

LLC : une pilule, une petite granule...!

Par Geneviève Desaulniers

Journée scientifique en oncologie

Rimouski

23 octobre 2015

Potentiel conflit d'intérêt

- Rien à déclarer

Abréviations

- LLC : leucémie lymphoïde chronique
- Tx : traitement
- IgHV : immunoglobulin heavy chain variable
- FSC : formule sanguine complète
- Chx : chirurgie
- CTCAE : Common terminology Criteria for Adverse Events
- PSN : produit de santé naturel
- MVL : médicament de vente libre

Objectifs

- Réviser les particularités des nouvelles thérapies
 - Ibrutinib
 - Idelalisib
 - Obinutuzumab
- Connaître les effets indésirables associées aux nouveaux traitements en LLC
- Prendre en charge les effets indésirables associés aux nouveaux traitements en LLC
- Discuter de quelques cas clinique

Incidence de la LLC

- Leucémie la plus commune dans les pays occidentaux
- Âge médian 72 ans
- Homme : Femme = 2:1
- Au Canada
 - 2 088 personnes ont reçu un diagnostic de LLC (6,3 cas/100 000)
- Au Québec
 - 430 personnes ont reçu un diagnostic de LLC (5,6 cas/100 000)

Signes et symptômes

- 25 % des patients asymptomatiques au dx
 - Ganglions volumineux
 - Splénomégalie
 - Infections
 - Saignements

Stade de la maladie et pronostic

- Survie médiane suite au diagnostic
 - 18 mois à > 10 ans... améliorée avec nouveaux tx
- Marqueurs de mauvais pronostic
 - Délétion 17p ou mutation gène p53
 - Délétion 11q
 - IgHV non muté

Indications de traiter

- Maladie symptomatique
 - Symptômes B
 - Cytopénies
 - Complications 2^e lymphadénopathie
 - Splénomégalie/hépatomégalie
 - Lymphocytes x 2 en < 6 mois (si > 30 000/ μ L)
 - Anémie auto-immune et/ou thrombocytopénie qui ne répond pas aux traitements standards

Algorithme de traitement

- Stade précoce ou maladie stable
 - « Watch and wait »
- Stade avancé ou maladie active (III/IV)
 - Traitement selon les comorbidités
 - « Fit » ou « non-fit »

« Fit » ou «non-fit » voilà la question!

- ECOG
- CIRS scale (Cumulative Illness Rating Scale)
 - « Fit » : CIRS score < 6 et Clcr > 70 ml/min
 - « Non-fit » : CIRS score > 6 et Clcr < 70 ml/min

CIRS scale

CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE					
	Scores				
System	0	1	2	3	4
Cardiac					
Vascular (aneurysms, HTN, cholesterol, atherosclerotic peripheral disease)					
Hematological					
Respiratory If smoking: - up to 20 pack years – 1 - 21-40 pack years – 2 - >40 pack years - 3					
Ophthalmological					
Upper gastrointestinal (stomach, esophagus, SB, pancreatic tree, not DM)					
Lower gastrointestinal (LB, hernias)					
Hepatic and pancreatic					
Renal					
Genitourinary					
Musculoskeletal and skin					
Neurological					
Endocrine, metabolic, breast For obesity: - BMI ≥ 30 – 1 - BMI ≥ 30 + medication or moderate disability – 2 - BMI ≥ 45 – 3 For menopause – if symptomatic or with hormone therapy - 1					
Psychiatric					
Total CIRS score					

LLC : options de traitements

Patients Sx 1 ^{ère} ligne de tx	Délétion 17p	Patients réfractaires
Patients jeunes « fit » • R-FC Patients âgés ou « non-fit » • R-Bendamustine • Obinutuzumab + CLB • Ofatumumab* + CLB • R-CLB • Ibrutinib*	• Ibrutinib • Alemtuzumab • Greffe	• Ibrutinib • R-Idelalisib (ok si del.17p) • Greffe • Etc.

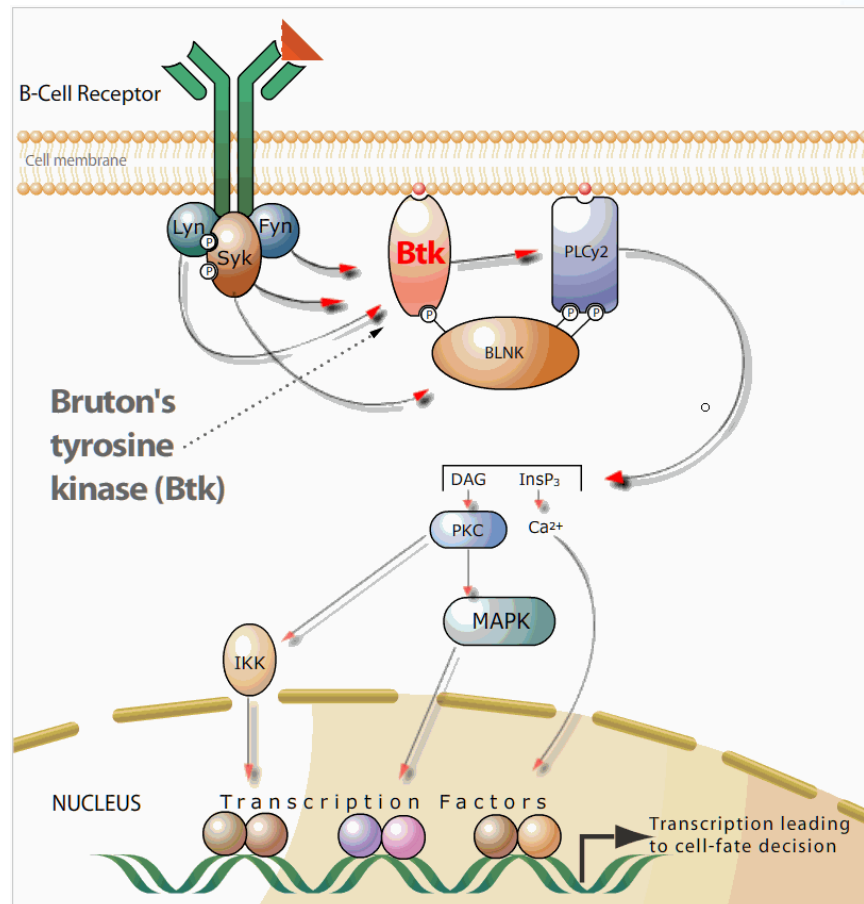
*USA

R-FC: Rituxan-Fludarabine+Cyclophosphamide; CLB : Chlorambucil

Ibrutinib (Imbruvica®)

A series of horizontal lines in teal and light blue colors, some solid and some dashed, extending across the width of the slide below the title.

Ibrutinib (Imbruvica®)



Ibrutinib - indications

- Monographie canadienne
 - LLC avec délétion 17p – 1^{ère} ligne de tx
 - LLC – 2^e ligne de tx (incluant les délétions 17p)
 - AC-C : Lymphome du manteau récidivant ou réfractaire (2015-07-30)
- INESSS
 - LLC – 1^{ère} ligne avec délétion 17p
 - LLC – 2^e ligne de tx (non admissible FC – « non-fit »)

Ibrutinib - posologie

- LLC: 420 mg PO DIE
- Manteau : 560 mg PO DIE
 - Capsule de 140 mg
 - Prise avec ou sans nourriture*

Ibrutinib - IH/IR

- IH

- AST/ALT 3x N : exclus des études
- Child-Pugh A : ↓ 140 mg PO DIE + suivi toxicités
- Child-Pugh B/C : CI

- IR

- Clcr > 30 ml/min : pas d'ajustement
- Clcr < 30 ml/min : pas de données

Cas clinique # 1

- Monsieur M.G., ♂ 75 ans
 - LLC avec délétion 17 q symptomatique
 - Tx 1^{ère} ligne : ibrutinib 420 mg PO DIE x 3 sem.
 - ATCD
 - HTA, goutte, RGO
 - Allergie à la pénicilline
 - Rx
 - Altace, Zylprim, Pantoloc
 - MVL : ∅
 - PSN : Graine de lin x 2 semaines
 - Dx : Sinusite → Biaxin 500 mg PO DIE x 10 jours

**Quelle(s)
sont vos
intervention(s)
???**

Ibrutinib - interactions médicamenteuses

- Substrat CYP 3A4
 - Éviter les inhibiteurs/inducteurs forts CYP3A4
 - Suspendre ibrutinib
 - Inhibiteurs modérés du 3A4
 - Réduire la dose à 140 mg DIE
- Int mx avec BCRP et P-gp
- Éviter
 - Warfarine
 - Huile de poisson, graine de lin et vitamine E

Suite du cas clinique

- Lors du suivi médical (1 mois post début du tx)
 - Bonne tolérance générale
 - Légère fatigue
 - Patient très inquiet ...
 - GB : $35 \rightarrow 55 \times 10^9/L$
 - Légère ↓ adénopathies

Vos interventions?
Qu'est-ce que vous répondez
au patient?

Ibrutinib

- Effets indésirables
 - **Lymphocytose transitoire**
 - Leucostase
 - Cytopénies/Infections
 - Diarrhée
 - Saignements
 - Fatigue/étourdissements
 - Arthralgie/Myalgie
 - Rash
 - FA

Ibrutinib - Lymphocytose

- Fréquente +++ (70%)
 - Migration des lymphocytes en périphérie
 - Corrélation avec ↓ lymphadénopathie
- Délai médian d'apparition : 1,1 sem.
- Délai médian de résolution : 14 sem.
- À retenir :
 - Ne signifie pas une rechute ou une résistance au traitement!!!
 - Poursuivre le traitement
 - Interrompre si leucostase ($> 400\ 000/\mu\text{L}$)
 - Effet pharmacodynamique de la molécule

Ibrutinib - Cytopénies/infections

- Cytopénies (grades 3/4)
 - Neutropénie 14%
 - Thrombocytopénie 7%
 - Anémie 5%
- Infections
 - 64% (grade ≥ 3 : 21% et 2% mortelles)
 - Neutropénie associée le plus souvent...
- Monitoring FSC
 - Monographie : q 1 mois
 - Avis d'expert : q 1 sem. X 1 mois puis q 1 mois

Ibrutinib - Saignements

- Incidence : 50% (grade ≥ 3 : 3%)
- Réversible à l'arrêt du tx
 - 168h – durée agrégation plaquettaire
- Attention si prise d'anticoagulants ou ASA
 - Lien avec l'agrégation plaquettaire
 - Antagonistes vitamine K : exclus des études
 - Les autres A/C... : prudence
- Suspendre 3-7 jours avant et après une chx

Ibrutinib - diarrhée

- Incidence : 51% (grade ≥ 3 : 4%)
- Surtout chez patients âgées
- Transitoire
 - Dans les premiers mois de tx et résolution avec le temps
- Traitement
 - Hydratation
 - Imodium (attention aux diarrhées infectieuses vu le risque de cytopénie/infection)

Ibrutinib - Autres

- Fatigue et étourdissements
 - Mise en garde de la monographie
- Rash
 - Incidence : 24 % (grade ≥ 3 : 3%)
 - Accompagné de prurit +++
 - Survient tôt dans le tx (réversible après 1 sem. d'arrêt)
 - Tx : corticostéroïdes
- FA
 - Incidence 5% (grade $3/4$: 3%)
 - Surtout si autres facteurs de risque

Prise en charge - effet indésirable

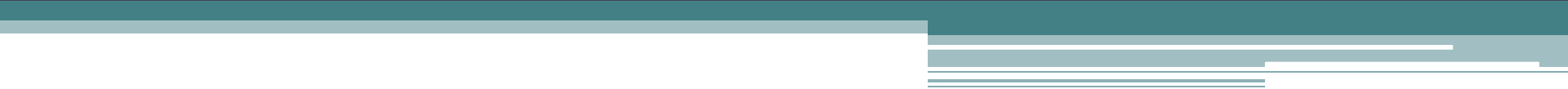
- Suspendre le tx si
 - EI non hématologique $\geq$ grade 3
 - Neutropénie $\geq$ grade 3 +/- fièvre/infection
 - EI hématologique grade 4

Survenue des effets toxiques	Ajustement posologique chez les patients atteints de LLC après rétablissement	Ajustement posologique chez les patients atteints de LCM après rétablissement
Première fois	Reprendre le traitement à 420 mg par jour	Reprendre le traitement à 560 mg par jour
Deuxième fois	Reprendre le traitement à 280 mg par jour	Reprendre le traitement à 420 mg par jour
Troisième fois	Reprendre le traitement à 140 mg par jour	Reprendre le traitement à 280 mg par jour
Quatrième fois	Cesser le traitement par IMBRUVICA®	Cesser le traitement par IMBRUVICA®

Ibrutinib - suivi

- Mensuel
 - FSC*
- Périodiquement
 - Fonction rénale
 - Fonction hépatique
 - État de coagulation
 - ECG (si facteurs de risque)
- Sx : FA, infection et fièvre

Idelalisib (Zydelig®)

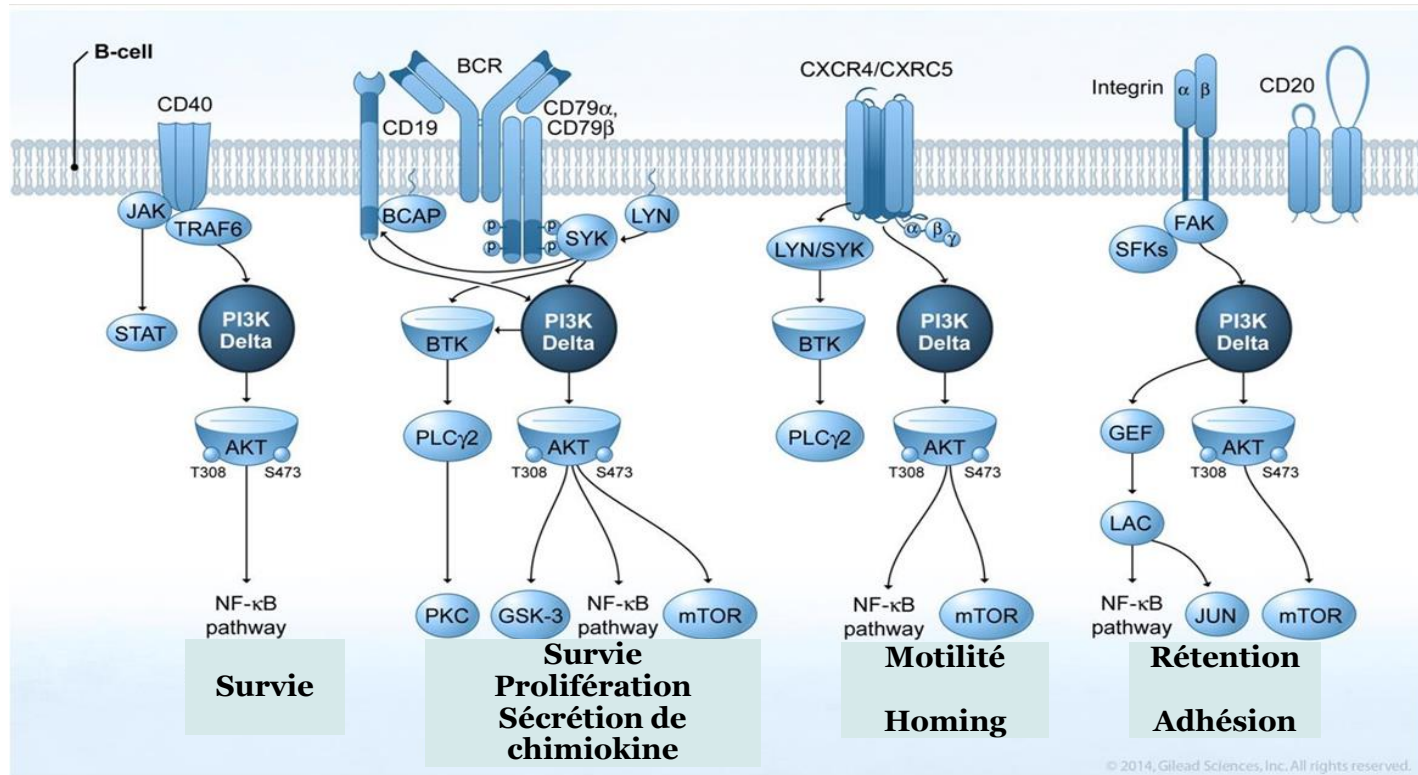
A series of horizontal lines in teal and light blue colors, some solid and some dashed, extending across the width of the slide below the title.

Idelalisib (Zydelig®)



- Monographie canadienne
 - LLC récidivante – combiné au rituximab
 - AC-C : Lymphome folliculaire récidivant (3^e ligne et plus) – monothérapie
- INESSS : soumission reportée (octobre 2015)
 - Patient d'exception + programme de la cie
- Mécanisme d'action
 - Inhibiteur sélectif de la kinase PI3K δ

Voies utilisant la signalisation de PI3K δ

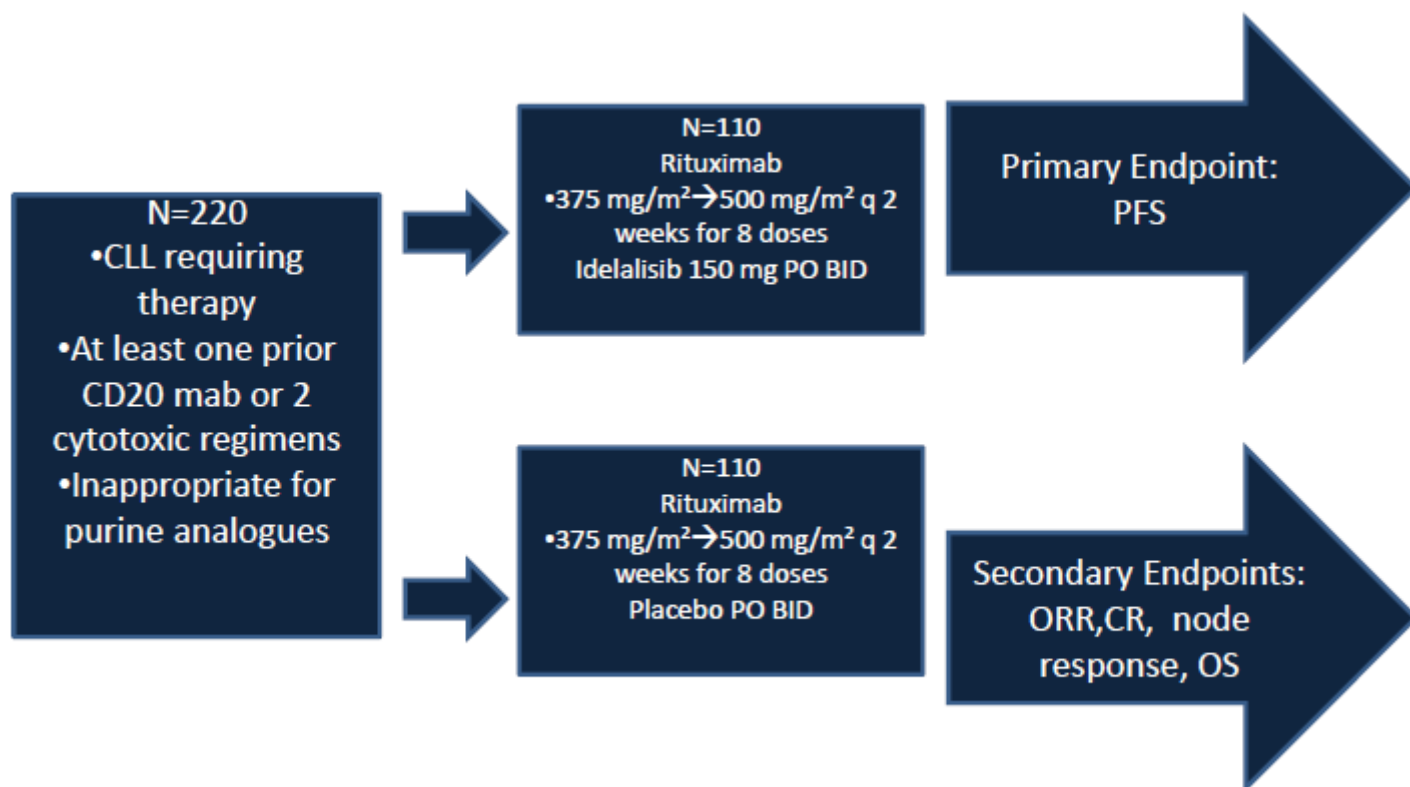


- AKT est la principale cible en aval de PI3K δ .
- Après sa phosphorylation, AKT est activé et, à son tour, il phosphoryle d'autres substrats en aval, incluant mTOR.

- AKT = sérine/thréonine kinase (aussi connu comme protéine kinase B)
- BCR = récepteur de cellules B
- BTK = tyrosine kinase de Bruton
- CXCR = récepteur de chimiokine
- FAK = kinase d'adhésion focale
- JAK = Janus kinase
- LYN = Lyn tyrosine kinase
- mTOR = cible de la rapamycine chez les mammifères
- NF = facteur nucléaire
- PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase
- SFKs = kinases de la famille Src
- STAT = voie de transduction du signal et activateur de la transcription
- SYK = tyrosine kinase de la rate
- TRAF = facteur associé au facteur de nécrose tumorale (TNF)



Idelalisib plus rituximab



Idelalisib - posologie

- Posologie : 150 mg PO BID
 - Comprimés: 100 mg et 150 mg
 - Prise avec ou sans nourriture
- Associé au Rituximab 375 mg/m² (suivi de 500 mg/m²) x total de 8 cycles

Idelalisib - IH/IR

- IH
 - Pas de donnée
- IR
 - Pas d'impact

Idelalisib - interactions médicamenteuses

- Substrat majeur du CYP3A4
- Puissant inhibiteur du CYP3A4
 - Attention aux substrats à index thérapeutique étroit
- Possible induction CYP3A4 (in vitro)
 - ↓ [] de C.O.
- Interactions médicamenteuses
 - Inducteurs puissants du CYP3A4 : à éviter
 - Inhibiteurs puissants CYP3A4 : surveiller toxicités

Cas clinique # 2

- Monsieur L.G., ♂ 71 ans
 - LLC réfractaire traitée avec idelalisib x 6 mois
 - Consultation à l'urgence
 - Diarrhée 5-6 selles/jour (> normale) x 1 sem.
 - R/O infection
 - Épisode de diarrhées en début de tx (résolu)
 - Prend lopéramide PRN : +/- efficace

Vos interventions?

Idelalisib - effets indésirables

- Les plus fréquents
 - Pyrexie
 - Fatigue
 - No
 - Frissons
 - **Diarrhée**
 - Cytopénie
 - Neutropénie, thrombocytopénie, anémie
 - ↑ AST/ALT

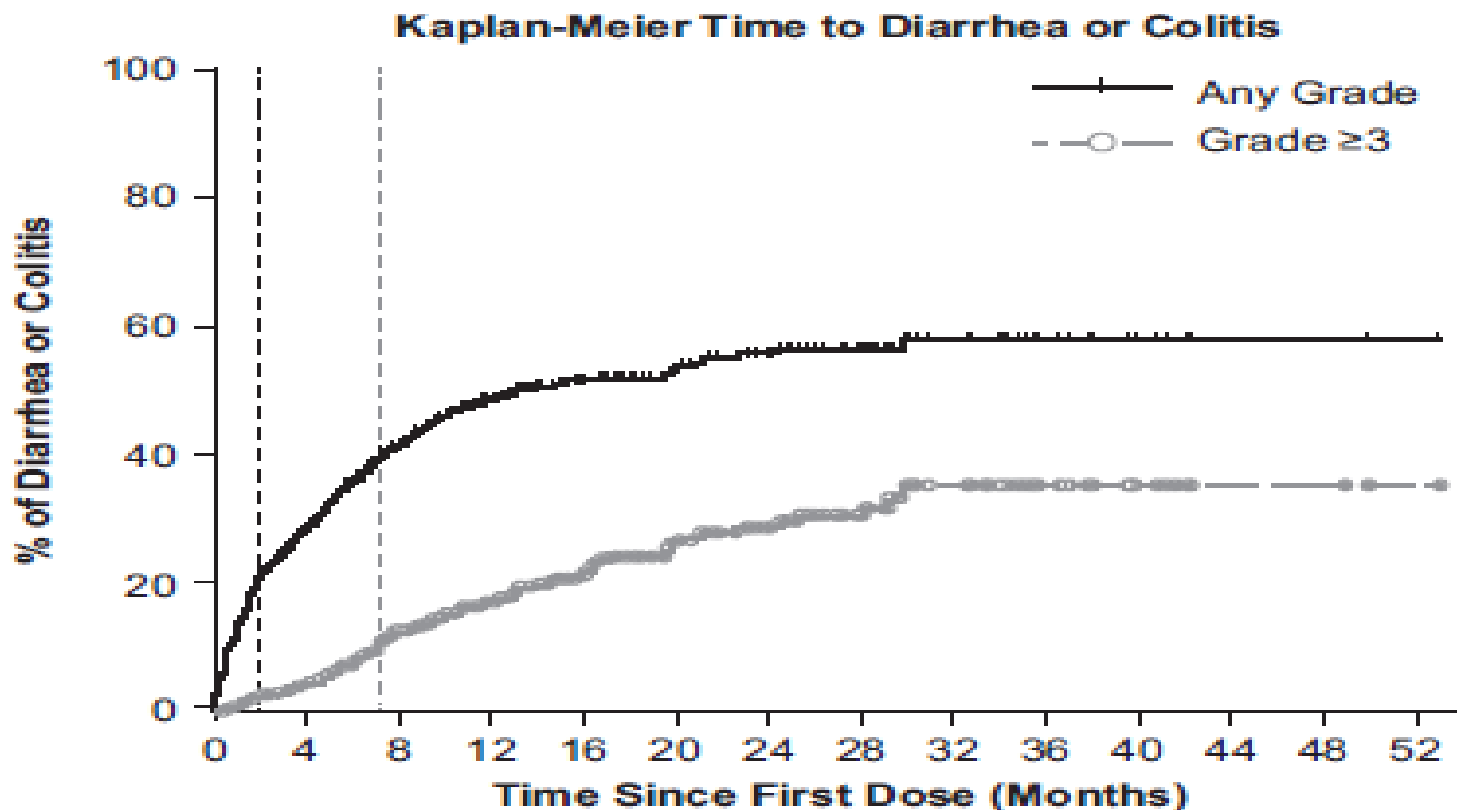
Idelalisib

- “U.S. Black Box Warning”
 - Diarrhée sévère/Colite
 - Hépatotoxicité
 - Perforations intestinales
 - Pneumonites

Idelalilib - diarrhée/colite

- CI si maladie intestinale inflammatoire évolutive
- Sx : diarrhée liquide et sans crampe
- Incidence : 21% (grade ≥ 3 : 5%)
- 2 types
 - « Early onset » : médiane 1,5 mois (légère-moderée)
 - Auto-résolutif
 - Répond aux agents anti-motilité
 - « Late onset » : médiane 7,1 mois (grades 3-4)
 - Plus sévère que les « early »
 - Ne répond pas aux agents anti-motilité ou abx

Idelalisib - diarrhée/colite



N at Risk (Events)

Leukemia & Lymphoma. may 2015

Idelalisib - évaluation de la diarrhée

Table II. Evaluation and diagnostic testing recommendations for idelalisib-treated patients presenting with diarrhea (any grade).

History and physical examination	Laboratory testing
• Physical examination including assessment of patient for fever, dizziness, abdominal pain/cramping and weakness (i.e. rule out risk for sepsis, bowel obstruction, dehydration) • History of onset and duration of diarrhea • Travel history • Description of number of stools and stool composition (e.g. watery, bloody, nocturnal) • Medication profile to identify diarrheogenic agents • Dietary profile to identify diarrheogenic foods	• Stool work-up • Occult blood determination • Culture for enteric pathogens (<i>Salmonella</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Campylobacter</i>, infectious colitis) • <i>Clostridium difficile</i> • CBC, electrolytes and BUN/Cr • Consider colonoscopy in selected cases

BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; Cr, creatinine.

Idelalilib - diarrhée/colite

- Selon les grades du CTCAE
 - Grade 1
 - Poursuivre tx + Imodium
 - Grade 2
 - Suspendre idelalisib ad grade 1
 - Suivi q 1 sem.
 - « Late onset » grade 2 ou absence de réponse au lopéramide après 24h
 - Traiter comme un grade ≥ 3

Idelalisib - Algorithme de traitement de la diarrhée grade 1-2

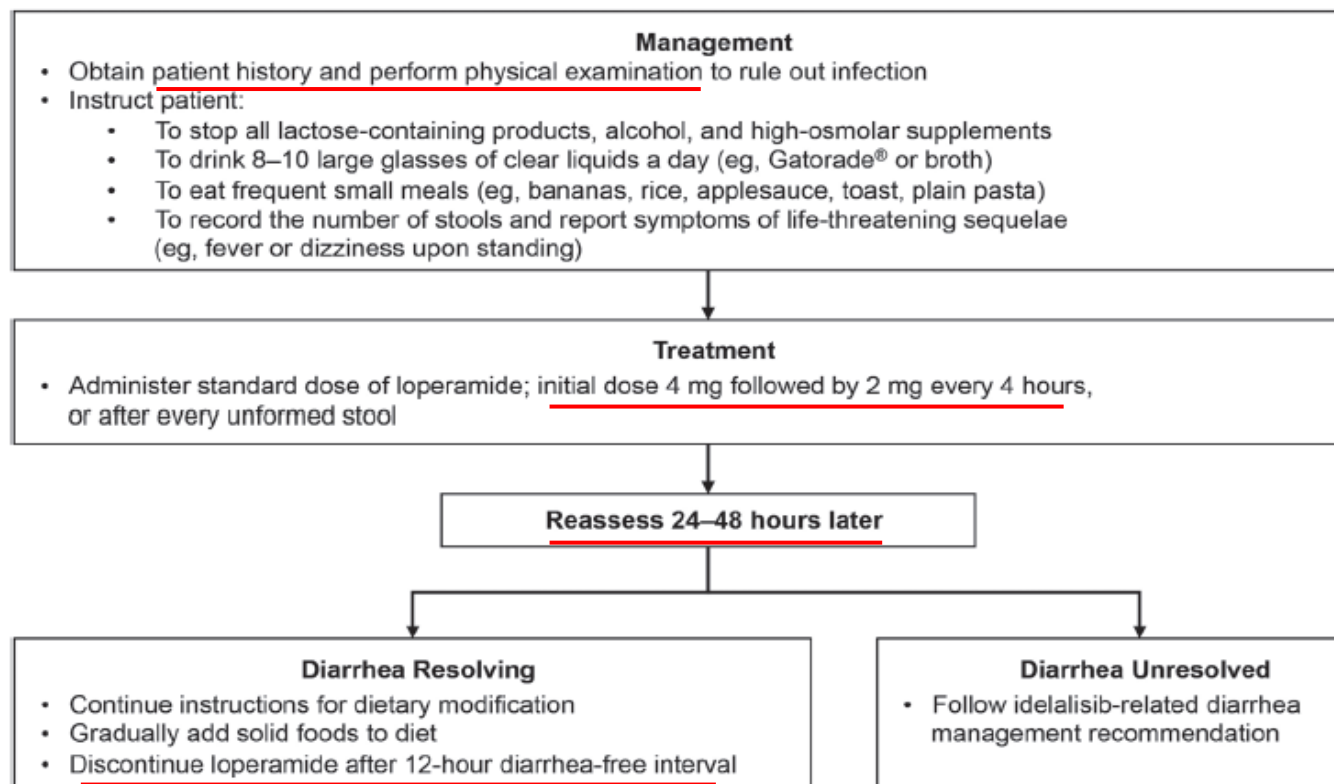


Figure 3. Management algorithm for grade 1-2 uncomplicated diarrhea. (Adapted in part with permission from reference [16].).

Idelalilib - diarrhée/colite

- Selon les grades du CTCAE
 - Grade 3 ou 4
 - Suspendre idelalisib + ajout d'un anti-inflammatoire
 - Hydratation et électrolytes IV
 - Corticostéroïdes (ex : budésonide ou prednisone) ou sulfasalazine
 - Prednisone 1 mg/kg – sevrer lorsque grade ≤ 1
 - Suivi q 1 sem.
 - Reprendre à 100 mg PO BID
- Tout type de diarrhée devrait être évalué!!!

Idelalisib - Algorithme de traitement de la diarrhée grade 3 et 4

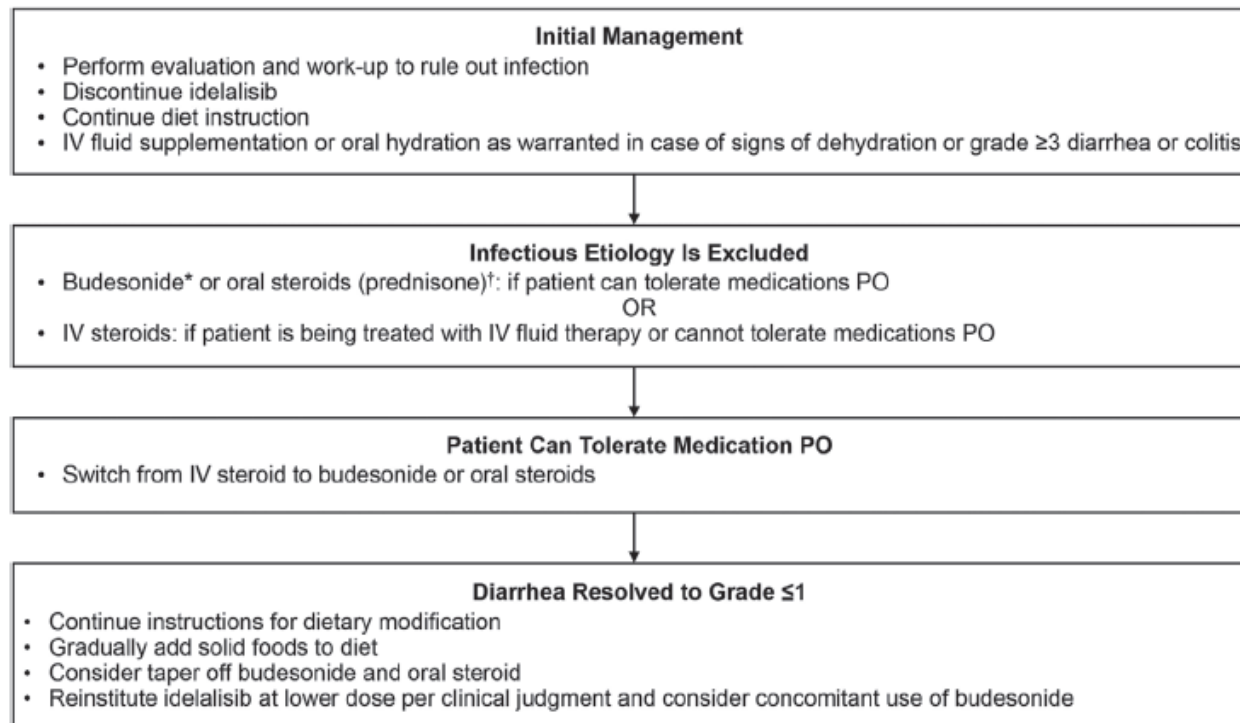


Figure 4. Management algorithm for unresolved grade 2 and grade 3/4 diarrhea. IV, intravenous; PO, per os. *Recommended dosage: three 3 mg capsules PO once daily (9 mg total) [23]. [†]Based on panel members' experience in clinical trials, prednisolone 1 mg/kg has been used with tapering off once diarrhea returns to grade 1.

Idelalisib - recommandations de diète en cas de diarrhée aiguë

Table III. Diet modification recommendations for patients with idelalisib treatment-emergent diarrhea [21,22].

Diet modifications

- Drink plenty of fluids, 8-12 glasses a day of oral-rehydration drinks (e.g. Gatorade[®], Powerade[®], Pedialyte[®]), other clear liquids or clear broth to replace lost fluids and minerals
- Eat 5-6 small meals each day
- Eat low-fat, high-protein foods such as lean meat and eggs
- Try BRAT (bananas, rice, apple sauce, toast) diet to help lessen the number of bowel movements
- Try crackers, gelatin, noodles or oatmeal
- Eat cooked instead of raw vegetables, and remove skins from fruits before eating
- Avoid fried, fatty, greasy or spicy foods
- Avoid milk (if it makes the diarrhea worse), milk products (including ice cream) and acidic drinks (e.g. tomato juice, citrus juices, fizzy soft drinks)
- Avoid foods that cause gas (e.g. broccoli and cabbage) and high-fiber foods
- Avoid caffeine, alcohol and herbal supplements (some may cause diarrhea)

Idelalisib - hépatotoxicité

- Incidence : 25-35% (cas de décès rapportés)
- Asymptomatique
- Délai : 12 premières semaines
- Réversible 3-4 sem. suivant l'arrêt
- « Rechallenge » possible à dose diminuée
- Éviter autres mx hépatotoxiques

Idelalisib - hépatotoxicité

- Grade 2 : $\text{AST/ALT} > 3-5 \times \text{N}$
 - Poursuivre tx
 - Suivi q 1 sem. Ad $\text{AST/ALT} \leq 1 \times \text{N}$
- Grade 3 : $\text{AST/ALT} > 5-20 \times \text{N}$
 - Suspendre tx
 - Suivi q 1 sem. Ad $\text{AST/ALT} \leq 1 \times \text{N}$
 - Reprendre à 100 mg BID
- Grade 4 : $\text{AST/ALT} > 20 \times \text{N}$
 - Idem à grade 3 ou cesser définitivement ($\neq$ réf.)
- Si récurrence : cesser définitivement

Idelalisib - pneumonite

- Incidence 2-4% (décès < 0,5%)
- Délai d'apparition : très variable (qq sem. – 1 an)
- Prudence :
 - ATCD : MPOC grave, fibrose pulmonaire, etc.
- Investiguer tous symptômes pulmonaires...
- Tx :
 - Suspendre l'idelalisib
 - Investigation – dx différentiel
 - Autres causes infectieuses (incluant *p. jirovecii*)
 - Corticostéroïdes systémiques

Idelalisib - Autres effets indésirables

- Neutropénie*
- Réactions cutanées (TEN rapporté)*
- Hypertriglycéridémie
- Photosensibilité
- Anaphylaxie*

* « additional warnings/precautions US »

Événement	Grade 1 ou 2	Grade 3	Grade 4
Fonction gastro-intestinale			
Diarrhée/colite	Pour un événement de grade 1, donner un antidiarrhéique (p. ex. lopéramide) et maintenir la dose de ZYDELIG. Pour un événement de grade 2, arrêter ZYDELIG et surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade ≤ 1 .	Arrêter ZYDELIG. Envisager l'ajout d'un anti-inflammatoire (p. ex. sulfasalazine, budésonide). Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.	
Fonction hématologique			
Neutropénie	Maintenir la dose de ZYDELIG.	Maintenir la dose de ZYDELIG. Surveiller la numération absolue de neutrophiles (NAN) au moins toutes les semaines.	Interrompre ZYDELIG. Surveiller la NAN au moins toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit $\geq 0,5$ G/L, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.
Fonction hépatique			
Augmentation du taux d'ALT/AST	Maintenir la dose de ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'à ce que le taux d'ALT/AST soit $\leq 1 \times$ LSN.	Arrêter ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'à ce que le taux d'ALT/AST soit $\leq 1 \times$ LSN, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.	
Système respiratoire			
Pneumonite	Interrompre ZYDELIG et évaluer les signes d'infection : - En cas de suspicion d'étiologie non infectieuse ou d'association avec un traitement par ZYDELIG, arrêter le traitement. - En cas d'étiologie infectieuse avérée, surveiller jusqu'à un retour à la normale, puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.		
Système cutané			
Éruption cutanée	Pour un événement de grade 1, maintenir la dose de ZYDELIG. Pour un événement de grade 2, arrêter ZYDELIG jusqu'au retour à un grade < 1 .	Arrêter ZYDELIG. Surveiller au moins toutes les semaines jusqu'au retour à un grade ≤ 1 , puis reprendre ZYDELIG à 100 mg deux fois par jour.	

abréviations : ALT, alanine aminotransférase; AST, aspartate aminotransférase; LSN, limite supérieure de la normale

Idelalisib - suivi

- FSC
 - Q 2 sem. X 3 mois
 - Q 1 sem. Si NA < $1,0 \times 10^9/L$
- AST/ALT/bilirubine
 - Q 2 sem. 3 premiers mois puis q 1-3 mois ou PRN

Obinutuzumab (Gazyva®)

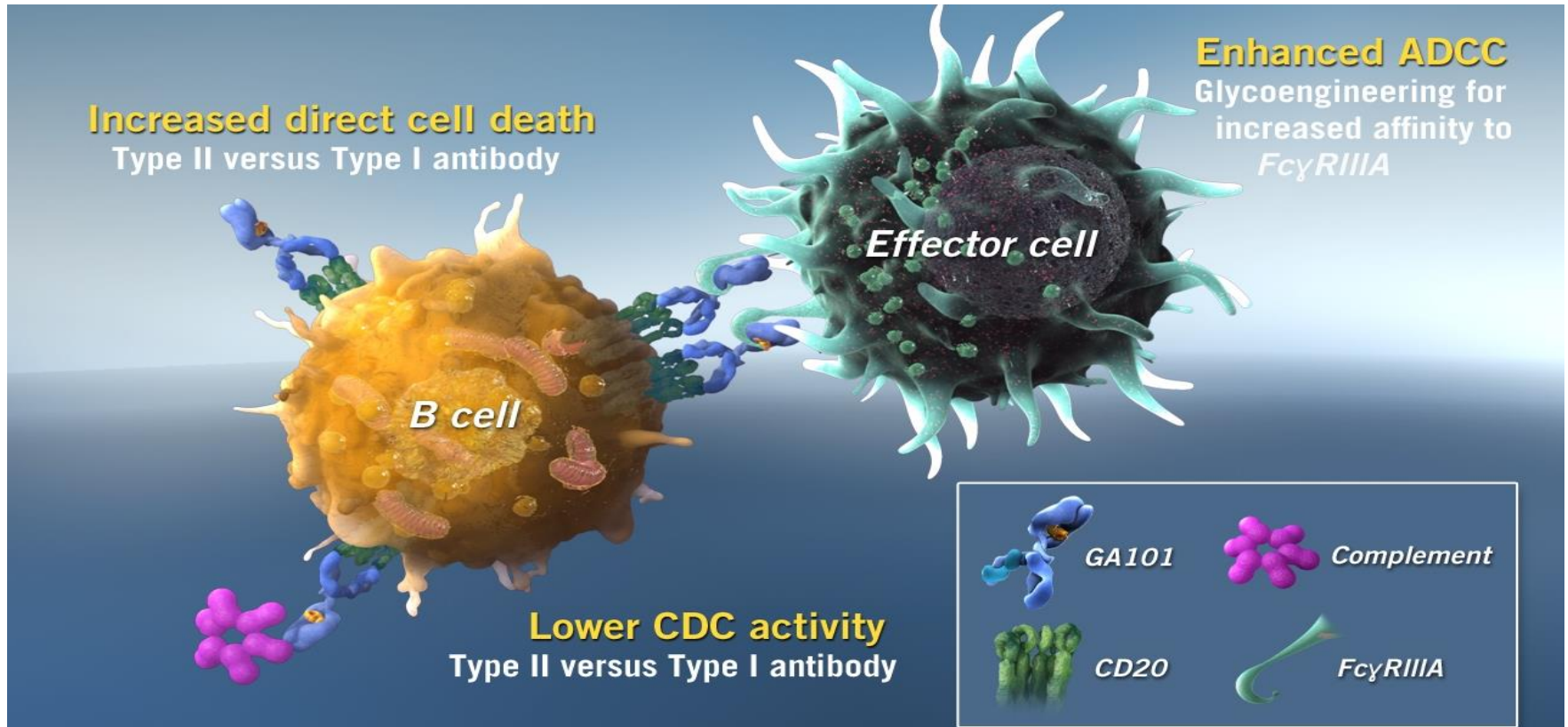
A series of horizontal lines in teal and light blue colors, with varying lengths and thicknesses, extending from the left edge of the slide towards the right, positioned below the title.

Obinutuzumab

- Indications
 - LLC : 1^{ère} ligne – associé chlorambucil
- INESSS
 - LLC : 1^{ère} ligne – associé au chlorambucil
(non admissible au FC)
- Mécanisme d'action
 - Anticorps monoclonal anti-CD-20

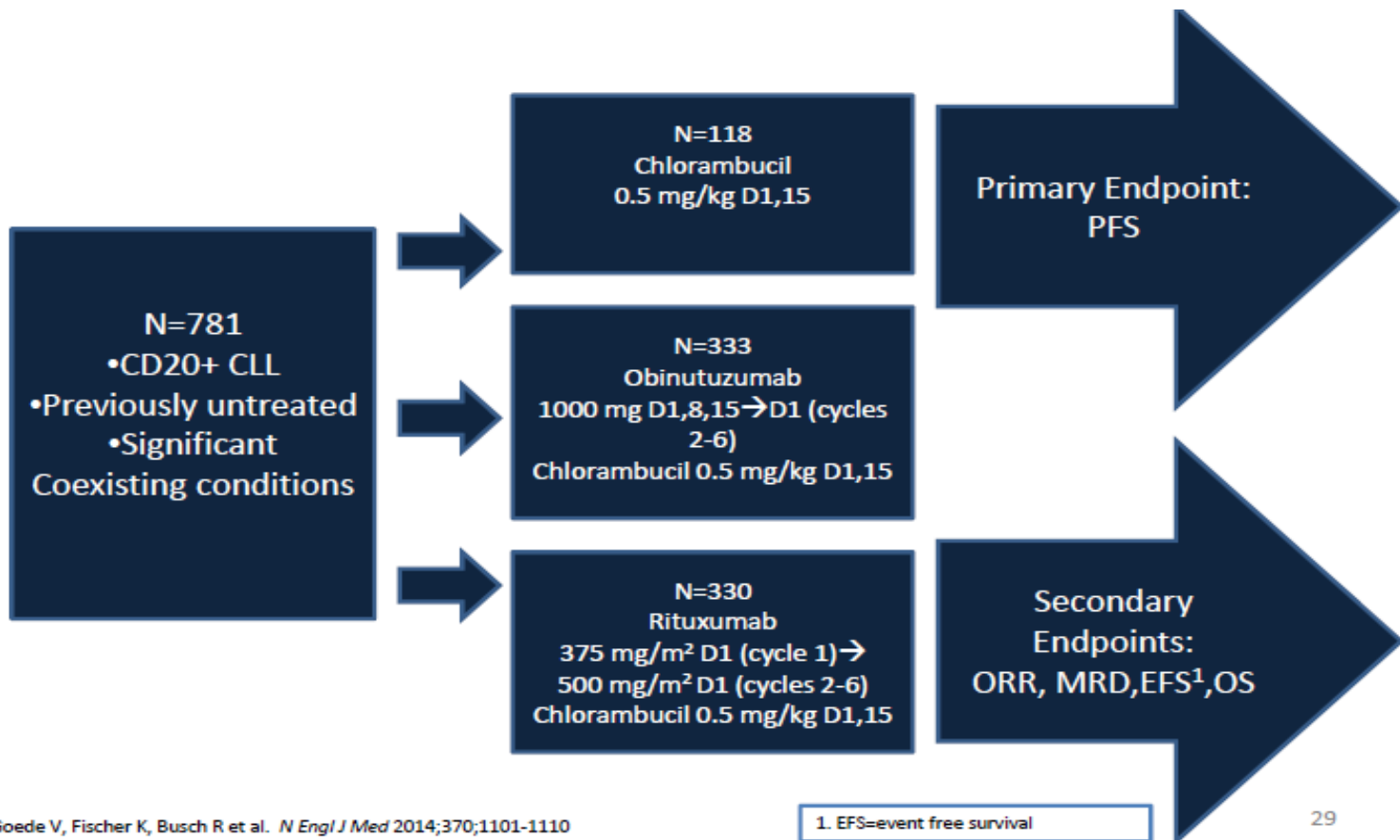


GAZYVA: Mécanisme d'action



Mechanism of Action	Rituxan	GAZYVA
ADCC	+	+++
DCD	+	+++
CDC	+	-

Obinutuzumab plus chlorambucil

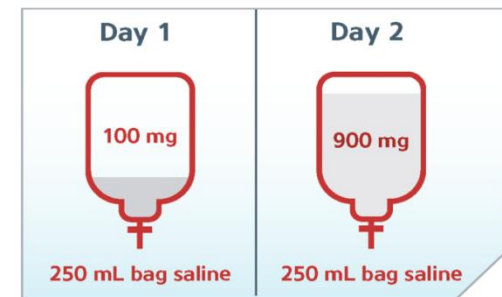


Obinutuzumab - mises en garde

- Réaction liées à la perfusion
- Réactivation du virus de l'hépatite B
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Syndrome de lyse tumorale

Obinutuzumab - réaction liée à la perfusion

- Prévention
 - Diviser la 1^{ère} dose et administrer lentement
 - Prémédication (1h pré tx)
 - Atasol 1000 mg
 - Benadryl
 - Decadron 20 mg
 - Suspendre les anti-HTA (12h pré tx)
 - Prudence si lymphocytes $> 25 \times 10^9/L$



Bibliographie

- Chronic lymphocytic leukemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical practice guidelines. Annals of oncology 22 (supplement 6). 2011
- Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. Leukemia & Lymphoma. may 2015
- Monographie Gazyva. Hoffmann-La Roche. 11 août 2015
- Monographie Imbruvica. Janssen Inc. 24 juillet 2015
- Monographie Zydelig. Gilead Sciences Canada Inc. 25 mars 2015