

# Toxicité cardiaque et vasculaire des thérapies ciblées en hématologie

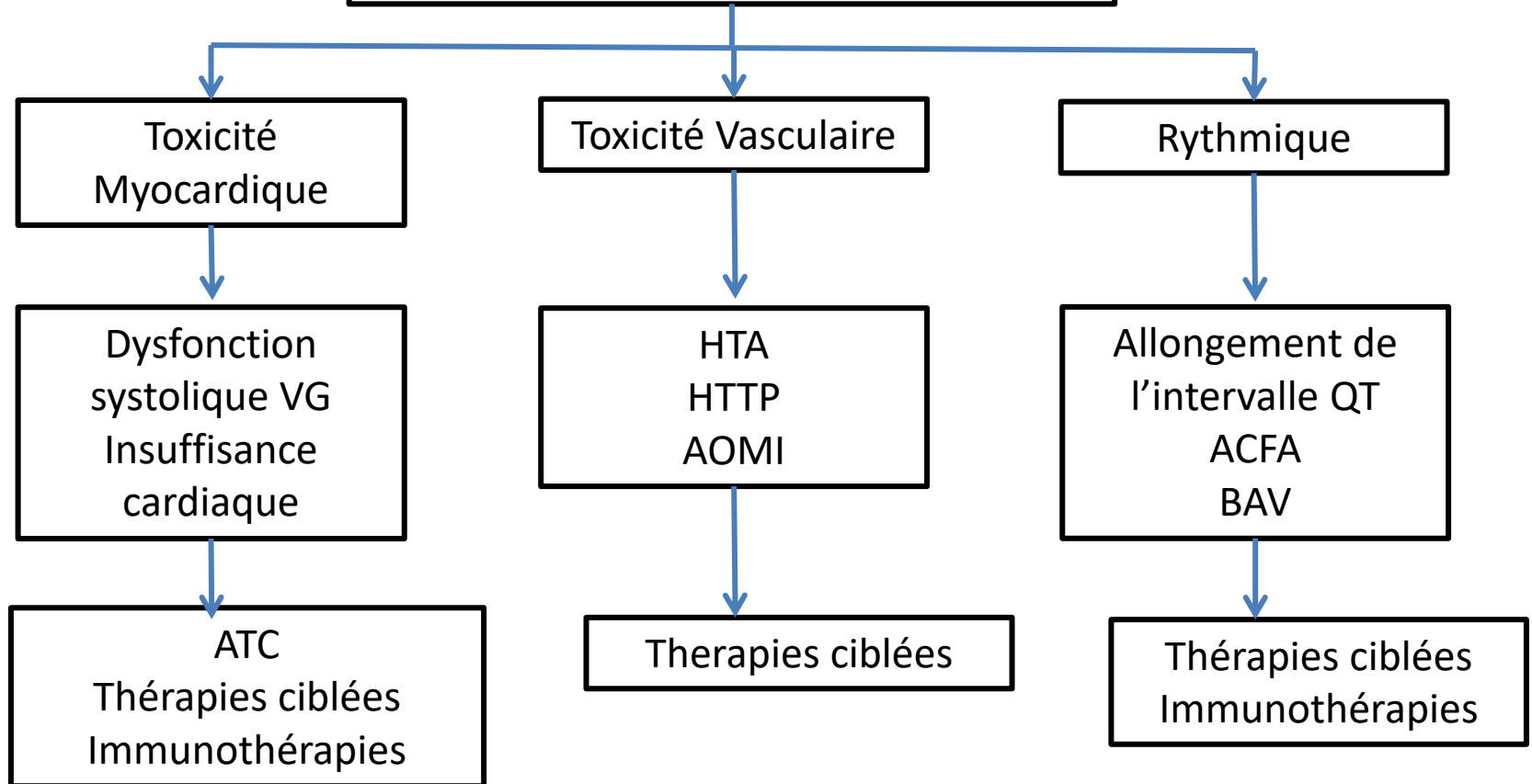
24 Septembre 2020

**Stephane EDERHY / Clement CHARBONNEL**

Unité de cardio-oncologie

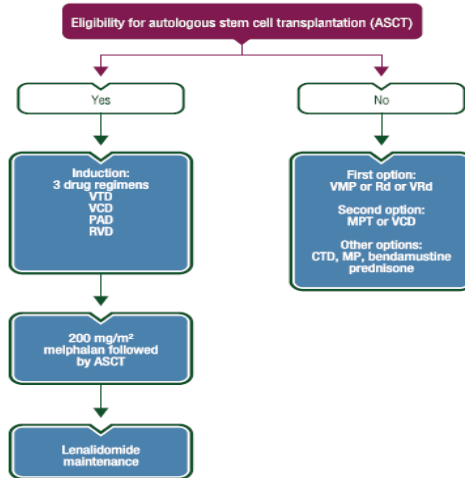
Groupe de recherche clinique en cardio oncologie

# Toxicité cardiaque des thérapies ciblées en Hématologie



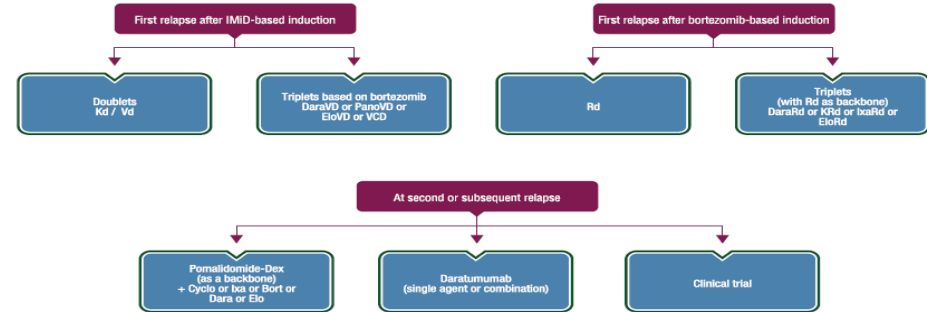
# Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Annals of Oncology



ESMO Clinical Practice Guidelines

Annals of Oncology



**Bortezomib**

**Carfilzomib**

**Autogreffe**

# Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events

## A Systematic Review and Meta-analysis

Outcome	All-Grade Adverse Events					Grade $\geq 3$ Adverse Events				
	No. of Studies	% (95% CI)	P Value	$I^2$	$I^2$ P Value	No. of Studies	% (95% CI)	P Value	$I^2$	$I^2$ P Value
All events	22	18.1 (13.5-23.3)	<.001	87.4	<.001	24	8.2 (5.9-10.7)	<.001	71.6	<.001
Congestive heart failure	17	4.1 (2.3-6.2)	<.001	65.2	<.001	23	2.5 (1.5-3.8)	<.001	49.2	.004
Hypertension	16	12.2 (9.8-14.9)	<.001	54.1	.004	17	4.3 (2.6-6.4)	<.001	60.3	.001
Arrhythmia	13	2.4 (0.4-5.6)	.004	84.4	<.001	17	0.8 (0.3-1.4)	<.001	0	.86
Ischemia	13	1.8 (0.8-3.0)	<.001	38.0	.08	18	0.8 (0.4-1.4)	<.001	0	.78
Cardiac arrest		NA	NA	NA	NA	24	0.0 (0.0-0.1)	>.99	0	.98
Dyspnea	17	23.9 (18.4-29.9)	<.001	88.4	<.001	18	3.2 (2.2-4.3)	<.001	29.5	.11
Edema	12	24.7 (21.0-28.6)	<.001	64.2	.001	12	0.4 (0.1-0.9)	<.001	0	.61

# Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events

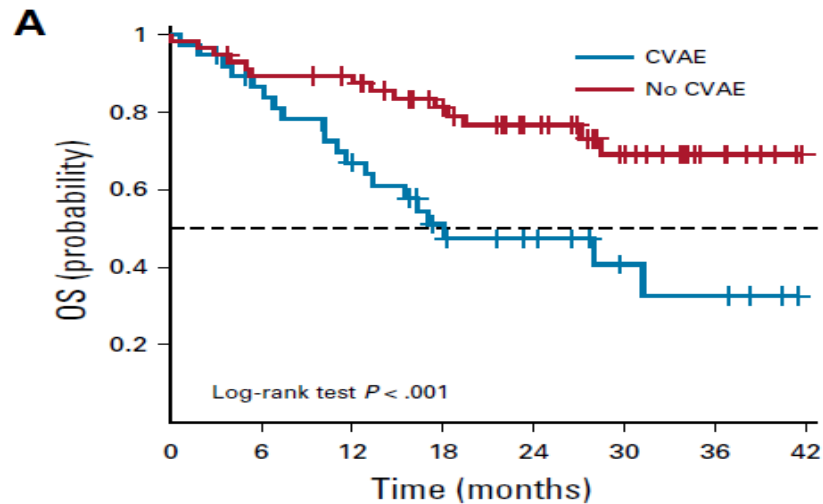
## A Systematic Review and Meta-analysis

Study Characteristic	Estimate, % (95% CI)		P Value
	No	Yes	
Median age >65 years	8.1 (5.4-11.2)	8.5 (5.6-11.9)	.95
Phase 1 trial	9.5 (6.9-12.3)	2.3 (0.1-6.2)	.02 <sup>a</sup>
Randomized trial	7.7 (5.2-10.5)	10.8 (5.8-17.0)	.48
Newly diagnosed MM	8.7 (6.1-11.8)	6.7 (2.9-11.8)	.38
≥3 Prior therapies	8.4 (5.4-12.0)	8.2 (4.6-12.5)	.87
≥6 Months carfilzomib <sup>b</sup>	9.9 (5.7-15.0)	7.1 (4.2-10.7)	.26
Dose ≥45 mg/m <sup>2</sup>	6.4 (3.3-8.6)	11.9 (7.25-17.49)	.02 <sup>a</sup>
30-Minute infusion	6.7 (4.9-8.8)	11.0 (6.4-16.5)	.06
Combination regimen	10.6 (6.6-15.2)	6.5 (4.1-9.2)	.08

# Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma

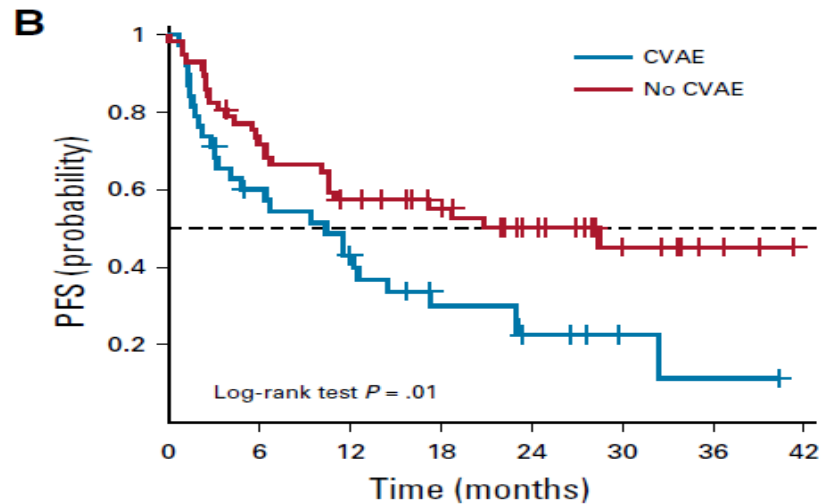
<b>Effect</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Carfilzomib v bortezomib	3.0 (1.1 to 8.4)	.04
Elevated baseline natriuretic peptide levels v normal levels	4.1 (2.1 to 8.1)	< .001
Normal baseline natriuretic peptide levels that became elevated mid-first cycle of treatment v normal levels	9.5 (4.3 to 20.7)	< .001
≤ 1 traditional CV risk factor v ≥ 2	0.5 (0.3 to 0.9)	.02
Time from myeloma diagnosis to enrollment in PROTECT	0.98 (0.6 to 1.5)	.9

# Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma



No. at risk:

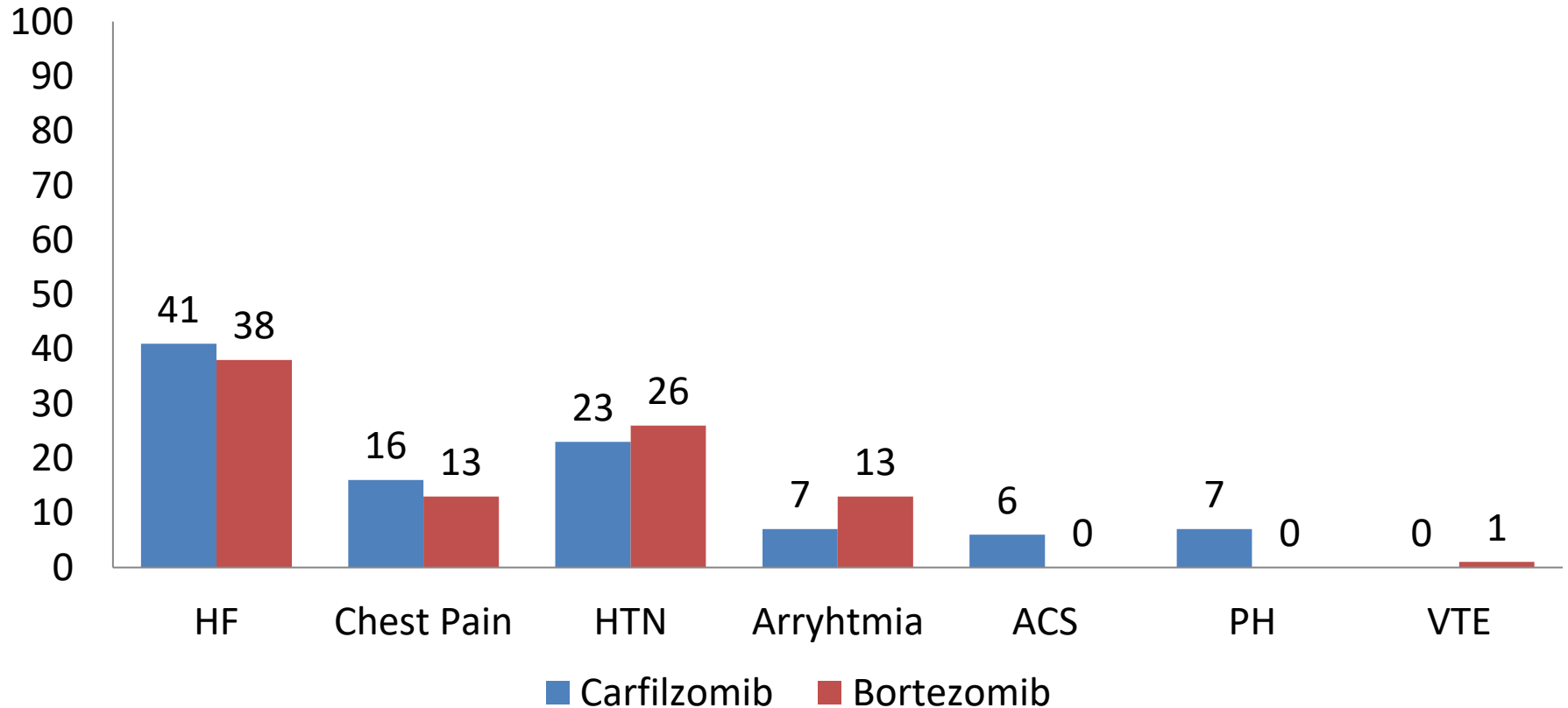
CVAE	38	31	22	14	10	5	4
No CVAE	57	50	47	37	27	16	7



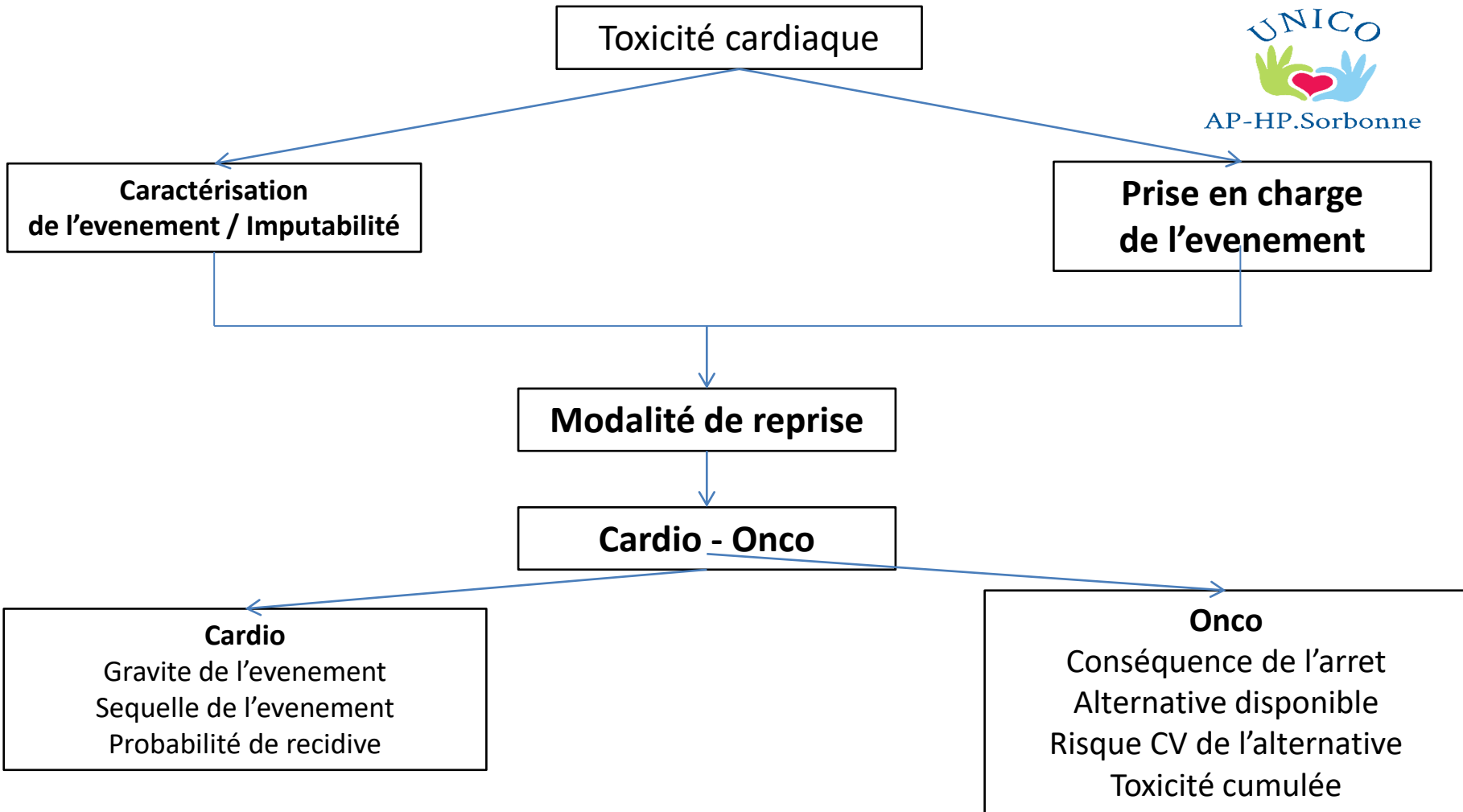
No. at risk:

CVAE	38	21	14	8	5	2	1
No CVAE	57	40	31	25	16	9	4

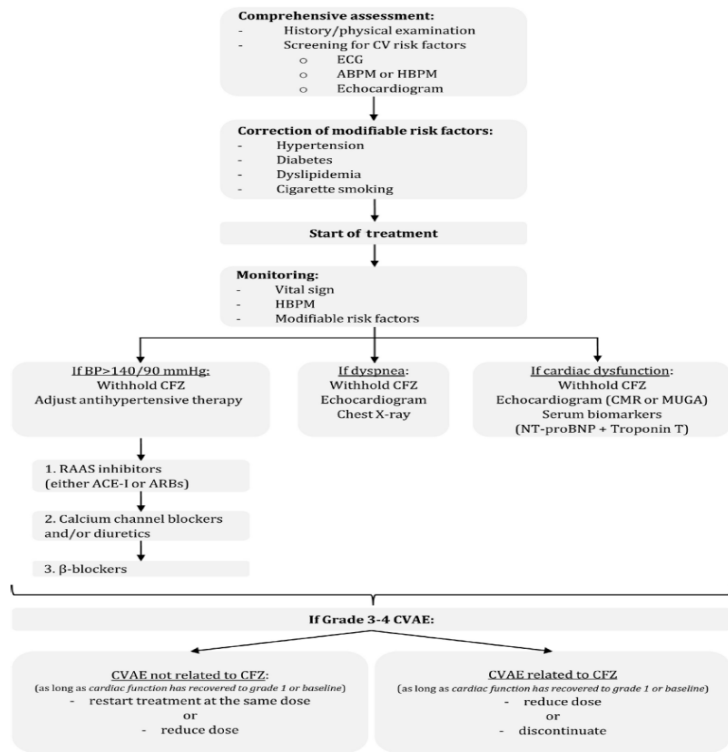
# Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma







# Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension



## Control blood pressure

Before carfilzomib therapy to <140/90 mm Hg. RAAS inhibitors (ACE or angiotensin receptor 2 inhibitors) preferred, if needed combine with calcium channel blockers and/or diuretics, and, thirdly, beta blockers

## Monitor fluid intake

Appropriate hydration prior carfilzomib dosing in cycle 1 as preventive measure of tumor lysis syndrome or renal toxicity. If high risk for cardiotoxic AEs, volume may be reduced to 250 ml even at first dose and thereafter

## Thromboprophylaxis

Use thromboprophylaxis, if carfilzomib is given in combination with IMiDs or at doses > 77 mg/m<sup>2</sup>

## Monitor cardiovascular function

Blood pressure (24 h monitoring in special cases), heart rate (ECG), signs of cardiac failure, ischemia, dyspnea, volume overload

## Intervention in case of cardiac AEs

If grade >3 cardiovascular events, withhold carfilzomib Stop fluid administration

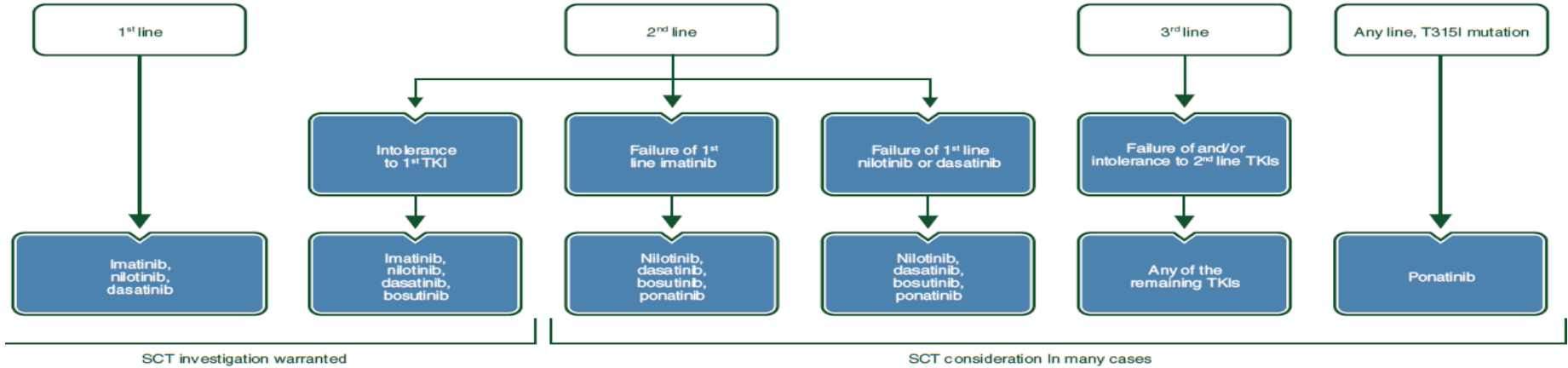
Consider restarting carfilzomib therapy at 1 dose level reduction (K<sub>1</sub> 27 mg/m<sup>2</sup> → 20 mg/m<sup>2</sup> → 15 mg/m<sup>2</sup>; K<sub>d</sub> 56 mg/m<sup>2</sup> → 45 mg/m<sup>2</sup> → 36 mg/m<sup>2</sup> → 27 mg/m<sup>2</sup>) based on a benefit/risk assessment, particularly if non- or less cardiotoxic alternatives are not available

When resuming therapy, consider follow-up echocardiograms (predictive value uncertain [86]), but treatment should be withheld in case of decrease in LVEF) and of biomarkers such as BNP or NT-pro-BNP (transient increase frequent after carfilzomib, if permanent significant increase, withhold carfilzomib)

An infusion duration of at least 30 min is highly recommended for carfilzomib independent of dose [88]

# Chronic myeloid leukaemia :

## ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up



**Imatinib**

**Nilotinib**

**Dasatinib**

**Bosutinib**

**Ponatinib**

# Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for CML and cardiovascular events, major molecular response and OS, A systematic review and meta-analysis

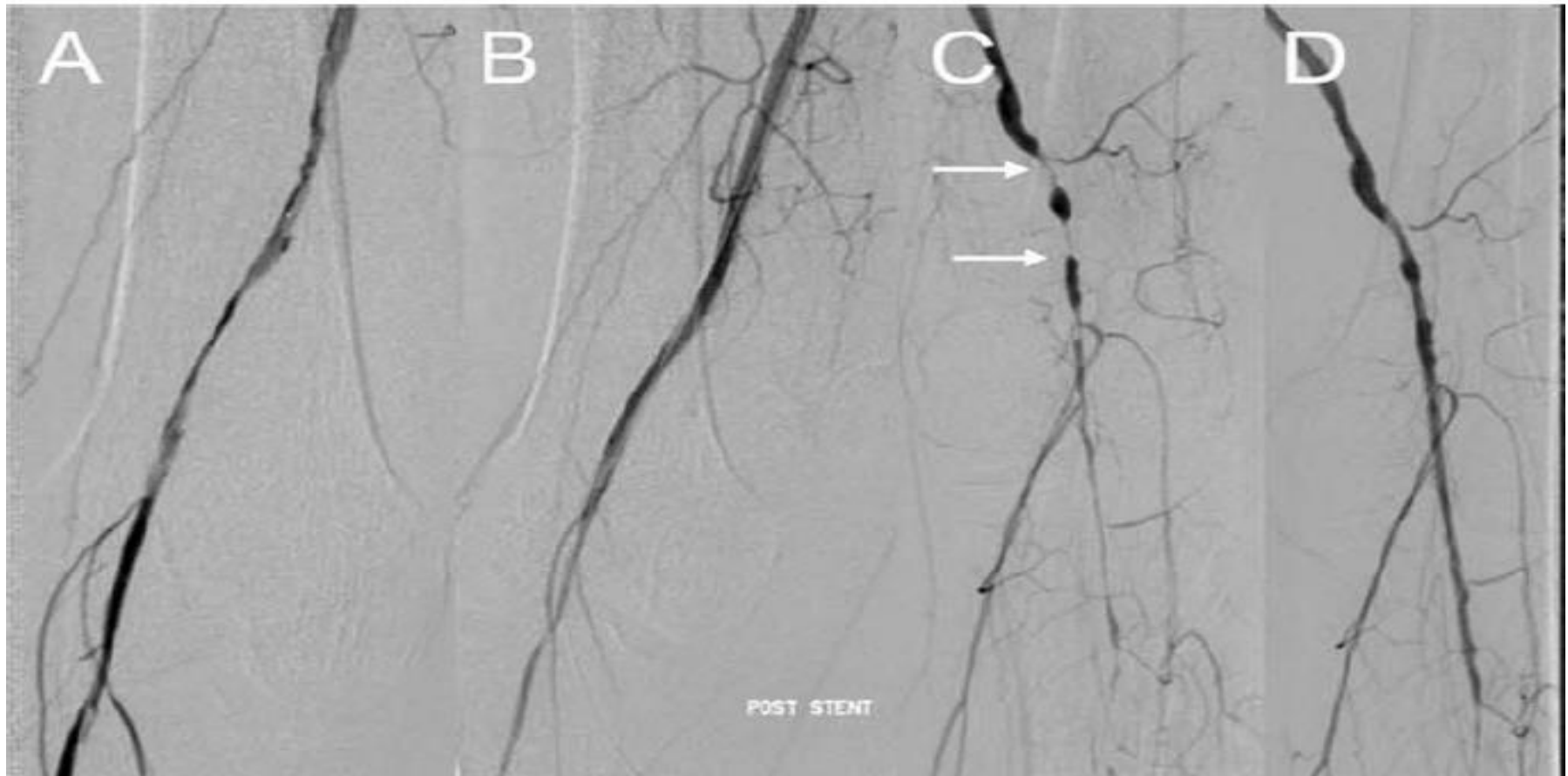
## Vascular occlusive events, OS and MMR for evaluated TKI



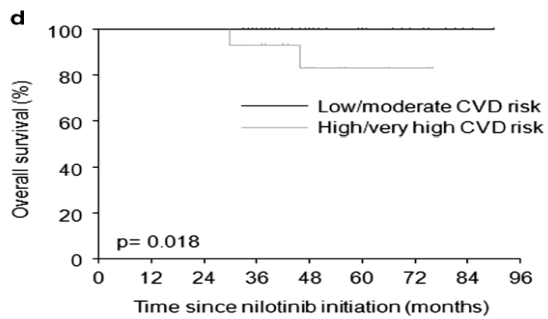
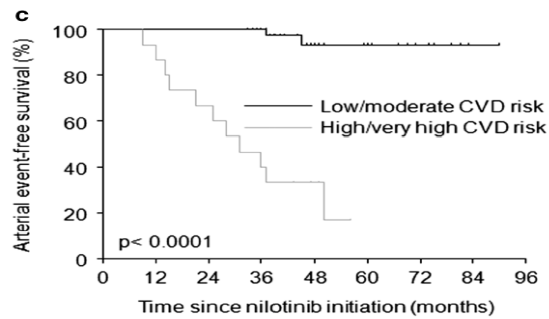
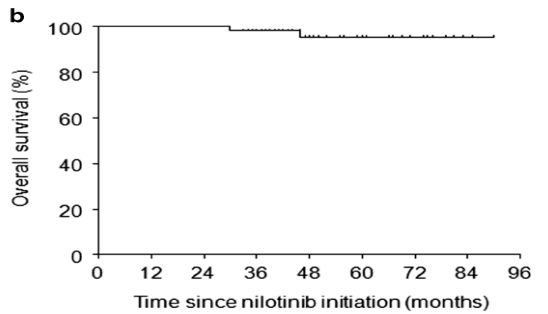
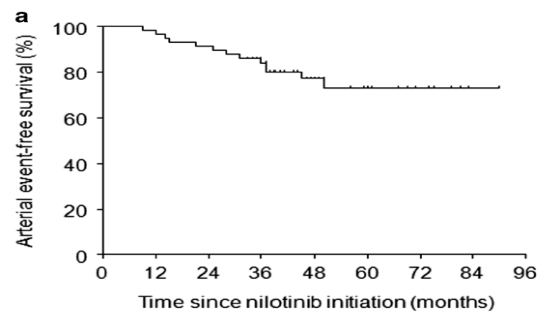
TKI	Peto Method <sup>12</sup> Odds Ratio (95% CI)	
	Fixed Effects Model <sup>a</sup>	Random Effects Model
<b>Vascular Occlusive Events</b>		
Overall	3.45 (2.30-5.18)	3.45 (2.30-5.18)
Bosutinib	2.77 (0.39-19.77)	2.77 (0.39-19.77)
Dasatinib	3.86 (1.33-11.18)	3.86 (1.33-11.18)
Nilotinib	3.42 (2.07-5.63)	3.42 (2.07-5.63)
Ponatinib	3.47 (1.23-9.78)	3.47 (1.23-9.78)

# Tyrosine Kinase Inhibitor associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia

Kinase/TKI	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib	Ponatinib	Sorafenib	Sunitinib
ABL1	100	105	83	98	101	46	92
ABL1(T315I)	93	68	9	15	100	53	97
FGFR1	79	47	0	0	101	78	93
FGFR2	95	73	3	0	100	91	97
FGFR3	83	34	1	0	101	76	97
FGFR4	3	9	8	0	98	19	55
FLT1 (VEGFR1)	97	39	5	0	101	99	98
FLT3	77	17	68	60	99	100	100
FLT4 (VEGFR3)	92	31	3	17	101	97	99
KDR (VEGFR2)	101	22	7	22	94	99	98
KIT	23	100	97	96	101	98	98
PDGFR $\alpha$	77	100	98	103	103	100	98
PDGFR $\beta$	95	99	91	93	102	98	99
SRC	96	101	5	23	102	12	84
TIE2	22	16	0	41	101	29	21



# Usefulness of the 2012 European CVD risk assessment model to identify patients at high risk of cardiovascular events during nilotinib therapy in chronic myeloid leukemia



Classification ESC 2012 du risque de mortalité cardiovasculaire globale à 10 ans

Groupe de risque	Au moins 1 des items suivants
Très élevé	Maladie cardiovasculaire documentée Infarctus du myocarde Syndrome coronarien Accident vasculaire cérébral ischémique Artériopathie périphérique Revascularisation artérielle Diabète avec au moins 1 autre facteur de risque cardiovasculaire majeur ou atteinte microvasculaire Insuffisance rénale chronique sévère SCORE <sup>a</sup> ≥ 10 %
Élevé	Un facteur de risque majeur très élevé (HTA sévère, dyslipidémie familiale) Diabète sans autre facteur de risque cardiovasculaire majeur et sans atteinte microvasculaire Insuffisance rénale chronique modérée SCORE <sup>a</sup> ≥ 5 % et ≤ 10 %
Moyen	SCORE <sup>a</sup> ≥ 1 % et ≤ 5 %
Faible	SCORE <sup>a</sup> ≤ 1 %

# Recommandations 2015 – Gestion du risque d'événements cardio-vasculaire sous nilotinib BILAN INITIAL AVANT TTT PAR NILOTINIB

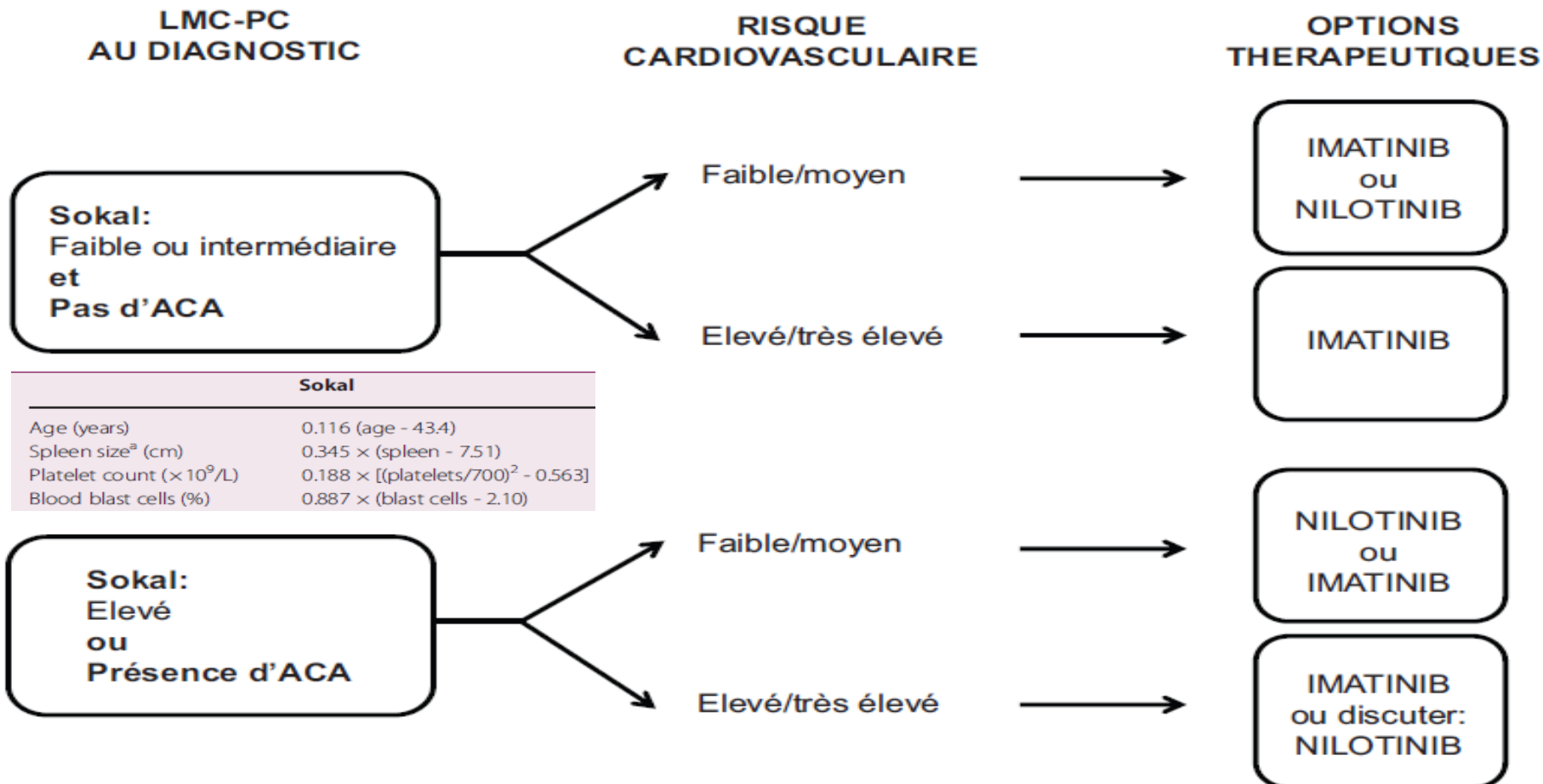
Paramètres	Modalités
Antécédents	Personnels : événements cardiovasculaires, maladies métaboliques, tabagisme, traitements médicamenteux Familiaux : dyslipidémie familiale, morbidité cardiovasculaire précoce dans la parentèle au 1 <sup>er</sup> degré (< 55 ans chez l'homme et < 65 ans chez la femme)
Examen clinique	Interrogatoire : douleur thoracique ou des membres inférieurs à l'effort, amaurose ou déficit transitoire d'un membre Examen clinique : palpation des pouls, auscultation, tension artérielle, indice de masse corporelle
Examens biologiques	Créatininémie Glycémie, HbA1C Cholestérol total, HDL, LDL. Triglycéridémie Microalbuminurie chez le diabétique
Imagerie ou bilan de médecine cardiovasculaire	Risque faible : inutile Risque moyen : ECG (recherche d'une onde Q de nécrose, trouble du rythme) et échographie cardiaque (mesure de la FEVG et recherche de troubles de la cinétique). Écho-doppler des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs à la recherche de plaques d'athérome asymptomatiques Risque élevé ou très élevé : bilan spécialisé en médecine cardiovasculaire systématique

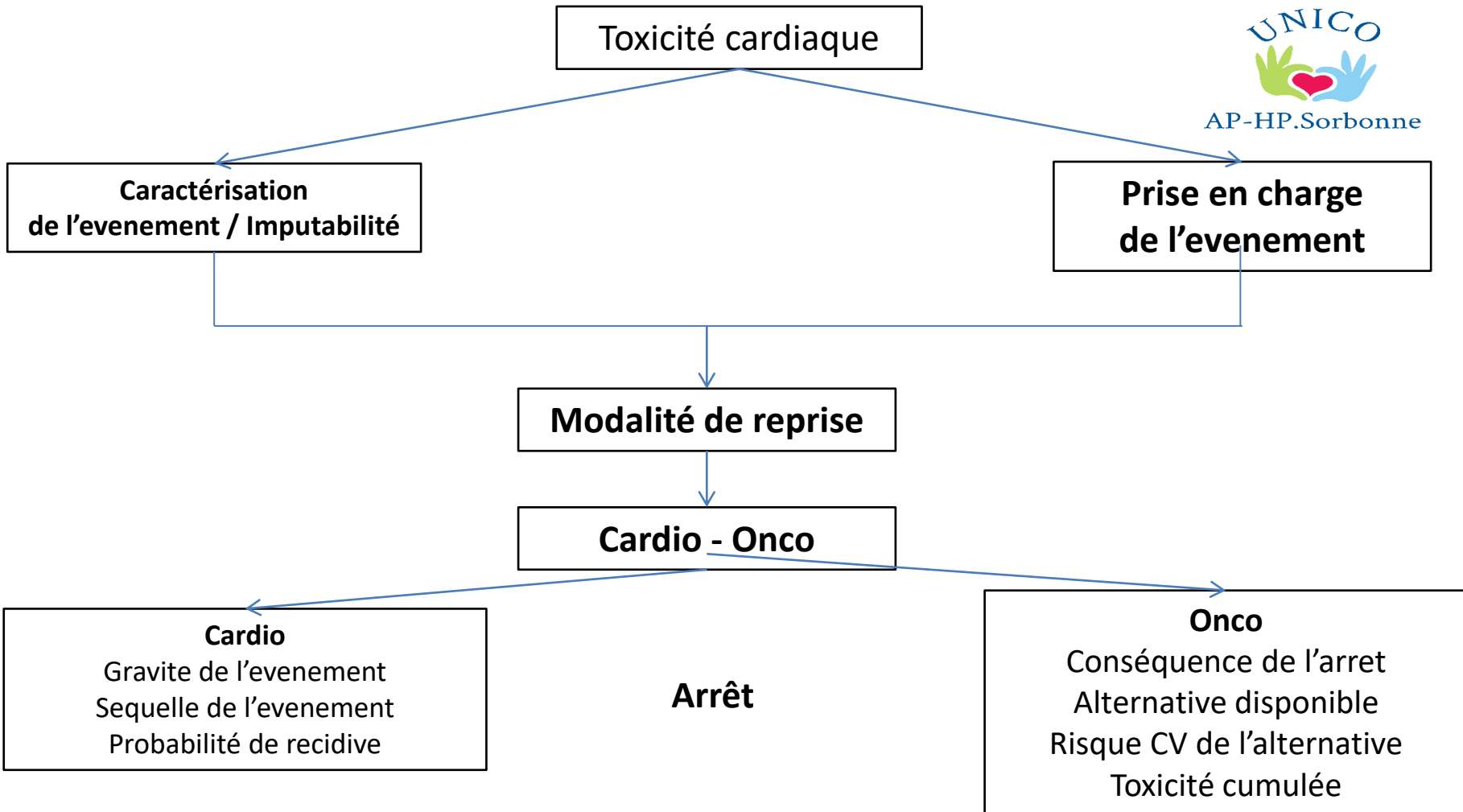


# Recommandations 2015 – Gestion du risque d'événements cardio-vasculaire BILAN DE SUIVI DES PTS TRAITES PAR NILOTINIB

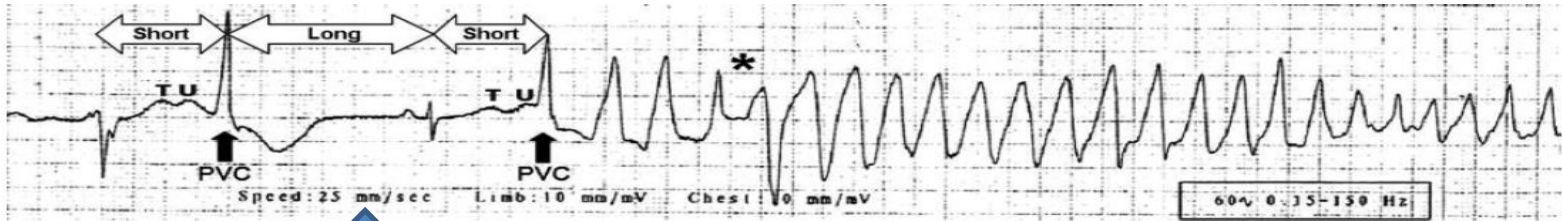
Paramètres	Fréquence	Modalités
Examen clinique	Tous les 3 à 6 mois	Interrogatoire : douleur thoracique ou des membres inférieurs à l'effort, amaurose ou déficit transitoire d'un membre Examen clinique : palpation des pouls, auscultation, tension artérielle, indice de masse corporelle
Examens biologiques	Tous les 3 mois pendant 12 mois, puis tous les 6 à 12 mois (sauf chez le diabétique)	Créatininémie Glycémie, HbA1C Cholestérol total, HDL, LDL. Triglycéridémie Microalbuminurie chez le diabétique
Imagerie ou bilan de médecine cardiovasculaire	Tous les ans en cas de risque moyen Tous les 6 mois en cas de risque élevé ou très élevé (à déterminer en médecine cardiovasculaire)	Risque faible : inutile Risque moyen : écho-doppler des troncs supra-aortiques et des membres inférieurs à la recherche de plaques d'athérome Risque élevé ou très élevé : suivi spécialisé en médecine cardiovasculaire

# Représentation schématique des options thérapeutiques selon les caractéristiques de la LMC – PC au diagnostic et le groupe de risque cardiovasculaire





# Allongement de l'intervalle QT



QT long

Anomalies  
metaboliques

QT long induit par  
Traitement

# Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review

Classification	Drug
High Risk Incidence > 10 %	Arsenic Bosutinib
Moderate Risk incidence 5 to 10 %	Dasatinib
Low risk 1 to 5 %	Imatinib Nilotinib Ponatinib

Initiation traitement  
Examen clinique : Asymptomatique ?  
HTA ?, ICA ?, DT ?  
Ordonnance ?  
Inhibiteur CYP3A4 ?  
ECG : QT m / QTc F  
métabolisme : K<sup>+</sup> / Mg<sup>2+</sup> Fonction hépatique



Suivi  
**Examen clinique** : Asymptomatique ?  
**ECG** : D7, périodique, après changement  
dose  
surveillance K<sup>+</sup> / Mg<sup>2+</sup>



Stop  
Si Symptomatique  
Si QTcF > 480 msec

# Prise en charge

QTcF	Posologie Nilotinib	Action
> 480 msec	Stop Nilotinib	Vérifier et corriger K <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> Vérifier interaction médicamenteuse Vérifier Interaction CYP
< 450 msec	Reprendre Nilotinib Dose Initiale	ECG a chaque changement de dose
Si 450 < QtcF < 480 msec	Diminuer Posologie 400 mg/j	ECG a chaque changement de dose
Si QTcF > 480 msec	Stop Nilotinib	ECG a chaque changement de dose

# Chemotherapy associated with Left Ventricular Dysfunction

## Molecular targeted agents

Chemotherapy Agents	Incidence (%)
<b>Small molecule Tyrosine Kinase inhibitors</b>	
Ponatinib	3 to 15 %
Dasatinib (Sprycel)	8 to 9 %
Imatinib (Gleevec)	0,5 to 1,7 %

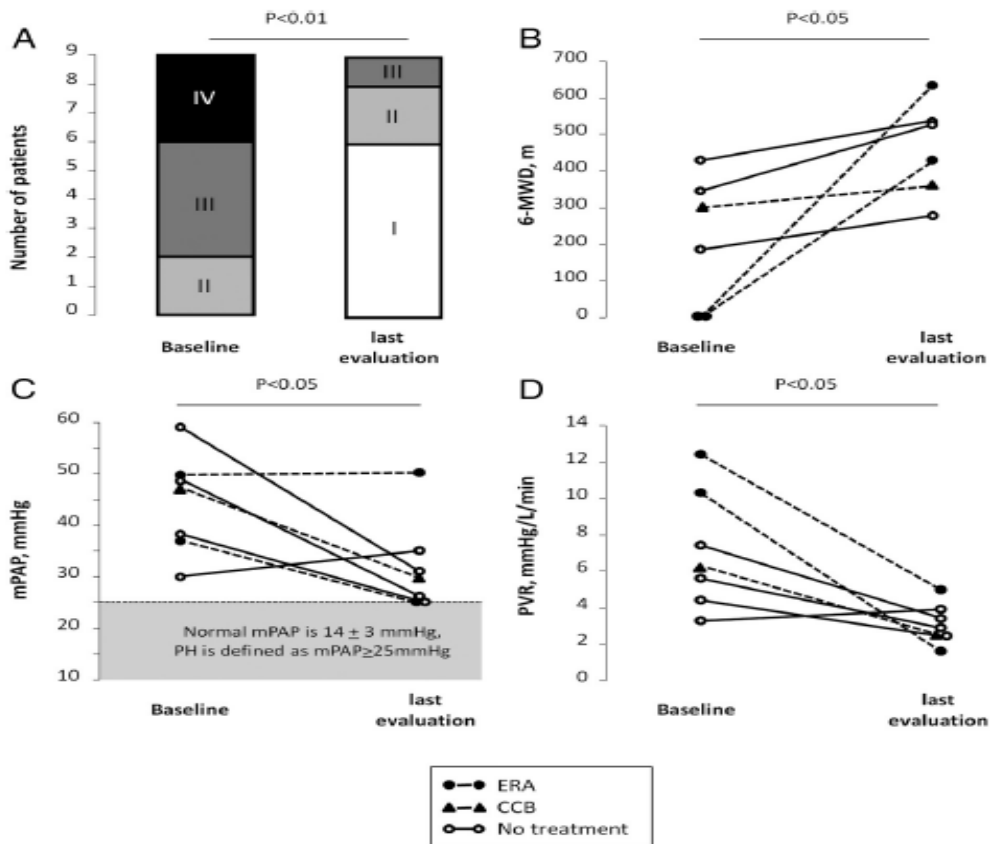


# Imatinib / Dasatinib

## Insuffisance cardiaque

- 1. Insuffisance cardiaque sous Imatinib : Incidence Faible**
- 2. Incidence comparable a la population générale, pas de profil de patient a risque**
- 3. Prise en charge : Réversible et sensible au TTT par IEC + Diurétique**
- 4. Identification rapide des signes et symptômes d'IC => Echographie cardiaque**
- 5. Echographie cardiaque ne peut être proposée en pré traitement**
- 6. Echographie cardiaque : pas de monitoring systématique**

# Hypertension Artérielle pulmonaire et Dasatinib



1. Incidence Faible : 0,45 %, 51 cas décrit a la pharmacovigilance
2. Hypertension artérielle pré capillaire sévère
3. Effet direct et spécifique du Dasatinib sur la vascularisation pulmonaire
4. Amélioration généralement observée après arrêt du Dasatinib
5. Certains patients peuvent rester symptomatiques après l'arrêt du Dasatinib

- **1- Avant d'instaurer un ttt** par Dasatinib, rechercher signes et symptômes de maladie cardio-pulmonaire
- Echo doit être envisagée chez les patients présentant des FDR de maladie cardiaque ou pulmonaire
- Echo doit être réalisée a l'instauration du TTT chez tout patient symptomatique
- Explorer les patients qui développent une dyspnée après instauration du traitement
- Dasatinib doit être interrompu ou sa dose doit être diminuée pendant cette évaluation
- Si HTAP confirmée, arrêt définitif, prise en charge selon les recommandations

# Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment

## CLL first line treatment

Stage	Fitness	del(17p) p53mut	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Go go	No	FCR (BR above 65 years?)
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib+Rituximab (Allogeneic SCT)
	Slow go	No	Chlorambucil + Obinutuzumab (GA-101) or + Rituximab or + Ofatumumab or Ibrutinib
		Yes	Ibrutinib, Alemtuzumab, HD Rituximab or Ofatumumab

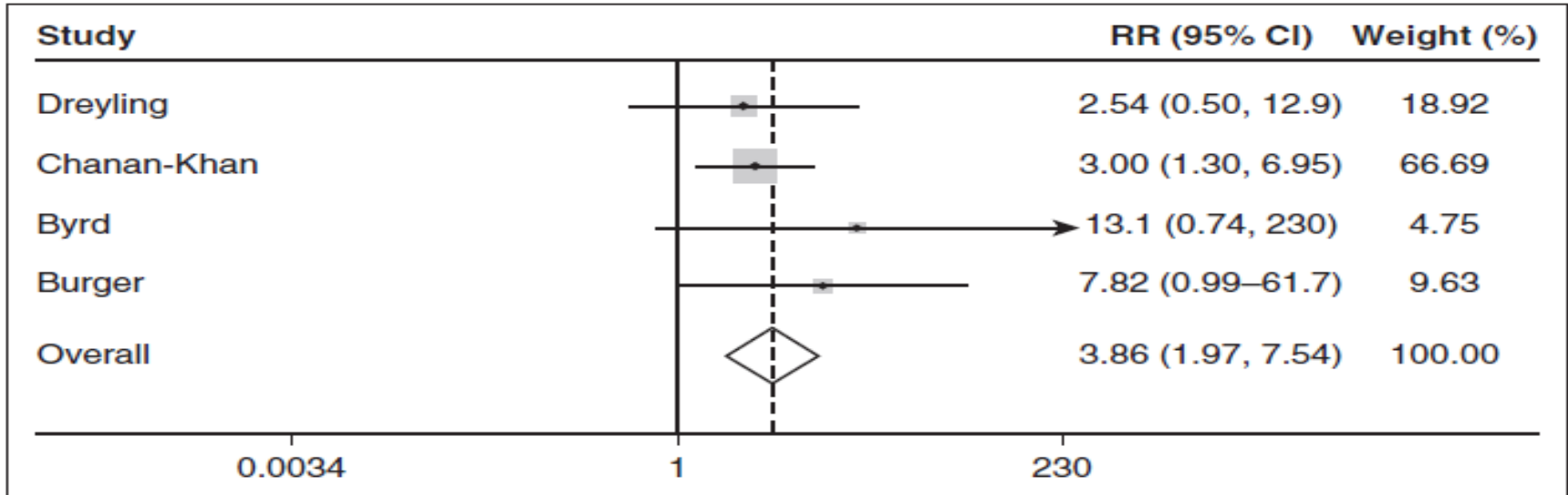
**=> IBRUTINIB**

## CLL second line treatment

Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change therapy to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, FA, FCR (after BR), Venetoclax, A-Dex, Lenalidomide (+ R), BR (after FCR). Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change therapy to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax, A, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), Ofatumumab, HD R
Progress after 3 years	All	Repeat first-line therapy

**=> IBRUTINIB**

# The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis



**RR 3.9 (2-7.5)  $p < 0.001$**

# Disproportionality analysis in VigiBase Ibrutinib

	Ibrutinib	Entire Database (Since Inception)	IC/IC <sub>025</sub>	Entire Database (Since 2013)	ROR ( <sub>95</sub> CI)
Total number of ICSRs available	13,572	16,343,451		8,318,890	
Number of ICSRs and statistics by CV-ADR subgroups					
Cardiac supraventricular arrhythmias	959 (7.07)	68,597 (0.42)	4.06/3.97	28,242 (0.34)	23.1 (21.6-24.7)
CNS hemorrhagic events	505 (3.72)	179,621 (1.10)	1.76/1.63	85,402 (1.03)	3.7 (3.4-4.1)
Heart failure	363 (2.67)	142,502 (0.87)	1.61/1.46	65,680 (0.79)	3.5 (3.1-3.8)
Cardiac ventricular arrhythmias	70 (0.52)	33,504 (0.20)	1.32/0.96	9,220 (0.11)	4.7 (3.7-5.9)
Cardiac conduction disorders	50 (0.37)	26,008 (0.16)	1.19/0.76	8,834 (0.11)	3.5 (2.7-4.6)
CNS ischemic events	254 (1.87)	161,618 (0.99)	0.92/0.73	70,529 (0.85)	2.2 (2.0-2.5)
Hypertension and related end-organ damages	295 (2.17)	239,232 (1.46)	0.57/0.40	109,148 (1.31)	1.7 (1.5-1.9)
Cardiac valve disorders	30 (0.22)	25,500 (0.16)	0.49/-0.07	NA	NA
Myocardial infarction	149 (1.10)	163,908 (1.00)	0.13/-0.11	NA	NA
Cardiac death or shock	131 (0.97)	144,825 (0.89)	0.12/-0.13	NA	NA
Venous thrombo-embolic events	108 (0.80)	134,718 (0.82)	-0.05/-0.34	NA	NA
Vascular neoplasms	2 (0.01)	2,687 (0.02)	-0.13/-2.72	NA	NA
Pulmonary hypertension and cardiac involvements	19 (0.14)	30,718 (0.19)	-0.42/-1.14	NA	NA
Hyperglycemia, diabetes	112 (0.83)	233,007 (1.43)	-0.79/-1.07	NA	NA
Torsade de pointes/QT prolongation	9 (0.07)	20,938 (0.13)	-0.91/-2.01	NA	NA
Myocarditis	2 (0.01)	5,515 (0.03)	-1.02/-3.61	NA	NA
Dyslipidemia	14 (0.10)	64,555 (0.39)	-1.90/-2.75	NA	NA

**Ibrutinib**



**Toxicité reversible**



**A l'arrêt du traitement  
Sous traitement cardioprotecteur**



**Evaluation cardio / Onco**

**Si FA, INS CARDIAQUE**



**Si AVC, Syncope, TDRV**



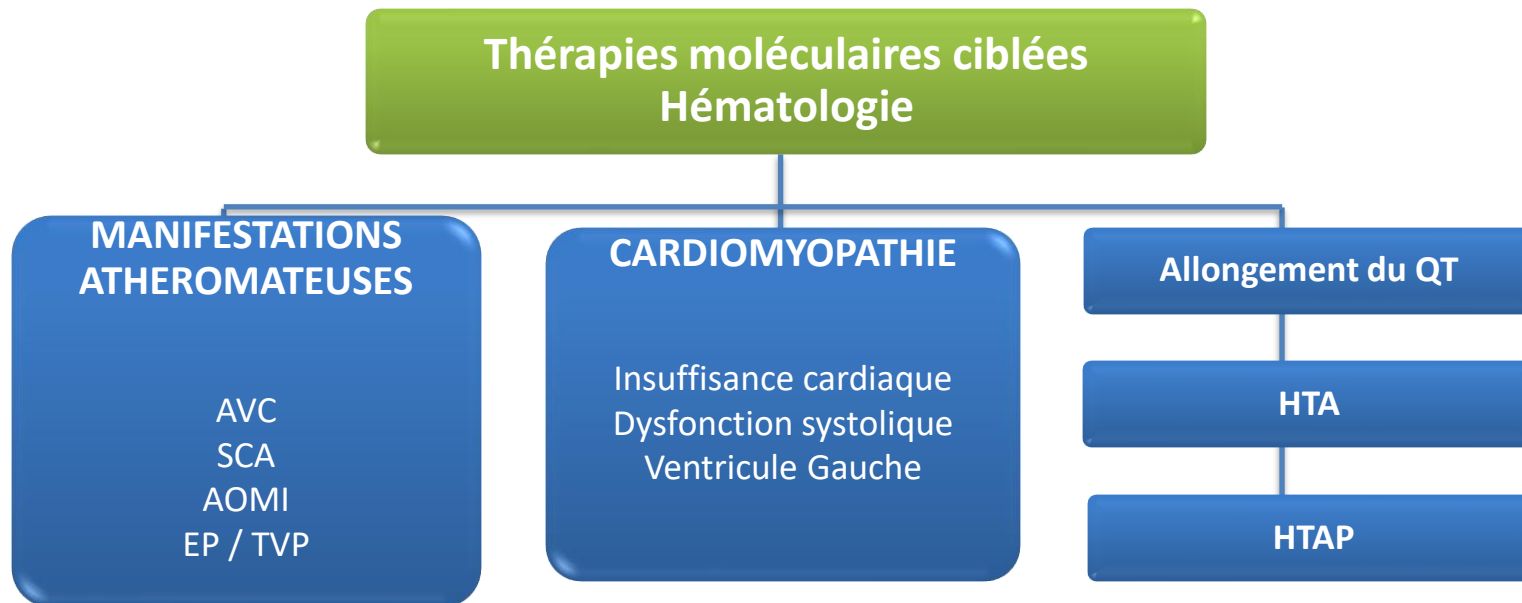
**Poursuite à pleine dose  
Poursuite apres concession de dose  
Poursuite apres arrêt transiroire de la Therapie ciblée**

**Arrêt et remplacement**



En pratique

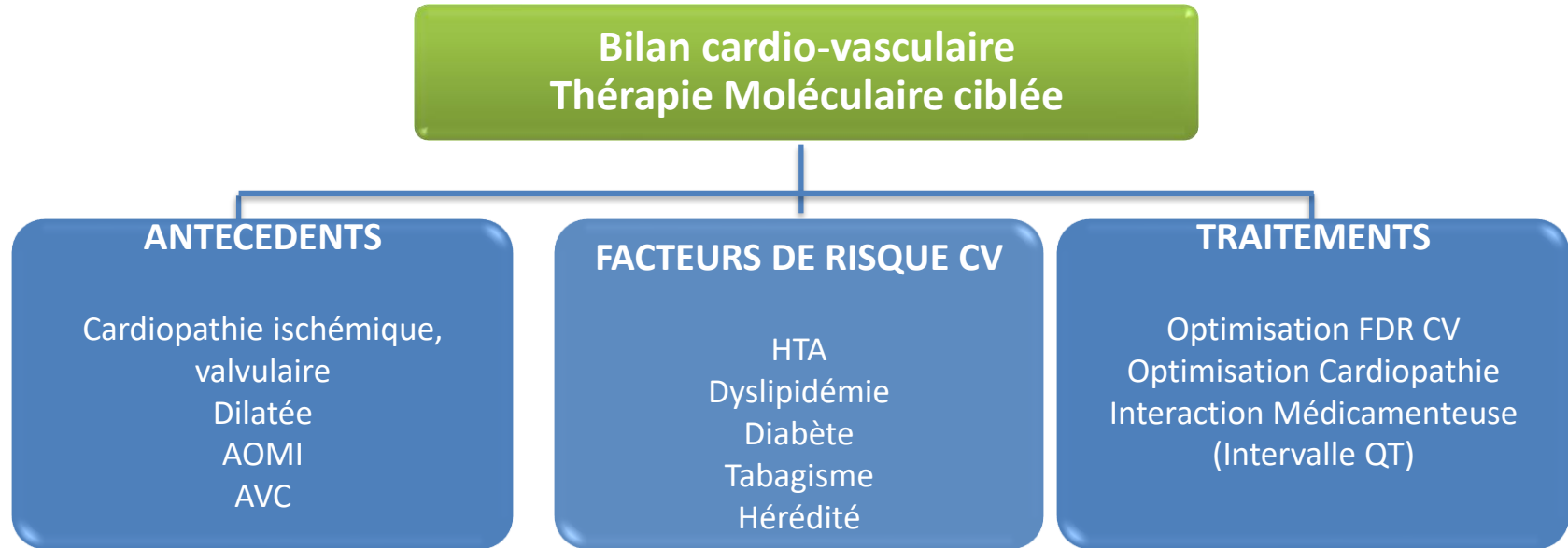
# Complications cardio-vasculaires des thérapies ciblées



- **AVC:** Accident Vasculaire Cérébral
- **SCA:** Syndrôme coronarien Aigu
- **AOMI:** Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

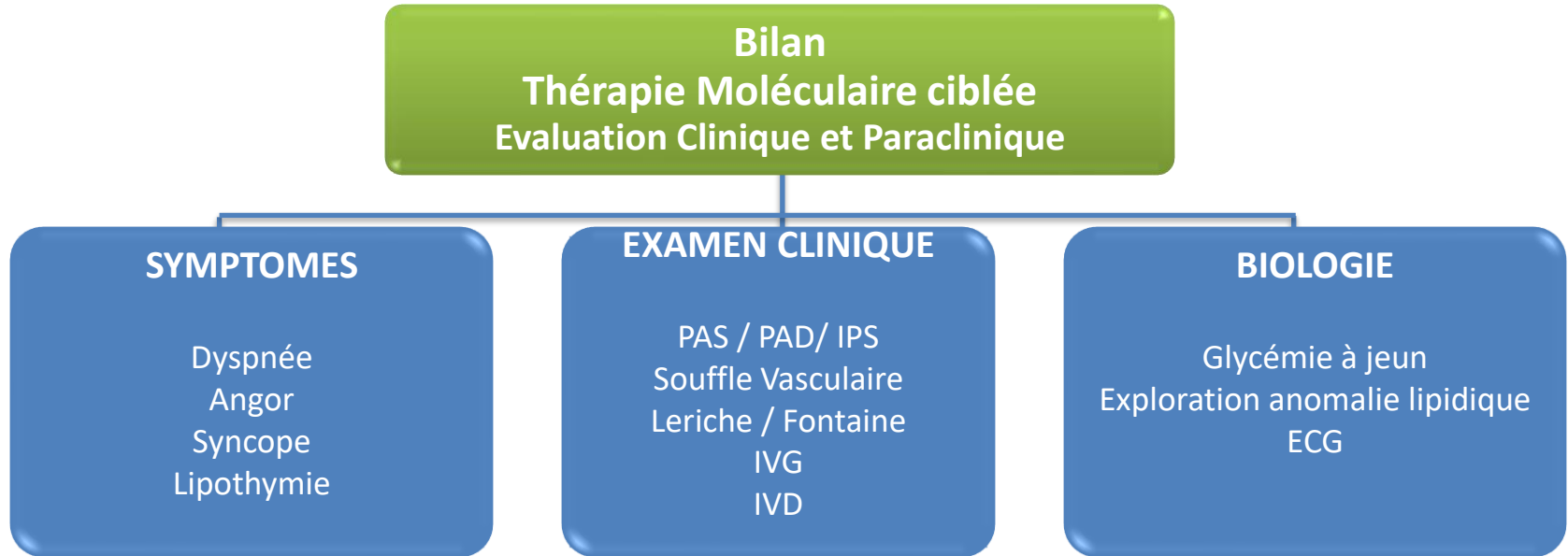
- **HTA:** Hypertension Artérielle
- **HTAP:** Hypertension Artérielle Pulmonaire

# Bilan Cardio-vasculaire

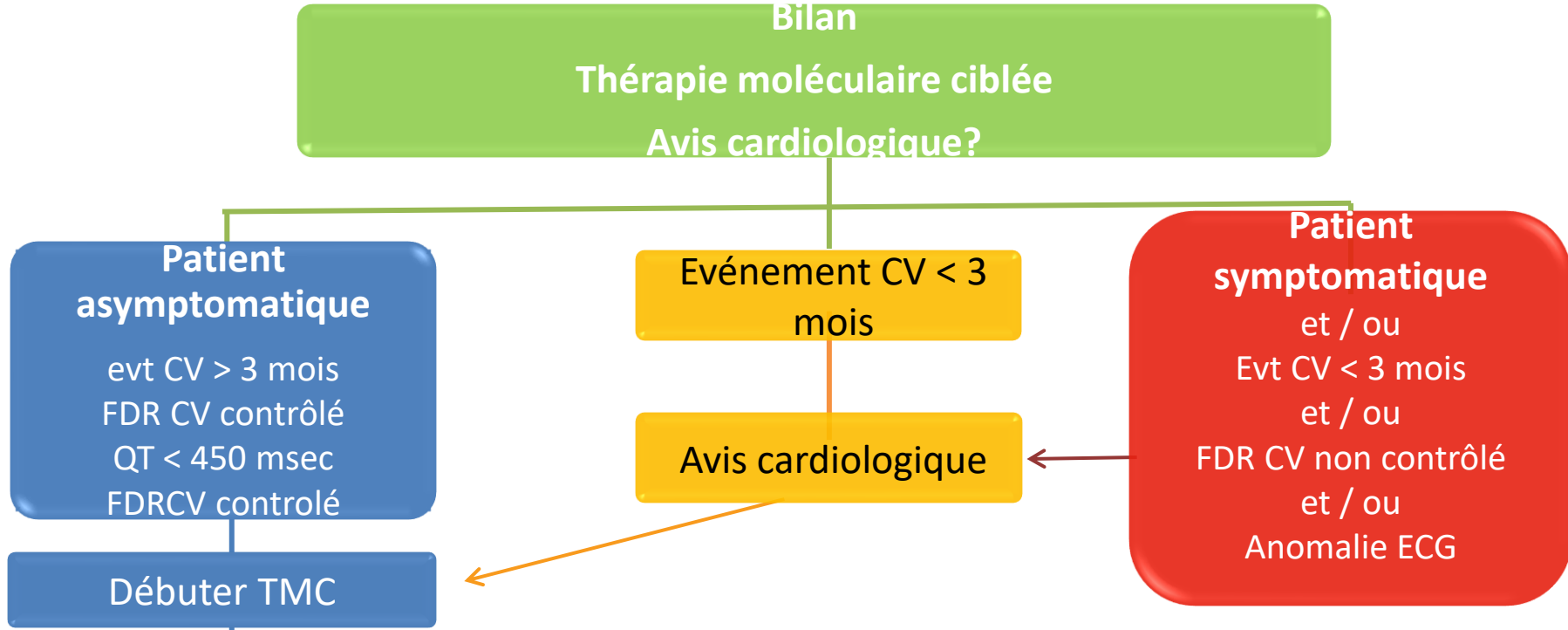


- **AVC:** Accident Vasculaire Cérébral
- **AOMI:** Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- **CV:** Cardiovasculaire
- **HTA:** Hypertension Artérielle

# Evaluation Clinique et Paraclinique



# Avis cardiologique?



# Suivi cardio-vasculaire

Thérapie moléculaire ciblée  
Suivi cardio-vasculaire

## INTERROGATOIRE

Angor ?  
Claudication Intermittente  
?  
Dyspnée ?

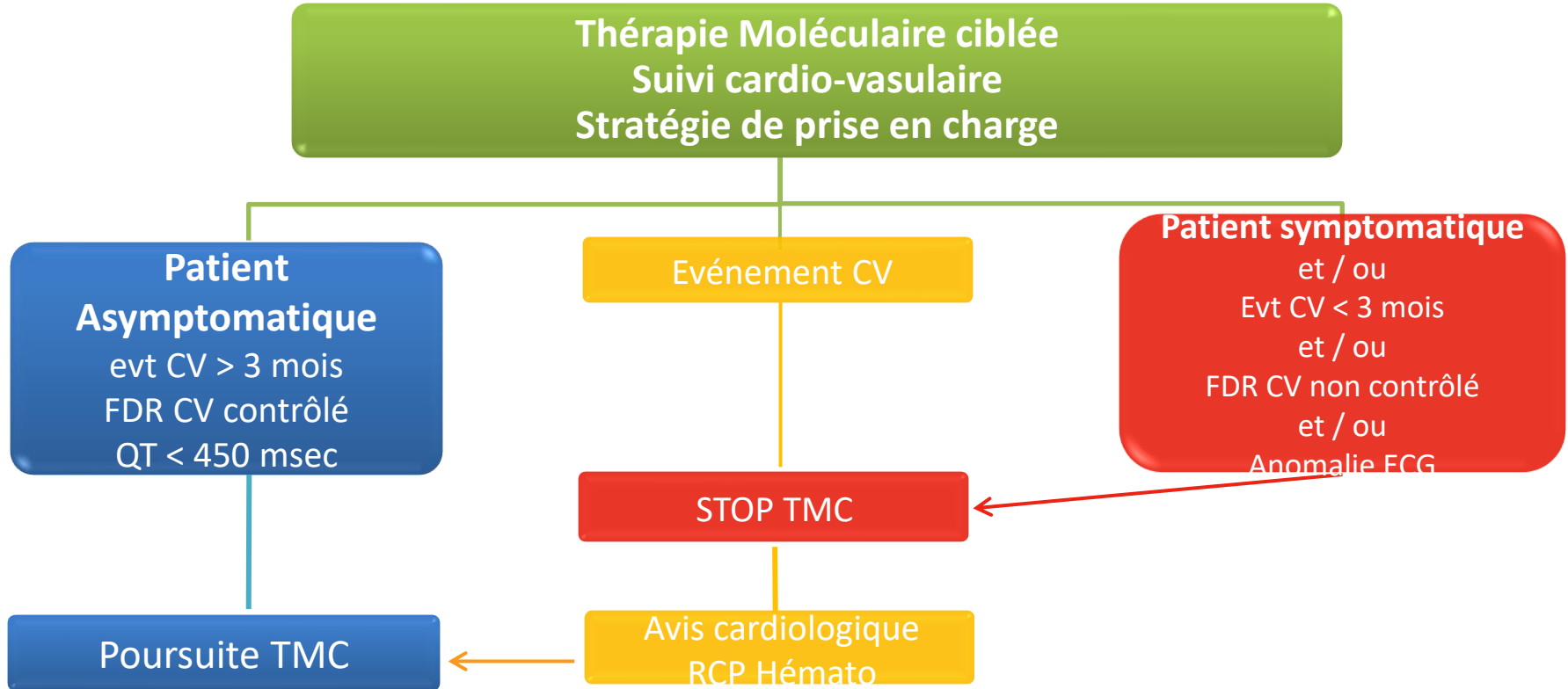
## EVENEMENT CV ?

AVC  
SCA  
AOMI / Ischémie  
EP /TVP

## ECG

EAL  
Glycémie à Jeun  
Echo cardiaque ?  
Echo AMI

# Stratégie de prise en charge



# Formation Cardio - Oncologie

**DIU de cardio oncologie**  
Sorbonne Université  
Paris 7  
Aix Marseille



**CARDIO-ONCO 2020**  
Congrès de cardio-oncologie sous l'égide de la SFC  Société Française de Cardiologie

**NOUVEAU**

The banner features a background image of a cityscape at dusk, with buildings and a bridge reflected in the water. The text is overlaid on a blue gradient background.



# Unité de Cardio-Oncologie – UNICO

## Groupe de recherche clinique en cardio oncologie – GRECO



**Dr JE Salem**

Hôpital Pitié-Salpêtrière

Département Pharmacologie

Ligne directe : 01 42 17 85 35

[benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr](mailto:benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr)

[kevin.hihan@aphp.fr](mailto:kevin.hihan@aphp.fr)



AP-HP.Sorbonne



**Dr S Ederhy**

Hôpital Saint-Antoine

Département Cardiologie

Ligne directe : 01 49 28 25 03

**Sur PSL**

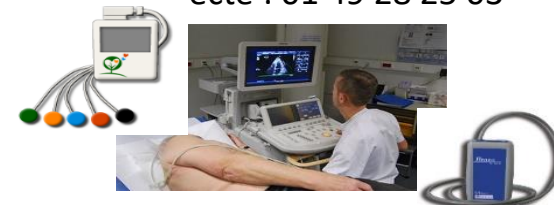


**Sur SAT**



Hôpitaux  
Universitaires  
Est Parisien

• Saint-Antoine • Rothschild  
• Trousseau La Roche-Guyon • Tenon



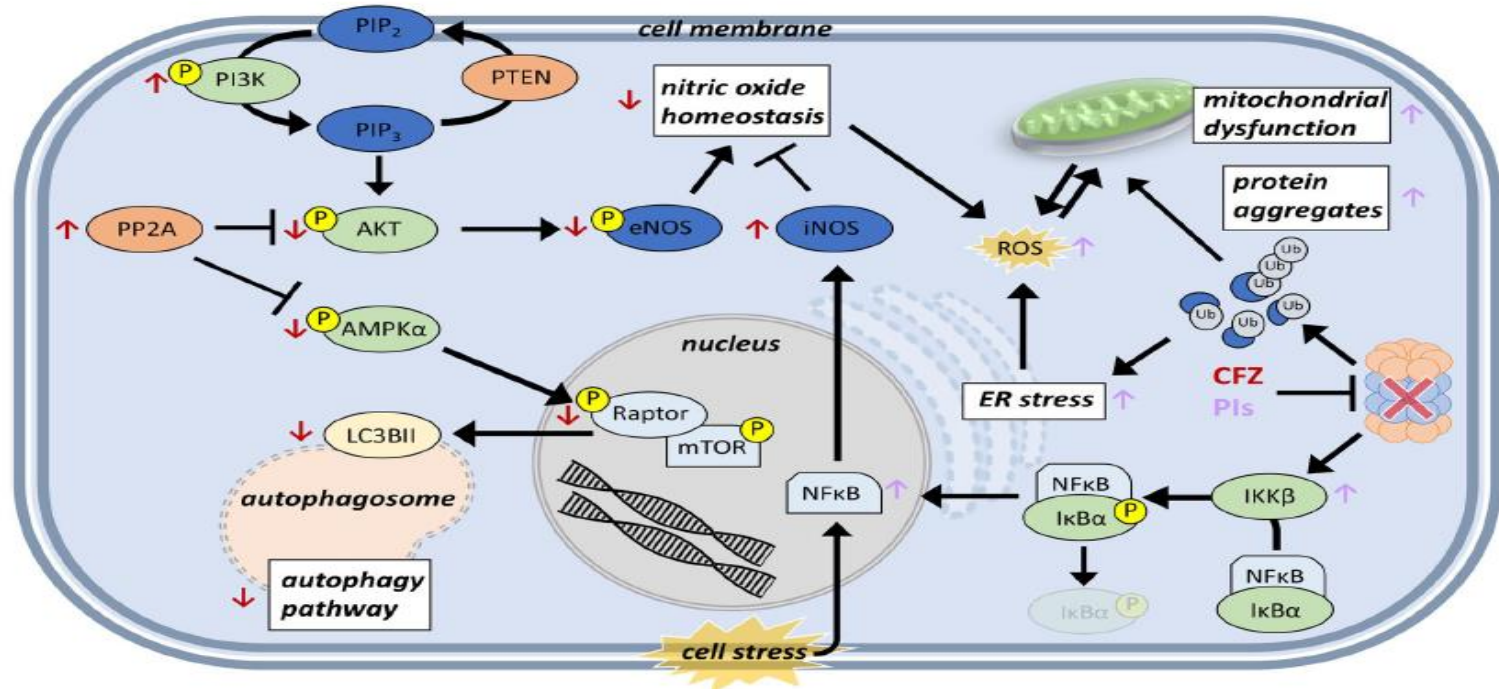
[cs-cardio-onco.pharmacologie-psl@aphp.fr](mailto:cs-cardio-onco.pharmacologie-psl@aphp.fr)

[joe-elie.salem@aphp.fr](mailto:joe-elie.salem@aphp.fr)

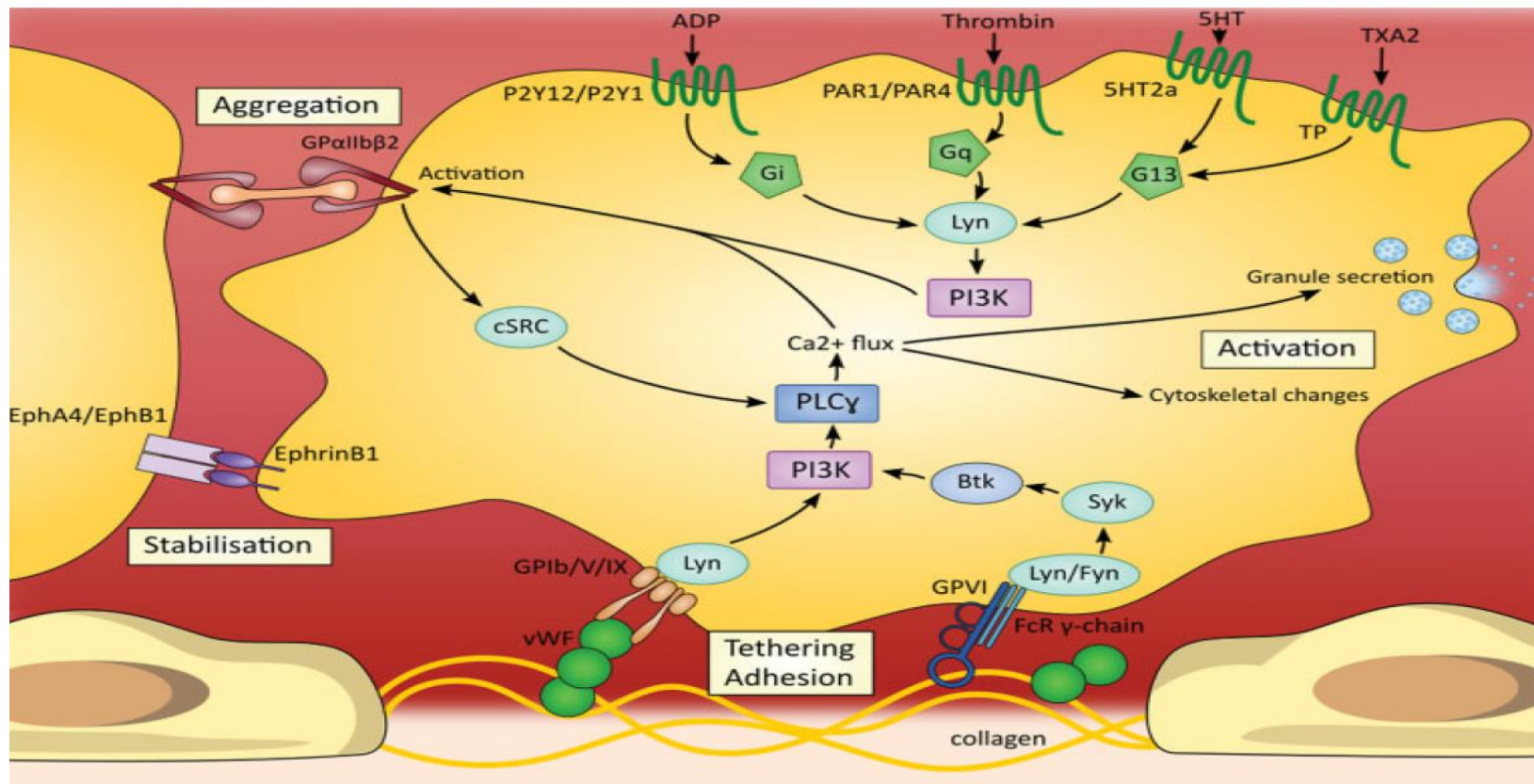
[stephane.ederhy@aphp.fr](mailto:stephane.ederhy@aphp.fr)



# Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management



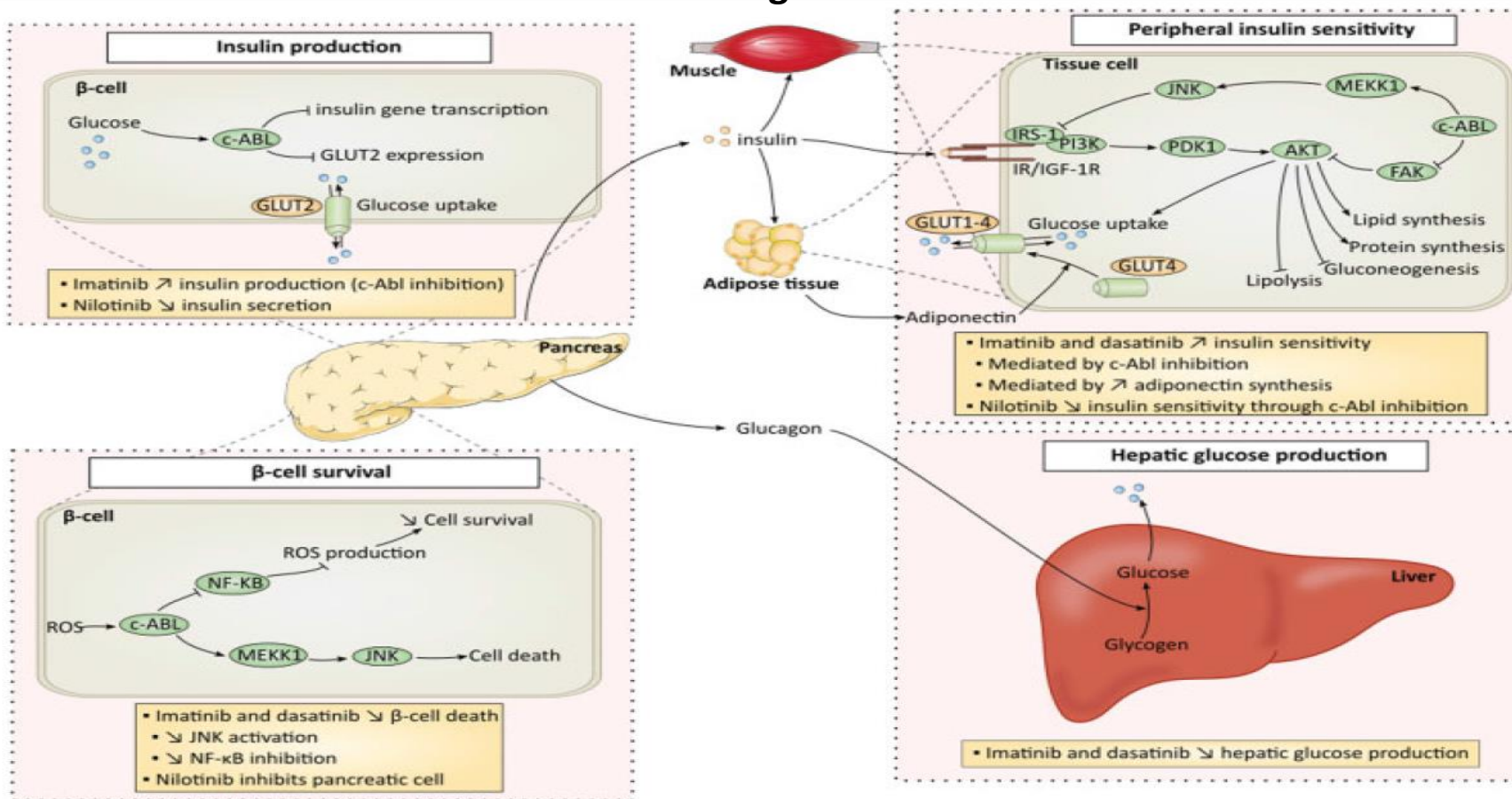
## BCR-ABL TKI : which mechanisms may explain the risk of thrombosis



Signaling pathways supporting platelet adhesion, activation and aggregation

# BCR-ABL TKI : which mechanisms may explain the risk of thrombosis

## Effects of TKI on glucose metabolism



**Toxicité cardiaque**

**Caractérisation  
de l'événement**

**Prise en charge  
de l'événement**

**Modalité de reprise**

**Cardio - Onco**

Gravité de l'événement  
Sequelle de l'événement  
Probabilité de récidence

**Conséquence de l'arrêt**  
**Alternative disponible**  
**Risque CV de l'alternative**  
**Toxicité cumulée**