla severità dell'AE (valutazione rischio:beneficio)

In caso di sviluppo di FA: accurata valutazione del rischio tromboembolico (scoagulazione non necessaria in tutti i pazienti)

Points	CHA₂DS₂-VASc Parameters
1	C- Congestive Heart Failure
1	H- Hypertension Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment
2	A- Age 75 years or older
1	D- Diabetes mellitus Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin
2	S- Previous stroke, transient ischaemic attack, or thromboembolism
1	V- Vascular disease Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque
1	A- Age 65–74 years
1	Sc- Sex category (female)



Points	HAS-BLED Parameters
1	H- Hypertension
1 or 2	A- Abnormal renal/ Abnormal liver function
1	S- Stroke
1	B- Bleeding
1	L- Labile INR
1	E- Elderly (>65 years)
1 or 2	D- Drugs or alcohol excess

Fibrillazione atriale da ibrutinib: management

Journal of Thrombosis and Haemostasis, 15: 835–847

DOI: 10.1111/jth.13651

REVIEW ARTICLE

Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies

J. J. SHATZEL,* S. R. OLSON,* D. L. TAO,* O. J. T. MCCARTY,*† A. V. DANILOV* and T. G. DELOUGHERY*

*Division of Hematology and Medical Oncology, Oregon Health and Science University, Knight Cancer Institute; and †Department of Biomedical Engineering, School of Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

Rischio di sanguinamento alto (doppia antiaggregazione, storia di sanguinamento) → considerare alternative a ibrutinib

FA in corso di ibrutinib con **CHA2DS2VASc score =0** → ibrutinib senza anticoagulante/antiaggregante

FA in corso di ibrutinib con **CHA2DS2VASc score =1** → ibrutinib o ibrutinib + ASA

FA in corso di ibrutinib con **CHA2DS2VASc score ≥2** → ibrutinib + NAO

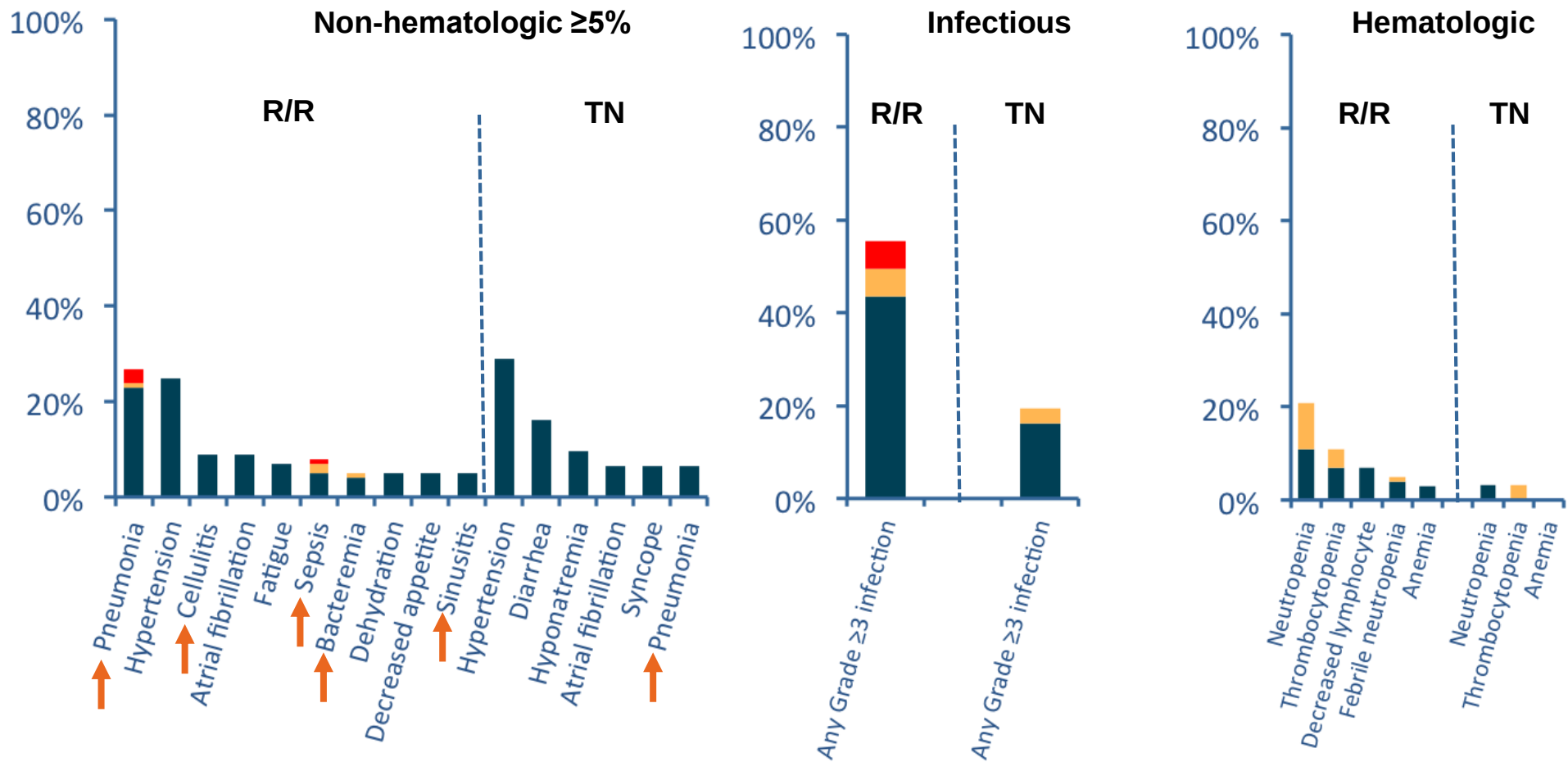
“In this setting we use a dose escalation strategy for ibrutinib (often starting at 280 mg/day), slowly increasing to standard treatment doses if bleeding does not occur”

- Attenzione all'uso di amiodarone (considerare alternative, e.g. propafenone, flecainide, ...)
- In corso di amiodarone preferire dabigatran/edoxaban vs rivaroxaban/apixaban
- Verapamil e diltiazem possono incrementare le concentrazioni sieriche di ibrutinib (inibitori di CYP3A4)

Ibrutinib: infezioni

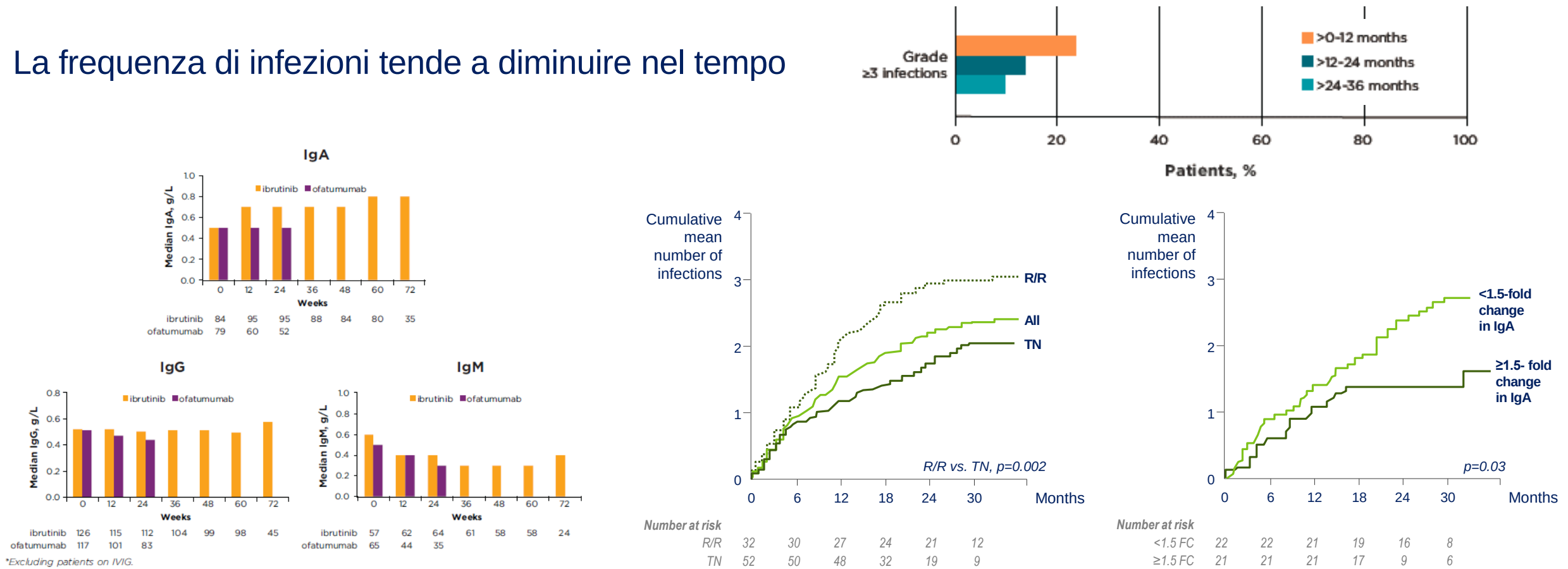
Frequenza cumulativa AE G≥3 (5-year update)
Trials PCYC-1102/1103

Grade 3 Grade 4 Grade 5



Ibrutinib: infezioni

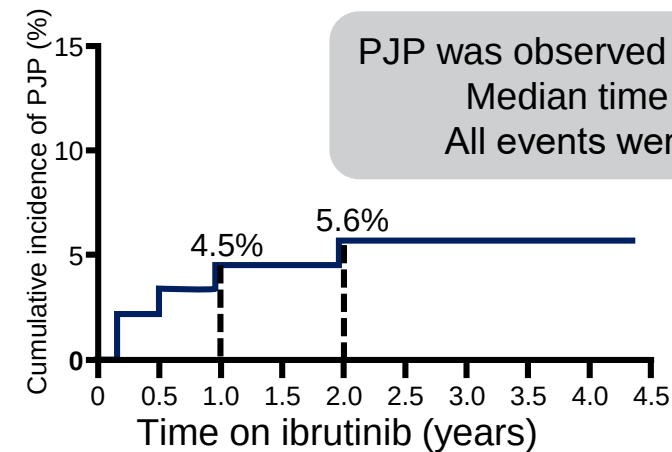
La frequenza di infezioni tende a diminuire nel tempo



Raccomandato attento monitoraggio e tempestivo inizio di terapia antibiotica

Ibrutinib: infezioni atipiche

Polmoniti da *Pneumocystis jirovecii* (Ahn IE, et al. Blood 2016)



PJP was observed in 5/96 patients (4 treatment naïve, 1 relapsed)
Median time to onset: 6 months (range 2–24 months)
All events were grade ≤2 and resolved with oral therapy

[...] “Currently, we do not advocate universal **Pneumocystis prophylaxis for patients receiving ibrutinib** in the absence of other risk factors, but we believe that increased awareness and active vigilance are appropriate.” [...]

IFI (Ghez D, et al., Blood 2018)

Type of infection	
IA	27
Category	
Proven	17
Probable	9
Possible	1
Localization	
Pulmonary	15
Pulmonary + CNS	10
CNS + muscle abscess	1
Sinus	1
Cryptococcosis	4
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	1
Mucormycosis	1

Studio retrospettivo multicentrico (16 centri in Francia)

33 casi di IFI

Tempo mediano all’insorgenza: 3 mesi

[...] “Although it seems difficult at this point to advocate for **systematic antifungal prophylaxis in all patients**, an increased awareness about the potential risk of IFI after initiating ibrutinib is warranted, especially when other predisposing factors are associated. [...]

Ibrutinib: riattivazione HBV

Riportati episodi di riattivazione HBV durante terapia con ibrutinib

de Jésus Ngoma P, et al., Acta Gastroenterol Belg 2015; Chen K, et al., Hepatology 2017; Herishanu Y, et al., Ann Hematol 2017; Hammond SP, et al., Blood 2018

Nota informativa importante AIFA 17/7/17

«Sono stati segnalati casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV) in pazienti trattati con ibrutinib (Imbruvica), pertanto i pazienti devono essere sottoposti a **test** per la ricerca di infezione da HBV **prima di iniziare il trattamento** con Imbruvica. Se i pazienti risultassero positivi ai test sierologici per l'epatite B, si raccomanda di **consultare medici esperti in patologie epatiche** prima di iniziare il trattamento con Imbruvica. I pazienti con test sierologici positivi per l'epatite B che necessitano di trattamento con Imbruvica devono **essere monitorati e gestiti in accordo agli standard clinici locali** di cura per prevenire la riattivazione del virus dell'epatite B (HBV).»



How I treat CLL patients with ibrutinib

Jennifer R. Brown

Chronic Lymphocytic Leukemia Center, Division of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA

- Screening prima dell'avvio della terapia e consulenza epatologica
- Trattamento dell'epatite B cronica attiva (HBsAg+) prima dell'avvio di ibrutinib
- In caso di anti-HBc+ ma HBsAg- e HBV DNA- è possibile proseguire con solo monitoraggio in corso di terapia

Ibrutinib: altri AE di rilievo

Diarrea (G1-4 53%)

Verosimile effetto *off-target* (EGFR?)

In genere precoce (settimane 1-4)

Intensità lieve (G1 >50% dei casi)

Percentuale di risoluzione 91%, *self-limiting* (eventuale utilizzo di antidiarroici)

Percentuale di interruzione ibrutinib <1%

Artralgie (G1-4 22%)

Incidenza stabile nel tempo

Intensità lieve (G1 >50% dei casi)

Percentuale di risoluzione 55%

Percentuale di interruzione ibrutinib <1%

Ipertensione (G1-4 21%)

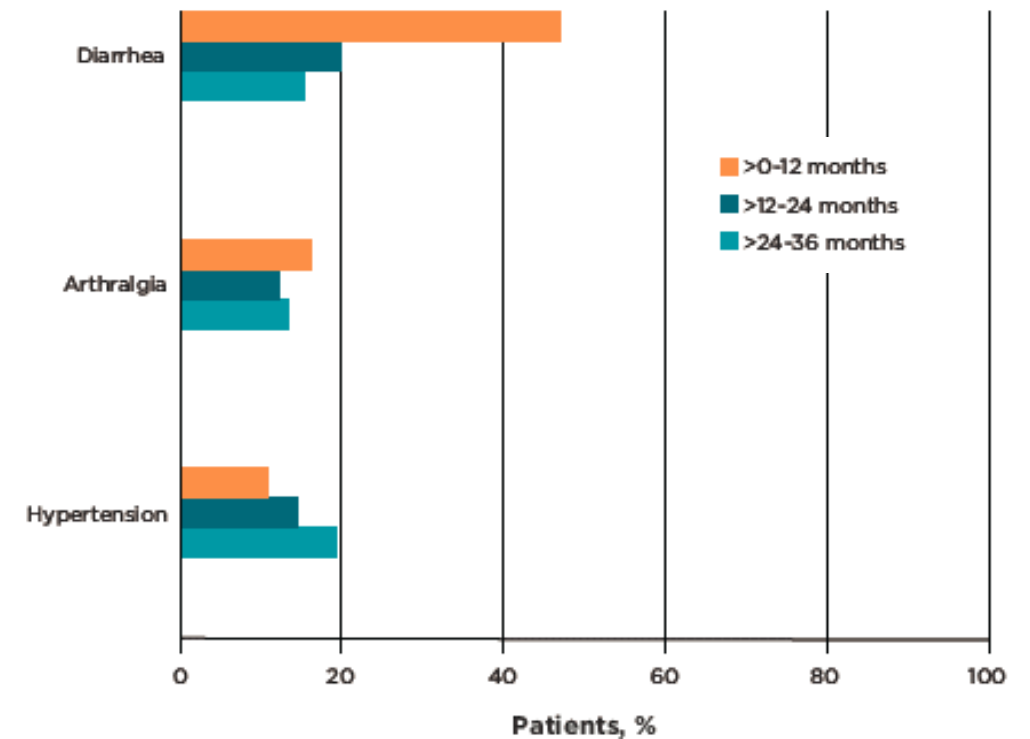
Incidenza aumenta nel tempo

Intensità moderata (G3 35%)

Percentuale di risoluzione 37%

Percentuale di interruzione ibrutinib <1%

Necessario ottimizzare la terapia antipertensiva per minimizzare il rischio di FA



Ibrutinib: aggiustamento della dose

Sospendere ibrutinib in caso di comparsa/peggioramento di:

- Tossicità non ematologica G $\geq$ 3
- Neutropenia con infezione/febbre G $\geq$ 3
- Tossicità ematologica G4

Alla risoluzione della tossicità (G $\leq$ 1 o baseline) ibrutinib può essere ripreso alla stessa dose.

In caso di recidiva della tossicità → alla ripresa è indicata riduzione della dose

Recommended dose modifications are described below:

Toxicity occurrence	MCL dose modification after recovery	CLL/WM dose modification after recovery
First	restart at 560 mg daily	restart at 420 mg daily
Second	restart at 420 mg daily	restart at 280 mg daily
Third	restart at 280 mg daily	restart at 140 mg daily
Fourth	discontinue IMBRUVICA	discontinue IMBRUVICA

Idelalisib: *integrated safety analysis*

8 trials, 760 pazienti (>50% CLL/SLL, NHL, MM, AML)

Principalmente pazienti R/R (64 pazienti con CLL/SLL treatment naïve)

Idelalisib in monoterapia (50–350 mg BID) o in associazione (rituximab, ofatumumab, bendamustina, bortezomib, everolimus, fludarabina, clorambucile, bendamustina/rituximab o clorambucile/rituximab)

AE, n (%)	Idelalisib monotherapy (n=354)		Idelalisib combination therapy (n=406)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Pyrexia	96 (27)	7 (2)	169 (42)	47 (12)
Diarrhoea/colitis	131 (37)	38 (11)	161 (40)	68 (17)
Fatigue	112 (32)	6 (2)	130 (32)	13 (3)
Nausea	91 (26)	5 (1)	125 (31)	30 (7)
Cough	80 (22)	3 (1)	118 (29)	21 (5)
Rash	60 (17)	7 (2)	99 (24)	30 (7)
Chills	49 (14)	0	86 (21)	23 (6)
Pneumonia	47 (13)	40 (11)	74 (18)	56 (14)
Constipation	39 (11)	0	68 (17)	1 (<1)
Dyspnoea	43 (12)	7 (2)	68 (17)	10 (3)
Abdominal pain	40 (11)	4 (1)	67 (17)	5 (1)
Vomiting	53 (15)	5 (1)	60 (15)	18 (4)
Decreased appetite	46 (13)	8 (2)	62 (15)	2 (<1)
Neutropenia	162 (46)	83 (23)	234 (58)	151 (37)
Anaemia	102 (29)	18 (5)	145 (36)	34 (8)
Thrombocytopenia	94 (27)	37 (11)	143 (35)	50 (12)
ALT/AST elevation	176 (50)	56 (16)	190 (47)	53 (13)

Idelalisib: diarrea/colite

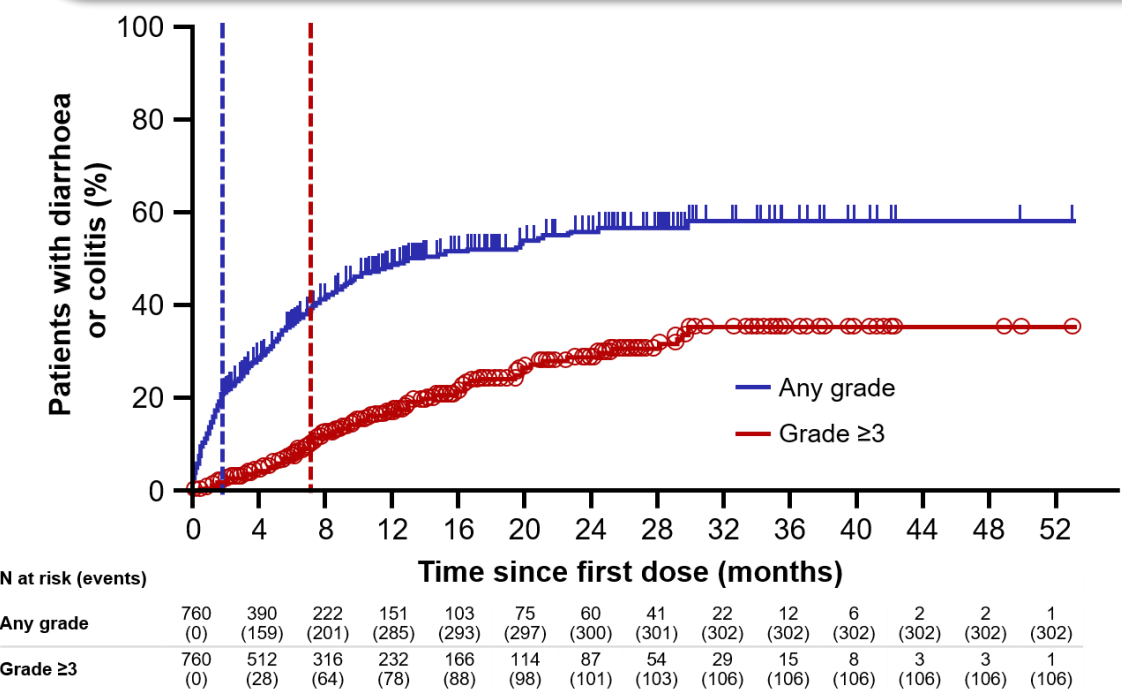
Diarrea/colite 292/760 (38%), G≥3 106/760 (14%)

Diarrea lieve-moderata, non complicata

- Generalmente autolimitante
- Insorgenza nelle prime 8 settimane
- Lieve o moderata (G1/G2 lieve)
- Responsiva ad antidiarroici

Diarrea clinicamente significativa

- Insorgenza più tardiva (improvvisa o graduale)
- Generalmente severa (G3/4), ma a volte G2/borderline G3
- Acquosa, senza crampi, priva di muco/sangue, colturali negativi
- Poco responsiva ad antidiarroici e a terapia antibiotica empirica
- Verosimilmente idelalisib-correlata



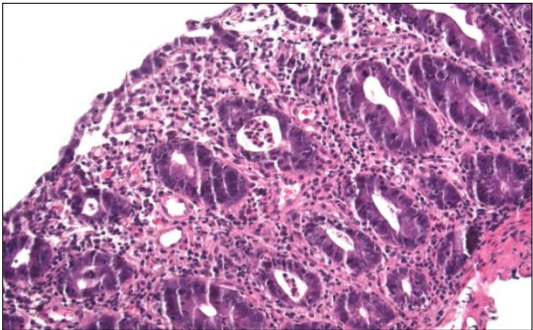
Severity	Median (range) time to onset
Any grade	1.9 months (0.0–29.8)
Grade 1/2	1.5 months (0.0–15.2)
Grade 3/4	7.1 months (0.5–29.8)

Diarrea/colite da idelalisib: eziologia

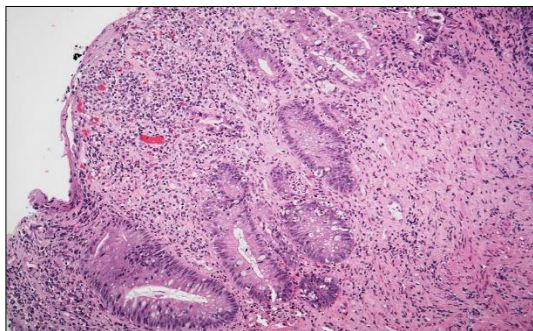
La colite indotta da Idelalisib ha degli aspetti in comune con le *inflammatory bowel diseases* e *graft-versus-host-disease* per la presentazione e risposta agli steroidi

→ patogenesi immunomediata?

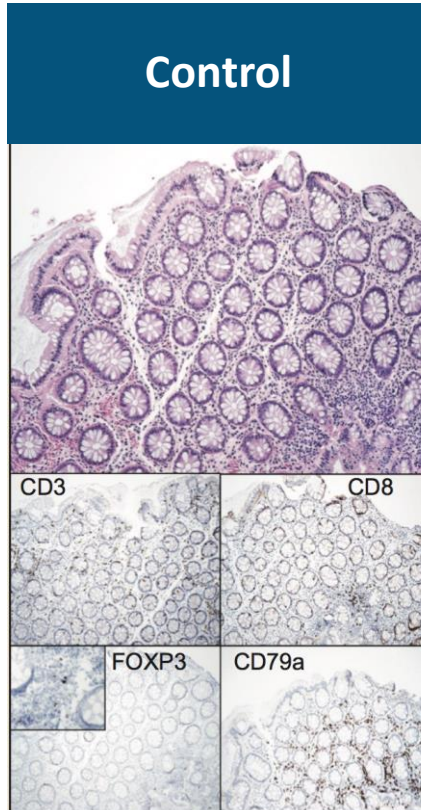
Inflammatory



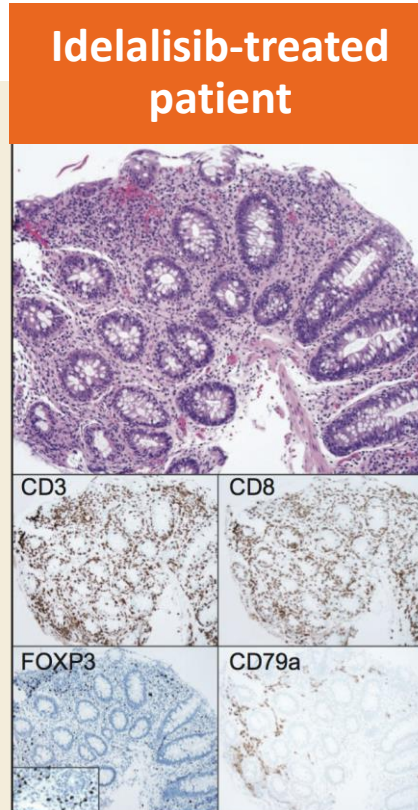
Mixed Inflammatory/Apoptotic



Control



Idelalisib-treated patient



28% (8/29) positività virale (CMV o HHV-6)

→ **causa infettiva sottostante?**
(spesso non identificata e favorita dalla disfunzione immunitaria)

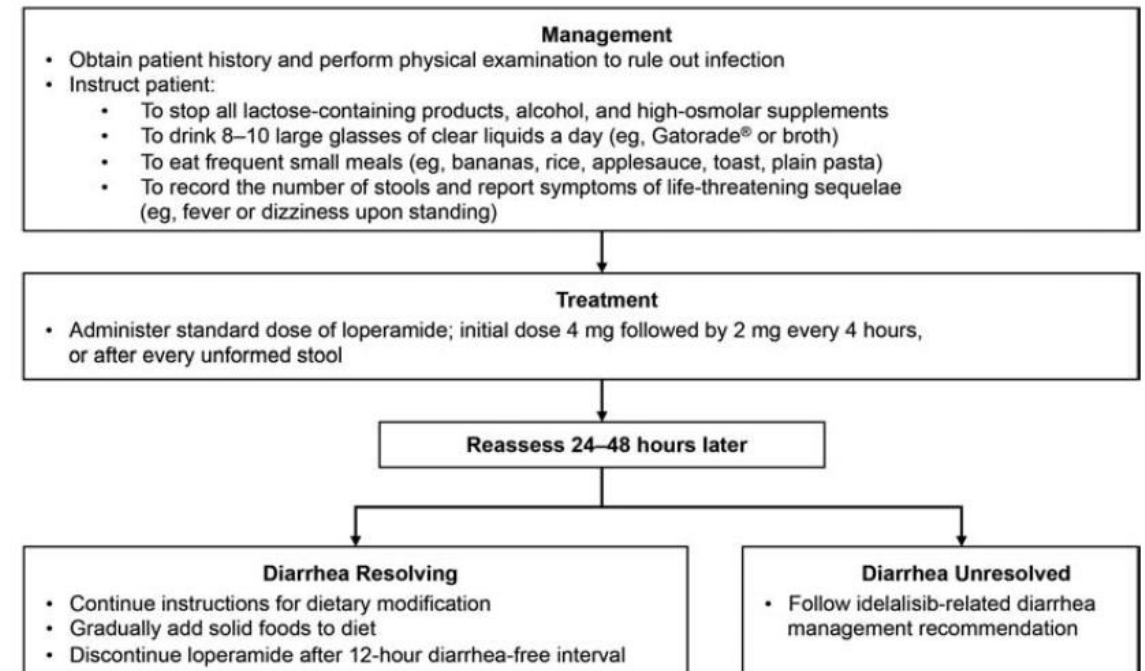
Diarrea/colite da idelalisib: management

100% risoluzione con sospensione del trattamento +/- steroidi (risoluzione in 1-4 settimane)
23/106 casi di diarrea/colite $G \geq 3$ trattati con budesonide: risoluzione in 1-35 giorni (media 12 giorni)
Rechallenge con idelalisib in 71/106 pazienti → successo in 41/71 (58%)

Diarrea di G1 e G2 moderata

→ farmaci antidiarroici e modificazioni dietetiche

Trattamento sintomatico: diosmectite vs loperamide

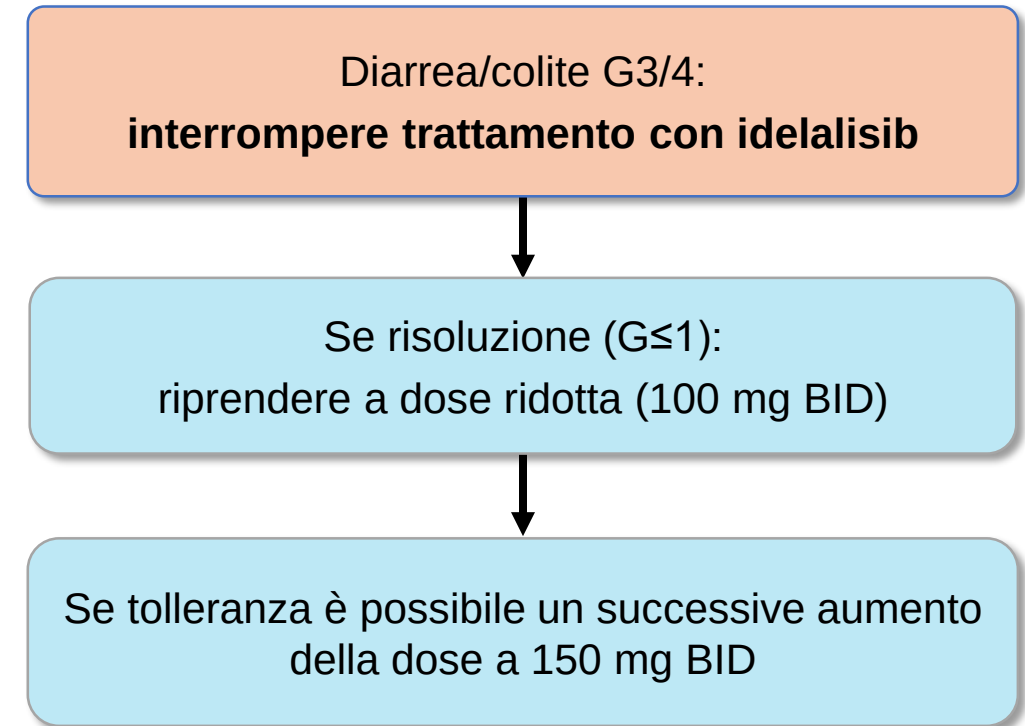
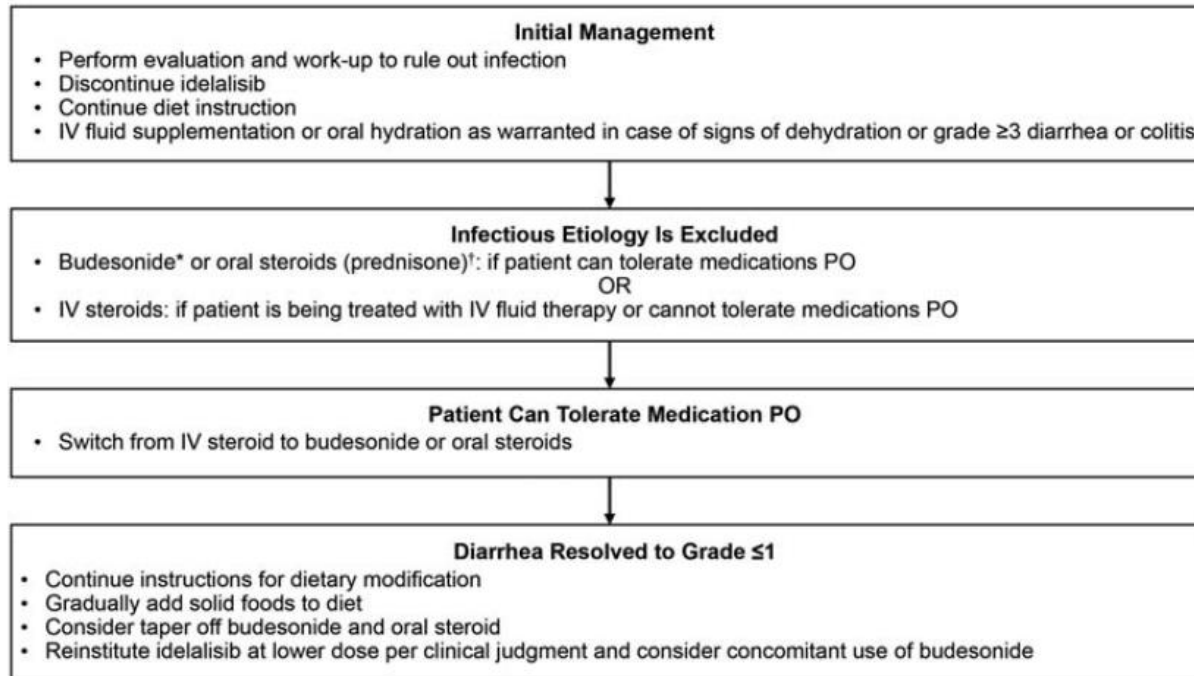


Diarrea/colite da idelalisib: management

Diarrea G2 persistente o $G \geq 3$

→ steroidi topici (budesonide) o sistemici

Es. budesonide 9 mg/die per 6 settimane e tapering successivo, oppure prednisone 1 mg/kg po



Individualizzazione del trattamento: eventuale ospedalizzazione, modificare la durata del trattamento con budesonide (evitare l'uso cronico).

Idelalisib: incremento transaminasi

Incremento AST/ALT 366/760 (48%), $G \geq 3$ 109/760 (14%)

Incremento AST/ALT $G \geq 3$ generalmente nelle prime 12 settimane, asintomatico, reversibile con interruzione della dose (+/- steroidi).

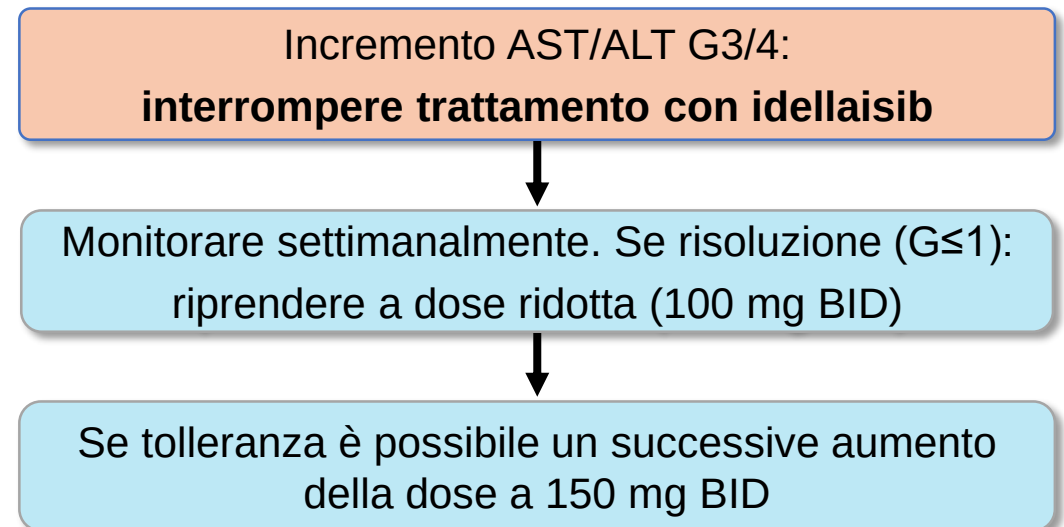
Rechallenge con idelalisib in 82/109 pazienti → successo in 63/82 (77%)

25/760 (3%) pazienti hanno interrotto il trattamento definitivamente

Aggiustamento della dose *ab initio* non richiesto in caso di alterazioni funzionalità epatica (monitoraggio!)

Monitoraggio **ALT/AST/bilirubina totale** ogni 2 settimane per i primi 3 mesi di trattamento, in seguito come clinicamente indicato.

In caso di incremento di AST/ALT di $G \geq 2$ monitoraggio settimanale fino a risoluzione.



Incremento transaminasi da idelalisib: eziologia

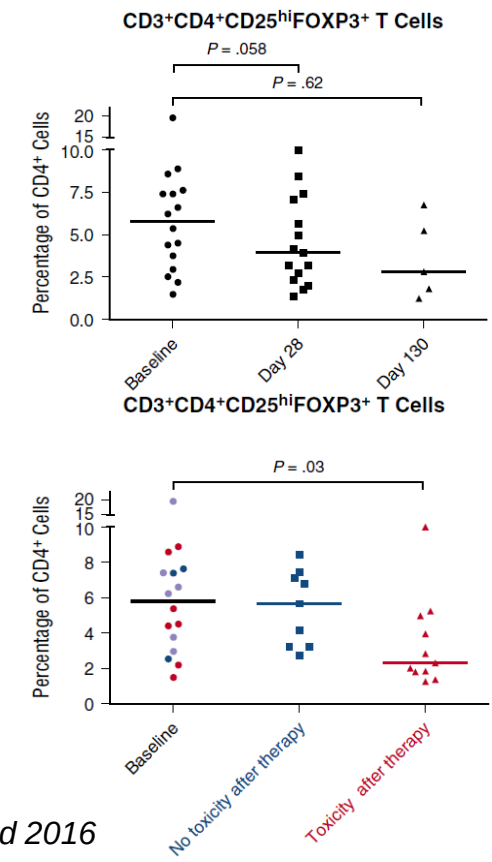
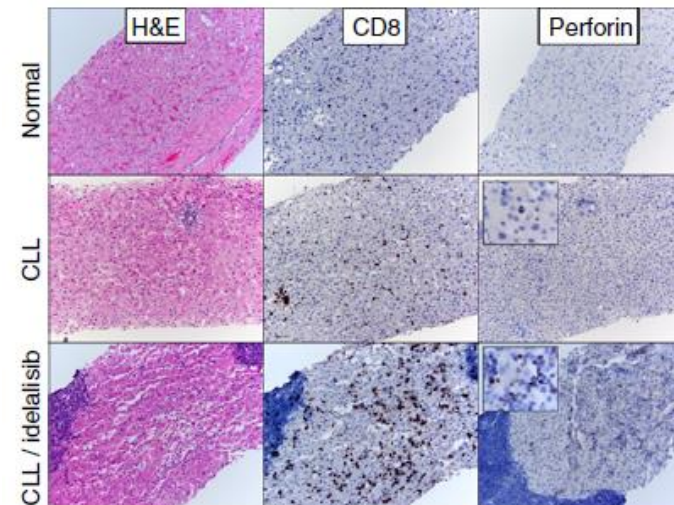
Pazienti R/R (idelalisib + rituximab/ofatumumab): ↑ incidenza associata a età <65 anni e <2 linee di precedente terapia

Pazienti treatment naïve (idelalisib + ofatumumab, n=24): elevata incidenza (G1-4 79%, G3-4 54%)
Fattori di rischio: giovane età e IGHV M

Analisi retrospettiva (n=853, 6 studi sponsorizzati): giovane età e treatment naïve confermati fattori di rischio

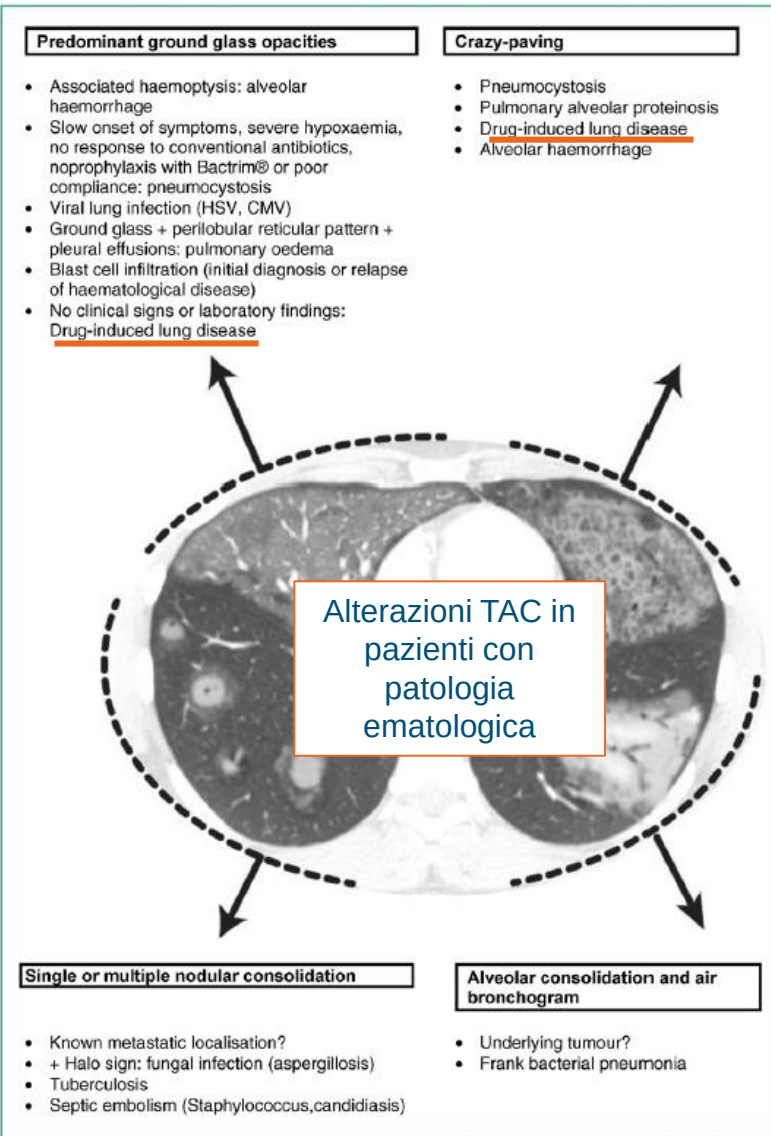
Verosimile patogenesi immunomediata:

- ← Infiltrato linfocitario alla biopsia epatica
- ← Livelli più alti di citochine proinfiammatorie in pazienti con epatotossicità
- ← Risoluzione con sospensione trattamento +/- immunosoppressione
- ← Minore incidenza di recidive in pazienti che assumevano steroidi



Considerare trattamento steroideo se non pronta remissione

Idelalisib: polmonite infiammatoria (*pneumonitis*)



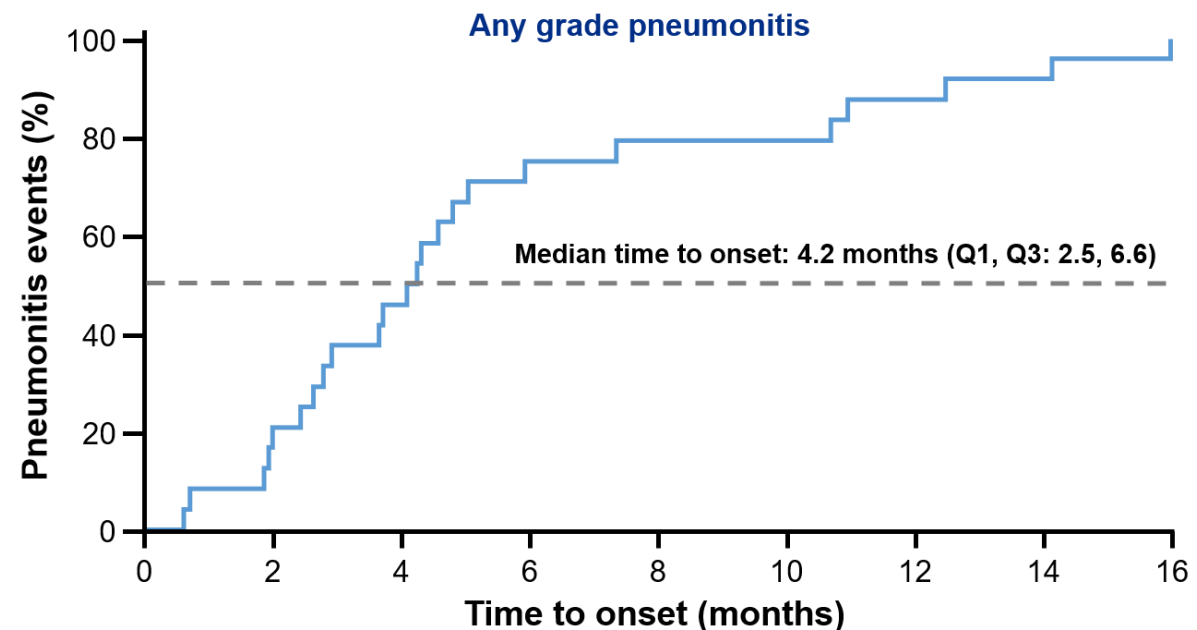
Pneumonitis ≠ Pneumonia

AE raro: 24/760 (3%) pazienti (19/24 riportati come SAE)

Decessi riferibili a pneumonitis: 3/760 (<0.5%)

Rechallenge con idelalisib in 13/24 pazienti → successo in 9/13 (69%)

8/760 (1%) pazienti hanno interrotto il trattamento definitivamente



***Pneumonitis* da idelalisib: management**

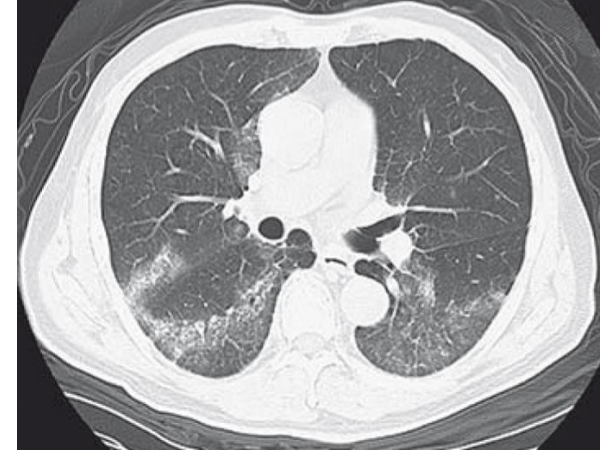
Eziologia non chiara (immunomediata? dose-dipendente?)

Tratti in comune con eventi riportati durante trattamento con altri TKI (ALKi, BCR-ABLi, mTORi)

Diagnosi di esclusione in presenza di sintomi clinici (tosse, dispnea, ipossiemia) e segni radiologici (infiltrati interstiziali bilaterali).

Approfondimenti diagnostici per escludere cause infettive (PJP).

Negli studi clinici alcuni pazienti sono stati trattati con steroidi (+ antibiotici).



Sospetta *pneumonitis* o polmonite sintomatica moderata o grave:
interrompere trattamento con idelalisib

↓
Alla risoluzione riprendere idelalisib a dose ridotta (100 mg BID)

↓
Se recidiva sospendere definitivamente

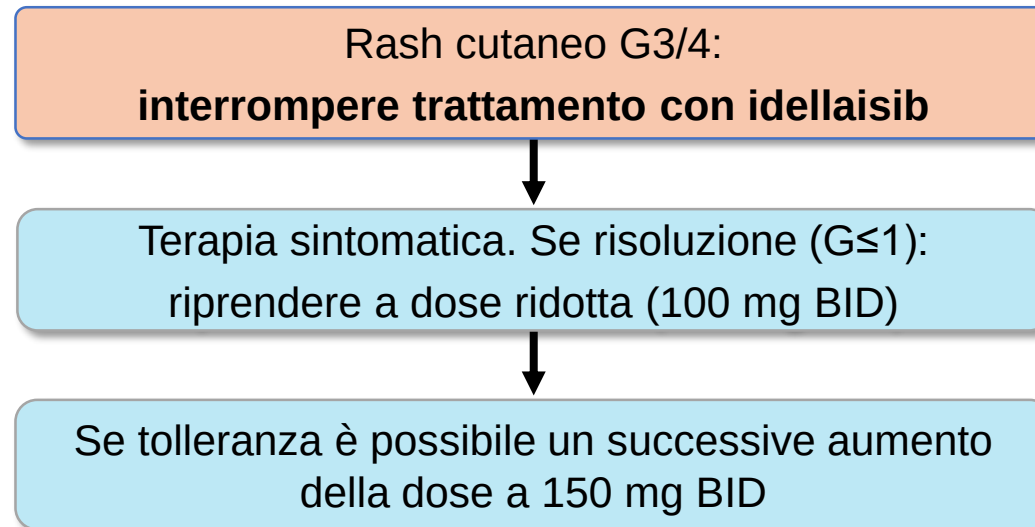
Idelalisib: rash cutaneo

Rash cutaneo 159/760 (21%), $G \geq 3$ 37/760 (5%)

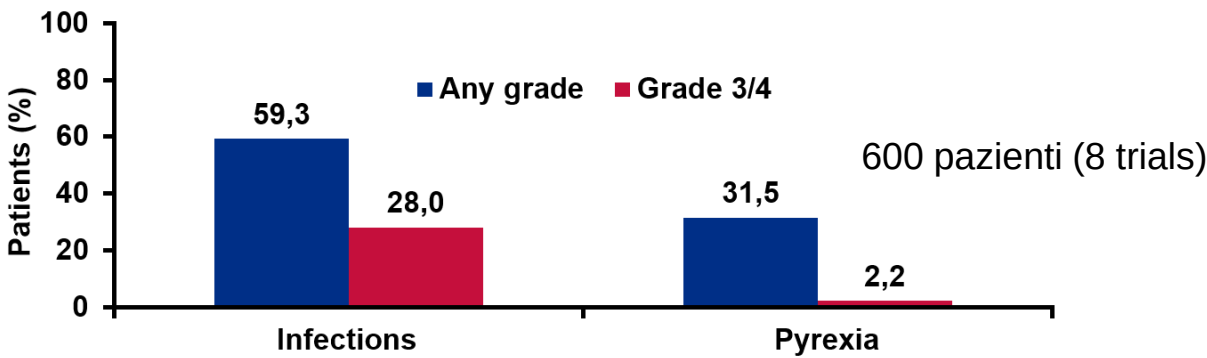
Generalmente lieve/moderato, responsivo a sospensione del farmaco, antistaminici, steroidi topici/orali

Rechallenge con idelalisib in 34/45 pazienti → successo in 27/34 (79%)

Interruzione definitiva del trattamento in 18/760 pazienti (2%)



Idelalisib: infezioni



Incidenza maggiore nella terapia di combinazione vs monoterapia

Maggiore incidenza di infezioni negli studi clinici randomizzati nei pazienti trattati con idelalisib

	Idelalisib, bendamustine, and rituximab (n=207)				Placebo, bendamustine, and rituximab (n=209)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Treatment-emergent adverse events								
Pyrexia	72 (35%)	13 (6%)	0	1 (<1%)	56 (27%)	7 (3%)	0	0
Febrile neutropenia	0	28 (14%)	20 (10%)	0	0	9 (4%)	3 (1%)	1 (<1%)
Upper respiratory tract infection	27 (13%)	2 (<1%)	0	0	21 (10%)	3 (1%)	0	0

Table 2. Adverse Events, Serious Adverse Events, and Key Laboratory Abnormalities.*				
Event	Idelalisib plus Rituximab (N = 110)		Placebo plus Rituximab (N = 107)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
number (percent)				
Adverse event during treatment	100 (91)	62 (56)	101 (94)	51 (48)
Pyrexia	32 (29)	3 (3)	17 (16)	1 (1)
Serious adverse event	44 (40)	NA	37 (35)	NA
Pneumonia	7 (6)	NA	9 (8)	NA
Pyrexia	7 (6)	NA	3 (3)	NA
Febrile neutropenia	5 (5)	NA	6 (6)	NA
Sepsis	4 (4)	NA	3 (3)	NA
Cellulitis	1 (1)	NA	3 (3)	NA
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	3 (3)	NA	1 (1)	NA
Neutropenic sepsis	3 (3)	NA	0	NA

Nella maggior parte dei casi infezioni delle vie respiratorie e sepsi

Agente eziologico raramente identificato. Segnalati casi di infezione da patogeni convenzionali e opportunistici, inclusi PJP e CMV

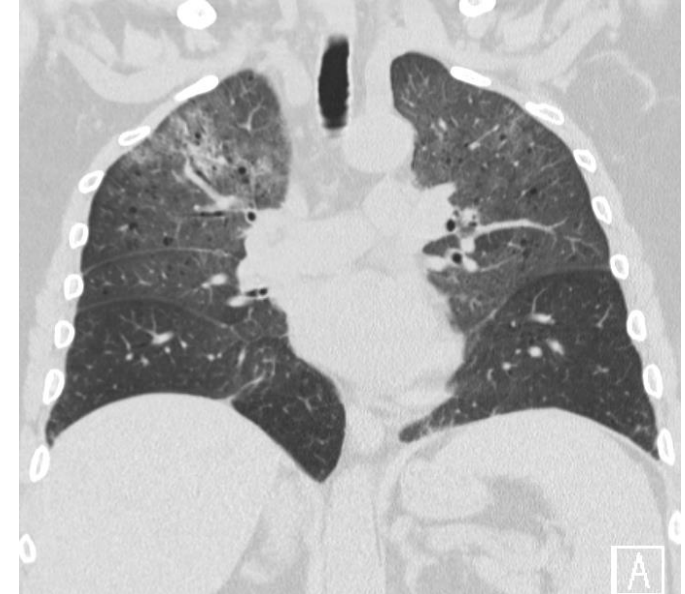
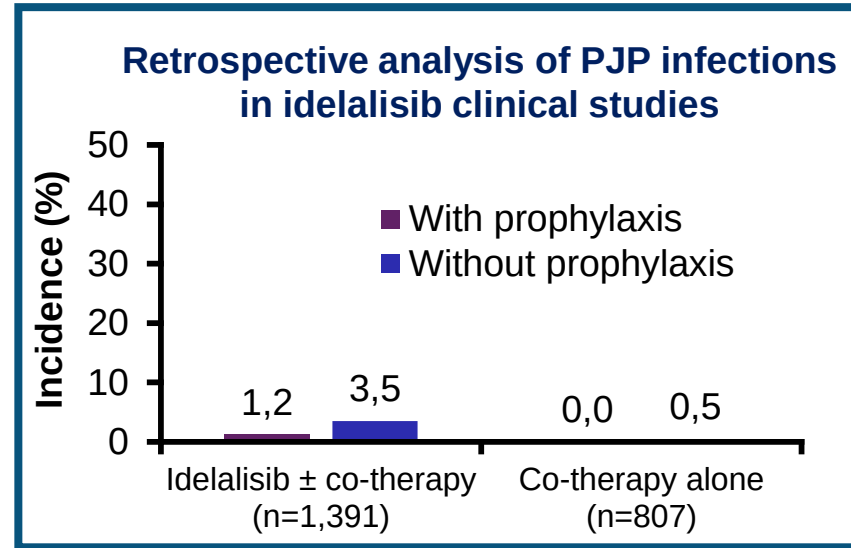
Zydelig CHMP assessment report Jul 2014; Furman R et al., NEJM 2015; Zelenetz AD et al., Lancet Oncol 2017

Idelalisib: polmoniti da *Pneumocystis jirovecii*

Incidenza *PJP*:

→ in pazienti in terapia con alemtuzumab (in profilassi): 7%

→ in pazienti in terapia con idelalisib (clinical trials): 3-4%



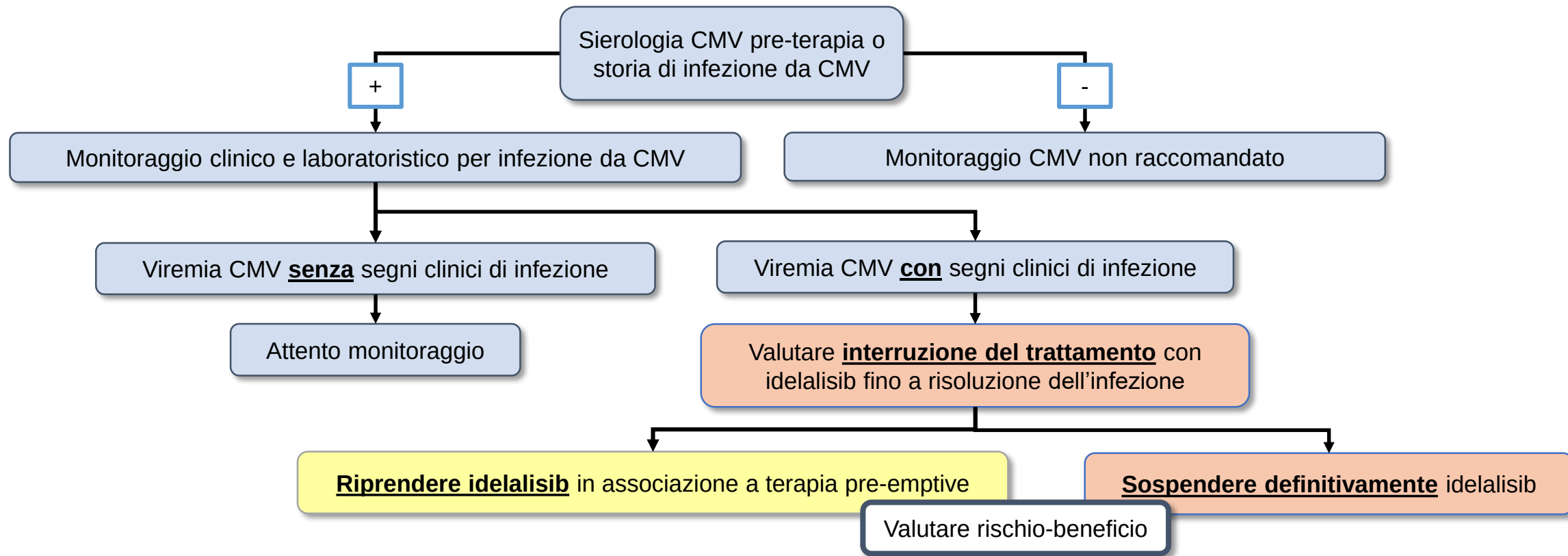
Tutti i pazienti devono essere monitorati e ricevere una profilassi per la PJP durante il trattamento con idelalisib, da proseguire per un periodo compreso tra 2 e 6 mesi dopo la sospensione del farmaco (successivamente tenere in considerazione i fattori di rischio).

Profilassi 1° linea (linee guida ECIL): TMP/SMX

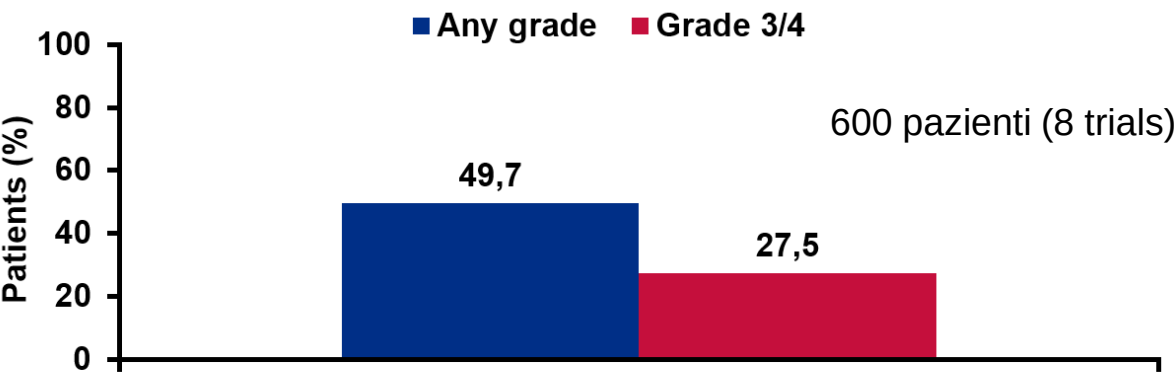
Idelalisib: infezioni da CMV

Incidenza CMV:

- in pazienti in terapia con alemtuzumab (non in profilassi): 10-25%
- in pazienti in terapia con idelalisib (clinical trials): 2%



Idelalisib: neutropenia



Integrated safety analysis: 8 trials, 760 pazienti

Neutropenia (G1-4) 396/760 pazienti (52%)

- riduzione dose 4/760 (<1%)
- interruzione 27/760 (4%)
- interruzione definitiva 2/760 (<1%)

Monitoraggio ANC almeno ogni 2 settimane per i primi 6 mesi di trattamento con idelalisib

ANC 1,000-1,500/mm ³ (G2)	ANC 500-1,000/mm ³ (G3)	ANC <500/mm ³ (G4)
Nessuna variazione	Monitoraggio ANC almeno settimanale	Sospendere idelalisib. Monitoraggio ANC almeno settimanale fino a ANC ≥500/mm ³ . possibiliripresa di idelalisib a dose ridotta (100 mg BID)

Venetoclax: effetti collaterali

		TLS	Diarrhea	Nausea	Infections	Cytopenia
Phase I dose escalation (n=56)	Single agent 150 to 1200 mg/day	18% (clinical TLS n=3, laboratory-only TLS n=7). 2 patients with clinical TLS had severe sequelae, including one death	All grade 52% G3-4 2%	All grade 47% G3-4 2%	Upper respiratory airways All grade 48% G3-4 1%	Neutropenia All grade 45% G3-4 41% Anemia All grade 25% G3-4 12% Thrombocytopenia All grade 21% G3-4 12%
Phase I expansion cohort (n=60)	Single agent 400 mg/day	2% (laboratory-only TLS)				
Phase II (n=107)	Single agent 400 mg/day	5% (no clinical sequelae)	All grade 29% G3-4 0%	All grade 29% G3-4 1%	All grade 72% G3-4 20%	Neutropenia All grade 43% G3-4 40% Anemia All grade 27% G3-4 18% Thrombocytopenia All grade 19% G3-4 15%
Phase Ib (n=49)	With rituximab 200 to 600 mg/day	4% (clinical), including one death	All grade 57% G3-4 2%	All grade 51% G3-4 0%	All grade 81% G3-4 16%	Neutropenia All grade 55% G3-4 53% Anemia All grade 24% G3-4 14% Thrombocytopenia All grade 22% G3-4 16%

Roberts AW et al., NEJM 2016; Stilgenbauer S et al., Lancet Oncol 2016; Seymour JF et al., Lancet Oncol 2017

Venetoclax: sindrome da lisi tumorale (TLS)

Laboratory vs clinical TLS

Criteri di Cairo Bishop (2004)

Table 1. Cairo-Bishop Definition of Laboratory Tumor Lysis Syndrome		
Element	Value	Change From Baseline
Uric acid	≥ 476 μmol/L or 8 mg/dL	25% increase
Potassium	≥ 6.0 mmol/L or 6 mg/L	25% increase
Phosphorus	≥ 2.1 mmol/L for children or ≥ 1.45 mmol/L for adults	25% increase
Calcium	≤ 1.75 mmol/L	25% decrease
NOTE. Two or more laboratory changes within 3 days before or 7 days after cytotoxic therapy.		

Table 2. Cairo-Bishop Clinical Tumor Lysis Syndrome Definition and Grading						
Complication	Grade					
	0	1	2	3	4	
Creatinine*†	≤ 1.5 × ULN	1.5 × ULN	> 1.5-3.0 × ULN	> 3.0-6.0 × ULN	> 6.0 × ULN	Death
Cardiac arrhythmia*	None	Intervention not indicated	Nonurgent medical intervention indicated	Symptomatic and incompletely controlled medically or controlled with device (eg, defibrillator)	Life-threatening (eg, arrhythmia associated with CHF, hypotension, syncope, shock)	Death
Seizure*	None	—	One brief, generalized seizure; seizure(s) well controlled by anticonvulsants or infrequent focal motor seizures not interfering with ADL	Seizure in which consciousness is altered; poorly controlled seizure disorder; with breakthrough generalized seizures despite medical intervention	Seizure of any kind which are prolonged, repetitive or difficult to control (eg, status epilepticus, intractable epilepsy)	Death
NOTE. Laboratory tumor lysis syndrome and at least one clinical complication. Abbreviations: ULN, upper limit of normal; CHF, congestive heart failure; ADL, activities of daily living. *Not directly or probably attributable to therapeutic agent. †If no institutional ULN is specified, age/sex ULN creatinine may be defined as follows: > 1 to < 12 years of age, both male and female, 61.6 μmol/L; ≥ 12 to < 16 years, both male and female, 88 μmol/L; ≥ 16 years, female 105.6 μmol/L, male 114.4 μmol/L.						

Criteri di Howard (2011)

Table 1. Definitions of Laboratory and Clinical Tumor Lysis Syndrome.*		
Metabolic Abnormality	Criteria for Classification of Laboratory Tumor Lysis Syndrome	Criteria for Classification of Clinical Tumor Lysis Syndrome
Hyperuricemia	Uric acid >8.0 mg/dl (475.8 μmol/liter) in adults or above the upper limit of the normal range for age in children	
Hyperphosphatemia	Phosphorus >4.5 mg/dl (1.5 mmol/liter) in adults or >6.5 mg/dl (2.1 mmol/liter) in children	
Hyperkalemia	Potassium >6.0 mmol/liter	Cardiac dysrhythmia or sudden death probably or definitely caused by hyperkalemia
Hypocalcemia	Corrected calcium <7.0 mg/dl (1.75 mmol/liter) or ionized calcium <1.12 (0.3 mmol/liter)†	Cardiac dysrhythmia, sudden death, seizure, neuromuscular irritability (tetany, paresthesias, muscle twitching, carpopedal spasm, Trousseau's sign, Chvostek's sign, laryngospasm, or bronchospasm), hypotension, or heart failure probably or definitely caused by hypocalcemia
Acute kidney injury‡	Not applicable	Increase in the serum creatinine level of 0.3 mg/dl (26.5 μmol/liter) (or a single value >1.5 times the upper limit of the age-appropriate normal range if no baseline creatinine measurement is available) or the presence of oliguria, defined as an average urine output of <0.5 ml/kg/hr for 6 hr

* In laboratory tumor lysis syndrome, two or more metabolic abnormalities must be present during the same 24-hour period within 3 days before the start of therapy or up to 7 days afterward. Clinical tumor lysis syndrome requires the presence of laboratory tumor lysis syndrome plus an increased creatinine level, seizures, cardiac dysrhythmia, or death.
† The corrected calcium level in milligrams per deciliter = measured calcium level in milligrams per deciliter + 0.8 × (4 – albumin in grams per deciliter).
‡ Acute kidney injury is defined as an increase in the creatinine level of at least 0.3 mg per deciliter (26.5 μmol per liter) or a period of oliguria lasting 6 hours or more. By definition, if acute kidney injury is present, the patient has clinical tumor lysis syndrome. Data about acute kidney injury are from Levin et al.¹¹

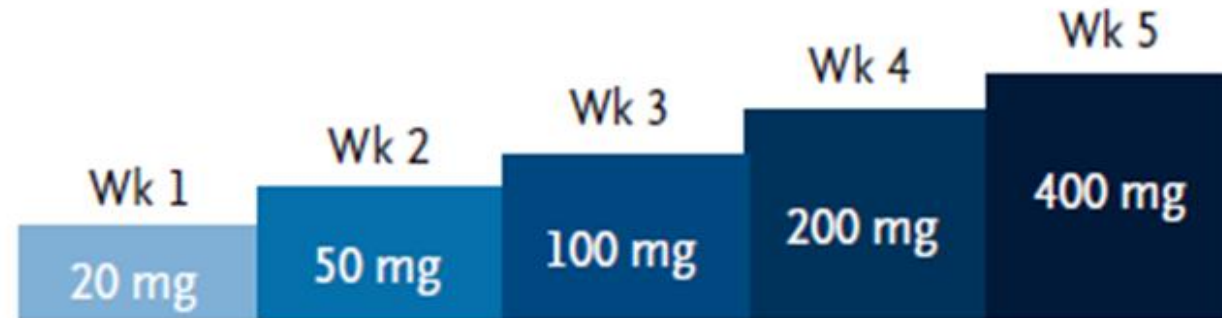
Venetoclax: sindrome da lisi tumorale (TLS)

	Prima dell'emendamento di maggio 2013 n=77	Dopo l'emendamento di maggio 2013 n=234	Da aprile 2014 n=66
TLS	9 (11.7)	10 (4.3)	4 (6.1)
TLS Clinica	5 (6.5)	0	0
TLS di Laboratorio	4 (5.2)	4 (1.7)	1 (1.5)
Altre TLS	0	6 (2.6)	3 (4.5)
TLS G $\geq$ 3	9 (11.7)	7 (3.0)	4 (6.1)
Interruzione di venetoclax	1 (1.3)	2 (0.9)	4 (6.1)
Sospensione di venetoclax	1 (1.3)	0	0
Decesso	2 (2.6)	0	0

→ *Ramp up*

→ Profilassi

→ Monitoraggio



Venetoclax: sindrome da lisi tumorale (TLS)

Analisi retrospettiva di una coorte di pazienti trattati con venetoclax, n= 204

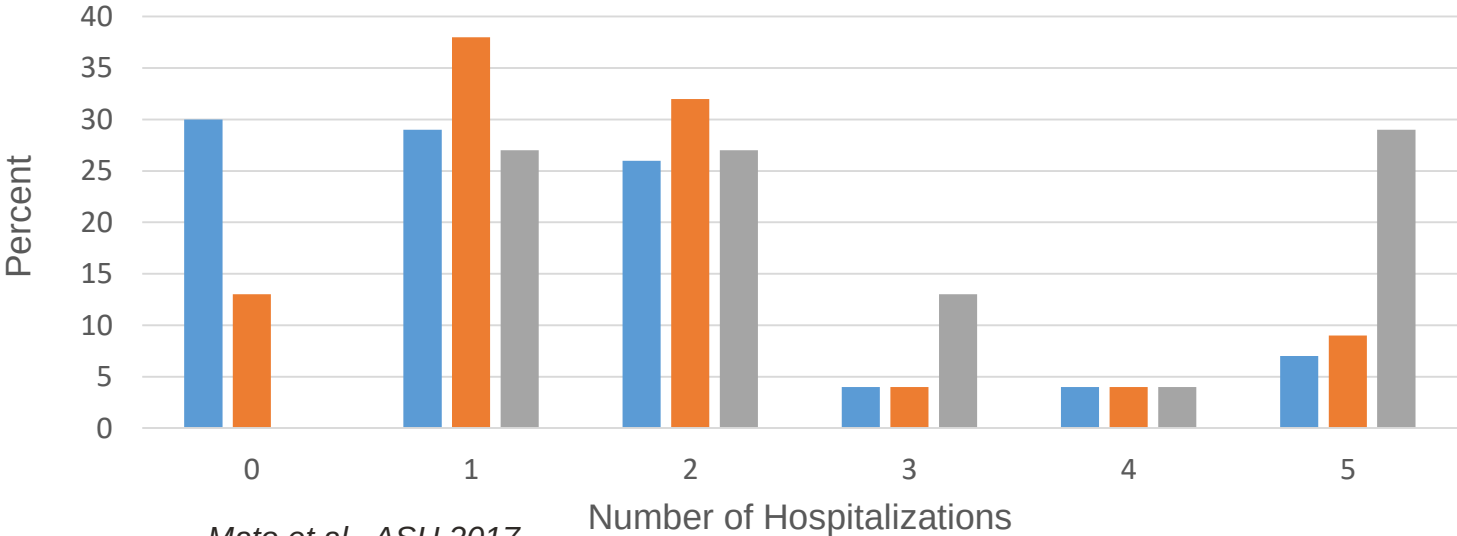
21% dei pazienti hanno ricevuto venetoclax in combinazione con altri faramaci (54% rituximab, 22% ibrutinib, 20% obinutuzumab)

TLS (*laboratory + clinical*) 13%

TLS Risk category	TLS Prophylaxis, %			TLS Events, n		
	Allopurinol	Rasburicase	Normal saline	Total TLS	Lab TLS	Clinical TLS
Low risk: 40%	93	29	85	5	3	2
Medium risk: 36%	86	49	94	7	6	1
High risk: 24%	100	67	100	14	11	3

Hospitalization During Ramp-Up by TLS Risk

Low 40% Medium 36% High 24%



Mato et al., ASH 2017

Venetoclax: sindrome da lisi tumorale (TLS)

Necessarie **valutazione del rischio** e **profilassi** per TLS in tutti i pazienti

Rischio di TLS dipende principalmente da:

- Comorbidità (ClCr <80 ml/min)
- Massa tumorale (**LN >5 cm** e/o **ALC >25,000/mmc**)

Prima di avviare la terapia con venetoclax:

- Valutare massa tumorale
- Esami ematochimici basali (potassio, acido urico, fosforo, calcio e creatinina) → eventuale correzione di anomalie

Il rischio maggiore di TLS è nella fase di *ramp up*

TLS può insorgere già a 6-8 ore dalla prima dose di venetoclax

Venetoclax: sindrome da lisi tumorale (TLS)

Prevenzione TLS

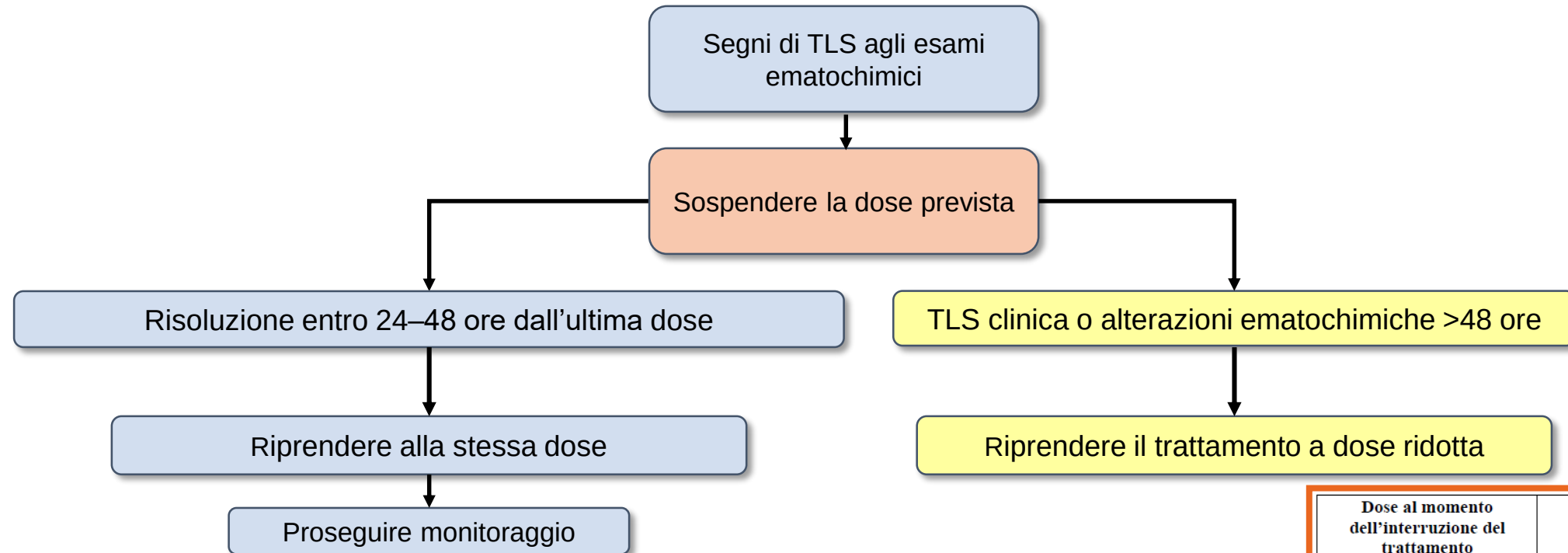
Idratazione. 1,5–2,0 l di acqua/die a partire da 2 giorni prima dell'inizio della terapia, nei giorni della somministrazione iniziale, e per ogni successivo incremento della dose. Eventuale idratazione ev se alto rischio di TLS o se impossibilità di assunzione po.

Agenti anti-iperuricemici. A partire da 2-3 giorni prima dell'inizio del trattamento e durante tutta la fase di titolazione.

Esami di laboratorio. Valutazione preterapia e prima di ogni aumento di dose (correggere eventuali anomalie preesistenti). Se rischio TLS: monitorare esami di laboratorio post-dose (6-8 ore e 24 ore dopo la prima dose di venetoclax). Correggere eventuali alterazioni e somministrare la dose successiva solo dopo la valutazione a 24 ore. Ripetere lo stesso schema di monitoraggio all'inizio della dose da 50 mg e anche successivamente se persistente alto rischio di TLS.

Ricovero. Da valutare sulla base del rischio (in particolare in occasione della prima somministrazione e dei successivi aumenti di dose).

Venetoclax: sindrome da lisi tumorale (TLS)



Dose al momento dell'interruzione del trattamento (mg)	Dose alla ripresa del trattamento (mg ^a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

^aLa dose modificata deve essere continuata per 1 settimana prima di aumentare la dose.

Venetoclax: neutropenia

Number of Patients (%) ^a	Any Grade	Grade 3/4
Any Adverse Event (AE)	115 (99)	96 (83)
Diarrhea	60 (52)	2 (2)
Upper respiratory tract infection	56 (48)	1 (1)
Nausea	55 (47)	2 (2)
Neutropenia	52 (45)	48 (41)
Fatigue	46 (40)	4 (3)
Cough	35 (30)	0
Pyrexia	30 (26)	1 (1)
Anemia	29 (25)	14 (12)
Headache	28 (24)	1 (1)
Constipation	24 (21)	1 (1)
Thrombocytopenia	24 (21)	14 (12)
Arthralgia	21 (18)	1 (1)
Vomiting	21 (18)	2 (2)
Peripheral edema	18 (16)	0
Hyperglycemia	17 (15)	10 (9)

Number of Patients (%) ^b	Total
Any serious adverse event (SAE)	52 (45)
Febrile neutropenia	7 (6)
Pneumonia	5 (4)
Upper respiratory tract infection	4 (3)
Immune thrombocytopenia	3 (3)
Tumor lysis syndrome	3 (3)
Diarrhea	2 (2)
Fluid overload	2 (2)
Hyperglycemia	2 (2)
Prostate cancer	2 (2)
Pyrexia	2 (2)

^a Listed are adverse events that were reported in ≥15% irrespective of cause. Pre-existing grade 1 or 2 laboratory abnormalities are not reported, unless the grade increased.

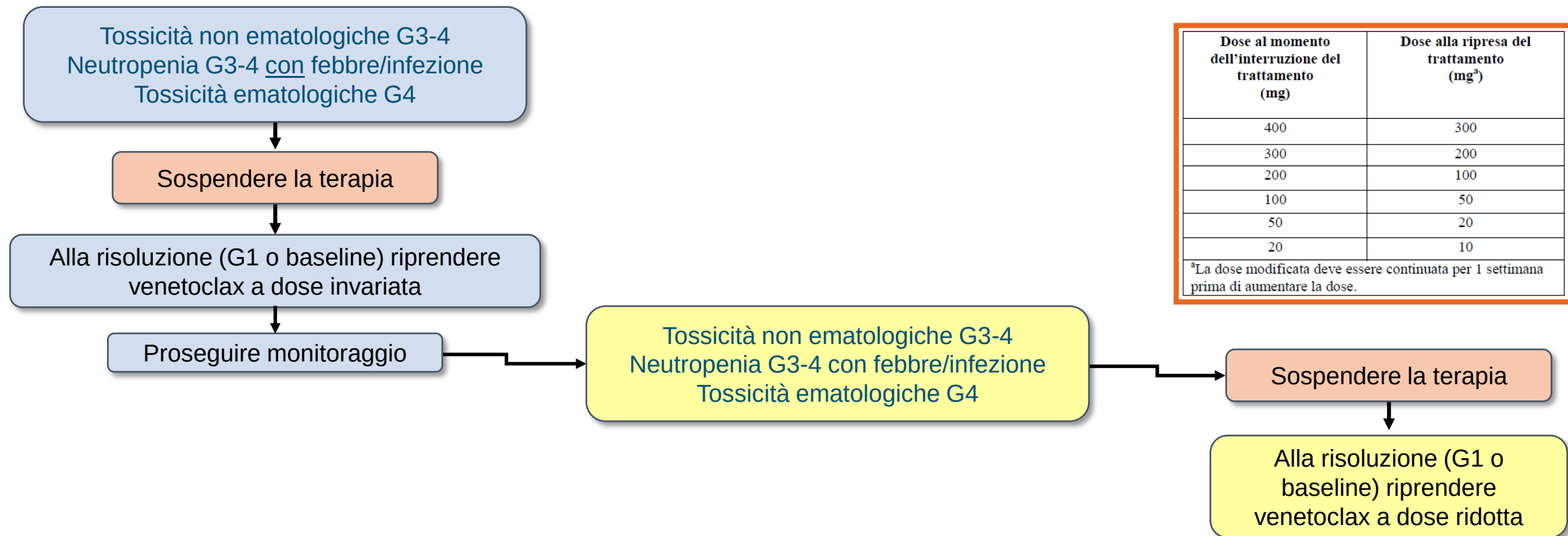
^b Serious adverse events (SAEs) occurring in at least 2 patients; excludes SAEs related to disease progression in 2 patients.
AE, adverse event; SAE, serious adverse event; TLS, tumor lysis syndrome

	Neutropenia	Neutropenia G≥3	Febrile neutropenia	Febrile neutropenia G≥3
Venetoclax in del(17) (n=158)	42%	40%		3%
Venetoclax + rituximab (n=194)	58%		4%	
Venetoclax + obinutuzumab (n=32)	66%	53%		13%
Venetoclax in CLL R/R to >1 BCRi (n=28)	57%	43%		

La neutropenia G3-4 sembra avere modesta rilevanza clinica e non è una controindicazione al trattamento con venetoclax

Venetoclax: gestione delle tossicità

Monitoraggio valori di emocromo durante tutto il periodo di trattamento.



Possibili riduzioni maggiori di dose a discrezione del medico.

In caso di necessità di riduzioni a dosi <100 mg per più di 2 settimane valutare l'interruzione della terapia

Conclusioni

Nuovi farmaci biologici per la terapia della CLL nella pratica clinica

- **Profilo rischio/beneficio in generale molto favorevole**
- **Conoscenza delle comorbidità del paziente e del profilo di tossicità dei farmaci può essere utile nella scelta del trattamento più adeguato**
- **Tossicità nuove: importanza della comunicazione con il paziente (e con i *caregivers*) e dell'adeguato monitoraggio/management per garantire l'efficacia del trattamento**