



HIGHLIGHTS in EMATOLOGIA

Treviso, 17-18 novembre 2017

FERTILITA' E NUOVI FARMACI IN EMATOLOGIA

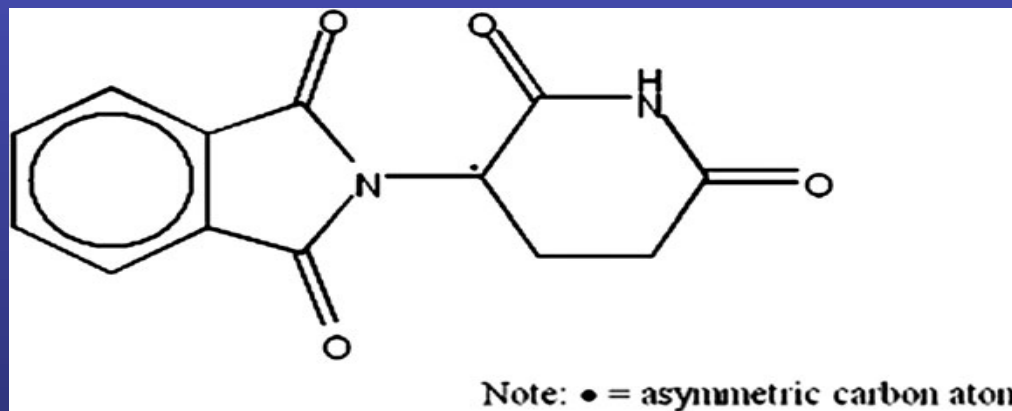
Dr Filippo Gherlinzoni
Direttore Unità Operativa Complessa di Ematologia
Ospedale "Ca' Foncello" - Treviso

TOXICOLOGICAL SCIENCES **122(1)**, 1–6 (2011)
doi:10.1093/toxsci/kfr088



Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease

James H. Kim^{*1} and Anthony R. Scialli[†]



IMIDE DELL'ACIDO n-FTALIL-GLUTAMMICO

TALIDOMIDE

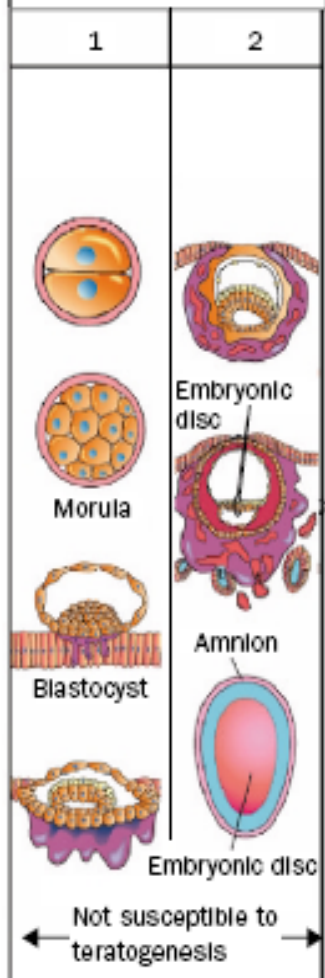
- INTRODOTTA SUL MERCATO IN EUROPA, AUSTRALIA E GIAPPONE NEL 1957 COME SEDATIVO-IPNOTICO DA BANCO E COME FARMACO ANTI-NAUSEA/VOMITO DELLE PRIME SETTIMANE DI GRAVIDANZA.
- RITENUTA MOLECOLA ASSOLUTAMENTE INNOCUA E PRIVA DI RILEVANTI EFFETTI COLLATERALI ANCHE SULLA BASE DI STUDI PRE-CLINICI SULL' ANIMALE (VALUTATI A POSTERIORI, STUDI DI BASSISSIMA QUALITA' CONDOTTI UNICAMENTE SUL TOPO).

TALIDOMIDE

- SI STIMA CHE DAL 1957 AL 1961 CIRCA 5 MILIONI DI INDIVIDUI ABBIANO ASSUNTO REGOLARMENTE TALIDOMIDE.
- DAL 1957 AL 1961 CIRCA 10-15.000 CASI DI NATI CON GRAVISSIME MALFORMAZIONI (FOCOMELIA, CARDIOPATIE CONGENITE, ANORMALITA' DELLO SVILUPPO OCULARE E DELL' ORECCHIO INTERNO ED ESTERNO).
- IL 18 NOVEMBRE 1961, IN OCCASIONE DI UN CONGRESSO MEDICO A DUSSELDORF, IL PEDIATRA WILDURIND LENZ ESPRESSE PER LA PRIMA VOLTA IL FONDATO SOSPETTO CHE LA TALIDOMIDE POTESSE ESSERE RESPONSABILE DELL'AUMENTO IMPROVVISO DI MALFORMAZIONI NEONATALI, QUANDO ASSUNTA TRA LA 3a E L'8a SETTIMANA DI GESTAZIONE ALLA DOSE DI 1 MG/KG.



Period of dividing zygote, Implantation, and bilaminar embryo (weeks)

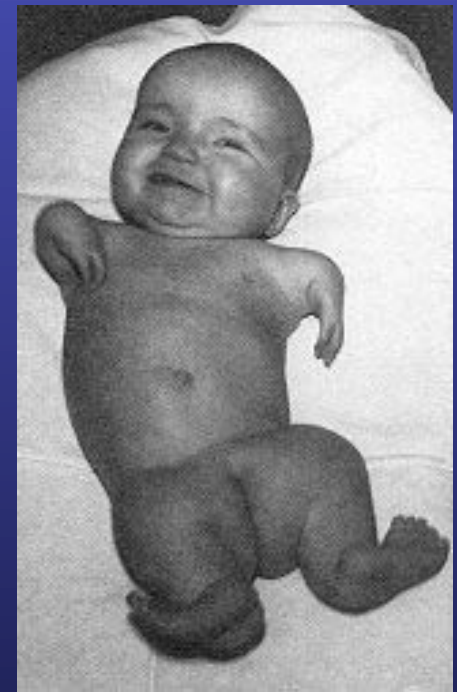


Death of embryo and spontaneous abortion common

Main Embryonic Period (weeks)						Fetal Period (weeks)				
3	4	5	6	7	8	9	16	32	38	
Neural-tube defects						Mental retardation			CNS	
TA, ASD, and VSD			Heart							
Amelia, meromelia		Upper limb								
Amelia, meromelia		Lower limb								
Cleft lip			Upper lip							
Low-set malformed ears and deafness						Ears				
Microphthalmia, cataracts, glaucoma					Eyes					
Enamel hypoplasia and staining					Teeth					
Cleft palate				Palate						
Masculinisation of female genitalia						External genitalia				
Major congenital anomalies						Functional defects and minor anomalies				

TALIDOMIDE

- DICEMBRE 1961: LA PROCURA DI AQUISGRANA IMPOSE IL RITIRO DAL MERCATO DEL FARMACO E AVVIO' I PRIMI PROVVEDIMENTI GIUDIZIARI.
- 1965: DOCUMENTAZIONE DI EFFICACIA TERAPEUTICA NELL' ERITEMA NODOSO LEPMATOSO.
- 1980-1990: DIMOSTRAZIONE DEGLI EFFETTI ANTI-ANGIOGENETICI E DI INIBIZIONE DEL TNF- α (IMPIEGO IN ALCUNE FORME DI INFEZIONE AVANZATA DA HIV).
- 1999: SINGHAL S, BARLOGIE B. NEJM 1999 ANTITUMOR ACTIVITY OF THALIDOMIDE IN REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA



ANTITUMOR ACTIVITY OF THALIDOMIDE IN REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

SEEMA SINGHAL, M.D., JAYESH MEHTA, M.D., RAMAN DESIKAN, M.D., DAN AYERS, M.S., PAULA ROBERSON, PH.D.,
PAUL EDDLEMON, B.S., NIKHIL MUNSHI, M.D., ELIAS ANAISSIE, M.D., CARLA WILSON, M.D., PH.D.,
MADHAV DHODAPKAR, M.D., JEROME ZELDIS, M.D., AND BART BARLOGIE, M.D., PH.D.

ABSTRACT

Background Patients with myeloma who relapse after high-dose chemotherapy have few therapeutic options. Since increased bone marrow vascularity imparts a poor prognosis in myeloma, we evaluated the efficacy of thalidomide, which has antiangiogenic properties, in patients with refractory disease.

Methods Eighty-four previously treated patients with refractory myeloma (76 with a relapse after high-dose chemotherapy) received oral thalidomide as a single agent for a median of 80 days (range, 2 to 465). The starting dose was 200 mg daily, and the dose was increased by 200 mg every two weeks until it reached 800 mg per day. Response was assessed on the basis of a reduction of the myeloma protein in serum or Bence Jones protein in urine that lasted for at least six weeks.

Results The serum or urine levels of paraprotein were reduced by at least 90 percent in eight patients (two had a complete remission), at least 75 percent in six patients, at least 50 percent in seven patients, and at least 25 percent in six patients, for a total rate of response of 32 percent. Reductions in the paraprotein levels were apparent within two months in 78 percent of the patients with a response and were associated with decreased numbers of plasma cells in bone marrow and increased hemoglobin levels. The microvascular density of bone marrow did not change significantly in patients with a response. At least one third of the patients had mild or moderate constipation, weakness or fatigue, or somnolence. More severe adverse effects were infrequent (occurring in less than 10 percent of patients), and hematologic effects were rare. As of the most recent follow-up, 36 patients had died (30 with no response and 6 with a response). After 12 months of follow-up, Kaplan–Meier estimates of the mean (\pm SE) rates of event-free survival and overall survival for all patients were 22 ± 5 percent and 58 ± 5 percent, respectively.

Conclusions Thalidomide is active against advanced myeloma. It can induce marked and durable responses in some patients with multiple myeloma, including those who relapse after high-dose chemotherapy. (N Engl J Med 1999;341:1565-71.)

©1999, Massachusetts Medical Society.

- **GOLD MEDAL AWARD PER MERITI CIVILI NEL 1962 INSIGNITA DAL PRESIDENTE JOHN FITZGERALD KENNEDY**
- **NEL 2000 INSERITA NELLA NATIONAL WOMEN'S HALL OF FAME**



**FRANCES OLDHAM KELSEY
(1914-2015)**

TALIDOMIDE

- LA TALIDOMIDE NON E' TERATOGENA NEL TOPO O NEL RATTO, MA LO E' NEL PULCINO E NEL CONIGLIO.
- GLI EFFETTI TERATOGENI DIPENDONO DALLA SETTIMANA DI GESTAZIONE E DALLA DOSE RICEVUTA.
- QUAL E' IL MECCANISMO D' AZIONE DELLA SUA TERATOGENICITA' ?
 - STRESS OSSIDATIVO DA PRODUZIONE DI ROS
 - ATTIVITA' INTERCALANTE SUL DNA
 - INIBIZIONE DELL' ANGIOGENESI

Identification of a Primary Target of Thalidomide Teratogenicity

Takumi Ito,^{1*} Hideki Ando,^{2*} Takayuki Suzuki,^{3,4} Toshihiko Ogura,³ Kentaro Hotta,² Yoshimasa Imamura,⁵ Yuki Yamaguchi,² Hiroshi Handa^{1,2†}

Half a century ago, thalidomide was widely prescribed to pregnant women as a sedative but was found to be teratogenic, causing multiple birth defects. Today, thalidomide is still used in the treatment of leprosy and multiple myeloma, although how it causes limb malformation and other developmental defects is unknown. Here, we identified cereblon (CRBN) as a thalidomide-binding protein. CRBN forms an E3 ubiquitin ligase complex with damaged DNA binding protein 1 (DDB1) and Cul4A that is important for limb outgrowth and expression of the fibroblast growth factor Fgf8 in zebrafish and chicks. Thalidomide initiates its teratogenic effects by binding to CRBN and inhibiting the associated ubiquitin ligase activity. This study reveals a basis for thalidomide teratogenicity and may contribute to the development of new thalidomide derivatives without teratogenic activity.

Ito T. et al, Science 2010

COSA ABBIAMO IMPARATO DALLA TRAGEDIA DELLA TALIDOMIDE DEGLI ANNI '50 E '60


- a) **OGNI PRODOTTO FARMACEUTICO DOVREBBE ESSERE SISTEMATICAMENTE TESTATO RIGUARDO ALLA "DEVELOPMENTAL TOXICITY" PRIMA DI POTER ESSERE IMMESSO SUL MERCATO.**



QUALSIASI EFFETTO IN GRADO DI INTERFERIRE SUL NORMALE SVILUPPO DI UN ORGANISMO, PRIMA O DOPO LA NASCITA. INCLUDE EVENTI DI EMBRIO O FETO-TOSSICITA', DIFETTI PERI O POST-NATALI, ALTERATO SVILUPPO FISICO E/O MENTALE FINO ALLA PUBERTA'

- b) **CI POSSONO ESSERE NOTEVOLI DIFFERENZE FRA DIVERSE SPECIE ANIMALI IN TERMINI DI SENSIBILITA' E MANIFESTAZIONI DELLA "DEVELOPMENTAL TOXICITY".**
- c) **NEL TESTARE OGNI FARMACO VA UTILIZZATA ALMENO UNA SECONDA SPECIE ANIMALE, CON METICOLOSA INTERPRETAZIONE DEI RISULTATI.**

COSA ABBIAMO IMPARATO DALLA TRAGEDIA DELLA TALIDOMIDE DEGLI ANNI '50 E '60

- d) ADOZIONE DI RIGOROSI PROGRAMMI DI CONTROLLO, EDUCAZIONE E TUTELA DEI PAZIENTI CHE ASSUMONO TALIDOMIDE IN ETA' FERTILE
- STEPS  SYSTEM FOR THALIDOMIDE EDUCATION AND PRESCRIBING SAFETY (FDA)
 - PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA DI TALIDOMIDE CELGENE

PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

- **CRITERI DI DEFINIZIONE DELLE DONNE NON POTENZIALMENTE FERTILI**
ETA' \geq 50 ANNI E PRESENZA DI AMENORREA
NATURALE DA ALMENO 1 ANNO
- **ADOZIONE ININTERROTTA DI EFFICACI METODI CONTRACCETTIVI NELLE 4 SETTIMANE PRECEDENTI L'INIZIO DEL TRATTAMENTO, PER L'INTERA DURATA DELLA TERAPIA E PER LE 4 SETTIMANE SUCCESSIVE ALLA FINE DEL TRATTAMENTO**
- **TEST DI GRAVIDANZA OGNI 4 SETTIMANE**
- **LIMITAZIONI DI PRESCRIZIONE E DISPENSAZIONE NELLE DONNE POTENZIALMENTE FERTILI (MAX 4 SETTIMANE DI TRATTAMENTO)**

PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

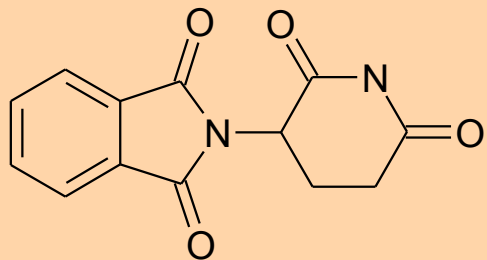
NEGLI UOMINI:

POICHE' TALIDOMIDE E' STATA RILEVATA NEL LIQUIDO SEMINALE, I MASCHI CHE ASSUMONO IL FARMACO DEVONO ESSERE CONSAPEVOLI DEL RISCHIO TERATOGENO ED UTILIZZARE SISTEMATICAMENTE IL PROFILATTICO OLTRE ALLA ADOZIONE DA PARTE DELLA PROPRIA PARTNER DI METODI CONTRACCETTIVI EFFICACI.

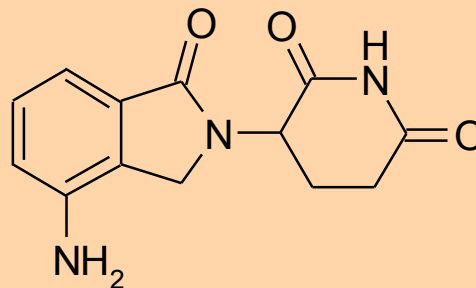
PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA

- **COUNSELLING**
- **MATERIALE INFORMATIVO**
- **CONSENSO INFORMATO**
- **PARTECIPAZIONE A INDAGINI E PROGRAMMA DI SORVEGLIANZA**
- **SCRUPOLOSA ATTIVITA' DI FARMACOVIGILANZA DA PARTE DEL MEDICO PRESCRITTORE**

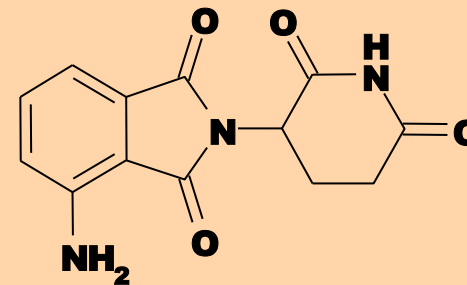
IMiDs IMMUNOMODULATORY DRUGS



Thalidomide



***Lenalidomide
(Revlimid®; CC-5013)***



***Pomalidomide
(CC-4047)***

IMiDs are structurally similar, but functionally different both qualitatively and quantitatively

LENALIDOMIDE / POMALIDOMIDE

- **ENTRAMBE TERATOGENE NELLE SCIMMIE, RATTI E CONIGLI.**
- **MALFORMAZIONI SIMILI A QUELLE INDOTTE DA TALIDOMIDE.**
- **RIGOROSA ADOZIONE DEL PROGRAMMA DI PREVENZIONE DELLA GRAVIDANZA STABILITO PER LA TALIDOMIDE.**



SE UN FARMACO APPARTIENE AD UNA CLASSE DI FARMACI CHE E' GIA' STATA BEN CARATTERIZZATA IN TERMINI DI DEVELOPMENTAL TOXICITY, ALTRI SPECIFICI STUDI NON VENGONO RITENUTI ESSENZIALI

PNAS

2013

Pomalidomide is nonteratogenic in chicken and zebrafish embryos and nonneurotoxic in vitro

Chris Mahony^a, Lynda Erskine^a, Jennifer Niven^b, Nigel H. Greig^c, William Douglas Figg^d, and Neil Vargesson^{a,1}

Schools of ^aMedical Sciences and ^bMedicine, Institute of Medical Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen AB25 2ZD, United Kingdom; ^cIntramural Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, MD 21224; and ^dIntramural Research Program, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892

Pomalidomide is strongly antiangiogenic and teratogenic in relevant animal models

*Robert J. D'Amato^{a,b}, Suzanne Lentzsch^c,
and Michael S. Rogers^{a,d,1}*

NUOVI FARMACI ANTI-TUMORALI E STUDI SULLA DEVELOPMENTAL TOXICITY

**BORTEZOMIB
CARFILZOMIB
BRENTUXIMAB
IBRUTINIB
IDELALISIB
VENETOCLAX**

- **LETTERATURA PRESSOCHE' ASSENTE**
- **POCHISSIMI DATI PROVENIENTI DALLE SCHEDE TECNICHE**
- **LINEE GUIDA LIMITATE IN TERMINI DI DISEGNO E CONDUZIONE DI STUDI NON CLINICI CHE TESTINO LA TOSSICITA' RIPRODUTTIVA**

NUOVI FARMACI ANTI-TUMORALI E STUDI SULLA DEVELOPMENTAL TOXICITY

IN MOLTI CASI, GLI STUDI SULLA DEVELOPMENTAL TOXICITY SONO CONSIDERATI NON PRIORITARI PER LE SEGUENTI RAGIONI:

- PERCHE' I FARMACI VENGONO UTILIZZATI PRINCIPALMENTE IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI IN ETA' NON FERTILE O POST-MENOPAUSALE**
- PERCHE' I PAZIENTI SOFFRONO DI UNA MALATTIA RITENUTA NON GUARIBILE, CON UNA ASPETTATIVA DI VITA LIMITATA**
- RITENUTI NON ESSENZIALI PER SUPPORTARE TRIALS CLINICI FINALIZZATI AL TRATTAMENTO DI PAZIENTI PER LO PIU' ANZIANI CON MALATTIA TUMORALE AVANZATA**

NUOVI FARMACI ANTI-TUMORALI E STUDI SULLA DEVELOPMENTAL TOXICITY

**BORTEZOMIB
CARFILZOMIB
BRENTUXIMAB
IBRUTINIB
IDELALISIB
VENETOCLAX**



- **NON SONO DISPONIBILI DATI CLINICI RELATIVI ALL'ESPOSIZIONE AI FARMACI DURANTE LA GRAVIDANZA**
- **UOMINI E DONNE IN ETA' FERTILE DEVONO USARE ADEGUATI METODI CONTRACCETTIVI DURANTE IL TRATTAMENTO E NEI 3 MESI SUCCESSIVI**
- **SONO EMBRIO E FETOTOSSICI SULL' ANIMALE (RATTO E CONIGLIO) IN MANIERA DOSE-DIPENDENTE**
- **ALLATTAMENTO CONTROINDICATO DURANTE IL TRATTAMENTO**

NUOVI FARMACI ANTI-TUMORALI E STUDI SULLA DEVELOPMENTAL TOXICITY

- **IL RITUXIMAB FU APPROVATO DALLE AGENZIE REGOLATORIE NEL 1997 PER IL TRATTAMENTO DEL LINFOMA FOLLICOLARE SENZA LA SOTTOMISSIONE DEI DATI NON-CLINICI RELATIVI ALLA TOSSICITA' RIPRODUTTIVA.**
- **GLI STUDI DI EMBRYOFETAL DEVELOPMENT (EFD) E DI PRE- AND POST-NATAL DEVELOPMENT (PPD) FURONO ESEGUITI IN SEGUITO, A SUPPORTO DELLA SOTTOMISSIONE PER LA COMMERCIALIZZAZIONE DELL'ANTICORPO IN PATOLOGIE NON-TUMORALI (ad esempio DISORDINI AUTOIMMUNI).**

NUOVI FARMACI ANTI-TUMORALI E STUDI SULLA DEVELOPMENTAL TOXICITY

- **I MODELLI ANIMALI NON-PRIMATI NON SONO VALIDI PER TESTARE LA TOSSICITA' DELLO SVILUPPO DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI. MA GLI STUDI SUI PRIMATI RIGUARDO ALLA TOSSICITA' DELLO SVILUPPO SONO MOLTO PIU' DIFFICILI RISPETTO A QUELLI SUI RODITORI O SUI CONIGLI (BASSO NUMERO DI ANIMALI CHE POSSONO ESSERE USATI, BASSO NUMERO DI NATI DISPONIBILI, ELEVATA PERCENTUALE DI ABORTI IN LABORATORIO, COSTI ELEVATI).**

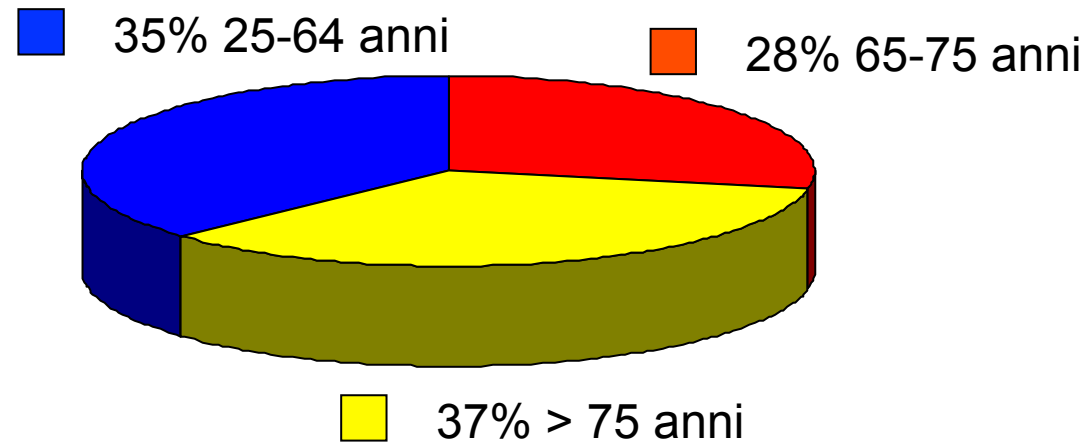
MIELOMA MULTIPLIO

Incidenza annuale = 3-4 casi/100.000

Età media alla diagnosi = 69 anni

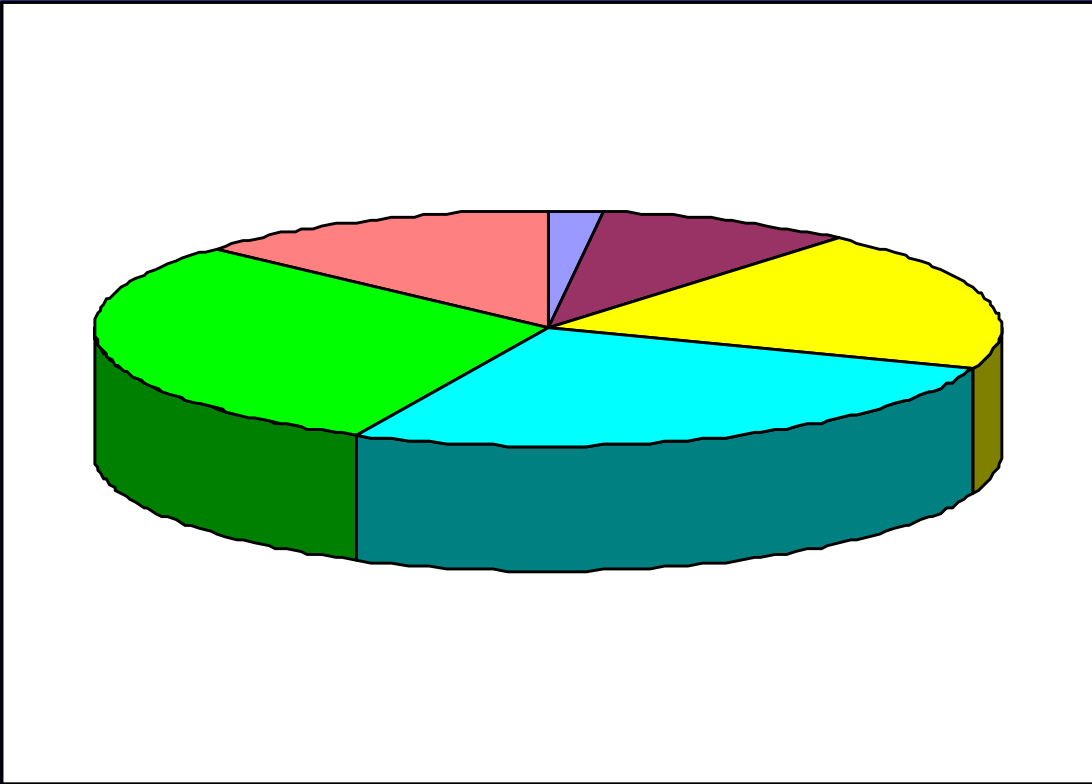
< 10 % dei pazienti ha meno di 50 anni

> 20% dei pazienti ha più di 80 anni



LLC

Età media alla diagnosi: 72 anni
Età media alla morte per LLC: 79 anni
Circa il 70% delle LLC hanno più di 65 anni alla diagnosi



- < 45 anni = 2%
- 45 - 54 anni = 9%
- 55 - 64 anni = 19.5%
- 65 - 74 anni = 26.5%
- 75 - 84 anni = 30%
- ≥ 85 anni = 13%

FERTILITA' E TKIs

ITALIAN CML REGISTRY 2008-2013 AGE DISTRIBUTION AT DIAGNOSIS

<u>AGE</u>	<u>MALES</u>	<u>FEMALES</u>	<u>TOTAL</u>
18-29 y	7,0%	6.7%	13.7%
30-39 y	8,9%	8,9%	17.8%
40-49 y	9.6%	9.7%	19.3%
50-59 y	7.7%	8.3%	16.1%
60-69 y	6.6%	7.2%	13.8%
70-79 y	5.1%	6.3%	11.4%
≥ 80 y	2.8%	4.9%	7.7%

MEDIAN AGE = 52 yrs

FERTILITA' E TKIs

TKI IN MODELLI ANIMALI (TOPO E CONIGLIO)

IMATINIB

- NESSUN EFFETTO SULLA FERTILITA' NE' NELL'ANIMALE MASCHIO NE' NELL'ANIMALE FEMMINA
- NEL MASCHIO TRATTATO CON DOSAGGI DI IMATINIB CORRISPONDENTI AD UN DOSAGGIO PIU' ELEVATO RISPETTO ALLO STANDARD NELL'UOMO, OSSERVATI UNA RIDUZIONE DEL PESO DEI TESTICOLI E UNA RIDUZIONE DELLA MOTILITA' DEGLI SPERMATOZOI

FERTILITA' E TKIs

TKI IN MODELLI ANIMALI (TOPO E CONIGLIO)

IMATINIB

- NELLA FEMMINA TRATTATA A DOSI STANDARD NESSUNA ALTERAZIONE DEL PESO DELLE OVAIE E DELLA MORFOLOGIA DEI FOLLICOLI A DIFFERENTI STADI MATURATIVI.
- DURANTE L'ORGANOGENESI ALLA DOSE CORRISPONDENTE A 1000 MG NELL'UOMO INDUZIONE DI EFFETTI TERATOGENI SOPRATTUTTO A LIVELLO DELLE OSSA CRANICHE (AGENESIA DELLE OSSA FRONTALI E PARIETALI, ENCEFALOCELE, EXENCEFALIA).
A DOSI > 1000 MG: PERDITA DEL FETO IN TUTTI GLI ANIMALI TRATTATI.
- IMATINIB E' ESCRETO NEL LATTE MATERNO

FERTILITA' E TKIs

TKI IN MODELLI ANIMALI (TOPO E CONIGLIO)

NILOTINIB

NESSUN EFFETTO SULLA FERTILITA' NEGLI ANIMALI MASCHI O FEMMINE ALLE DOSI STANDARD. RISPETTO ALL'IMATINIB, NON EVIDENZA DI EFFETTI TERATOGENI NEL TOPO O NEL CONIGLIO A DOSI STANDARD, MA EMBRIOTOSSICO E FETOTOSSICO A DOSI PIU' ELEVATE.

NEL FETO LA CONCENTRAZIONE TISSUTALE DEL FARMACO E' PIU' BASSA RISPETTO ALLA CONCENTRAZIONE NEGLI ORGANI MATERNI, AD ECCEZIONE DEL FEGATO (IN CUI LA CONCENTRAZIONE FETALE E' 1.6 VOLTE SUPERIORE).

NILOTINIB E' ESCRETO NEL LATTE MATERNO.

FERTILITA' E TKIs

TKI IN MODELLI ANIMALI (TOPO E CONIGLIO)

DASATINIB

- NON SEMBRA RIDURRE LA FERTILITA' NEL TOPO, ANCHE SE NEL MASCHIO E' STATA RIPORTATA LA RIDUZIONE DEL PESO E DELLA CAPACITA' SECRETIVA DELLA PROSTATA E DELLE VESCICOLE SEMINALI
- EMBRIOTOSSICO, FETOTOSSICO, INDUTTORE DI MORTE DEL FETO, A DIVERSI DOSAGGI
- TERATOGENICITA' A LIVELLO SCHELETRICO (OSSA CRANICHE, SCAPOLE, COSTE) ED EPATICO (MICROEPATIA)
- NON E' CHIARO SE DASATINIB SIA ESCRETO NEL LATTE MATERNO

FERTILITA' E TKIs

TKI IN MODELLI ANIMALI (TOPO E CONIGLIO)

PONATINIB

- SUGLI ORGANI RIPRODUTTIVI PUO' INDURRE NEI TOPI DEGENERAZIONE DELL'EPITELIO TESTICOLARE E ATRESIA DEI FOLLICOLI CON ASSOCIATA ATROFIA DELL'ENDOMETRIO NELLA SCIMMIA
- EMBRIOTOSSICO E FETOTOSSICO A DIVERSI DOSAGGI
- INDUTTORE DI MALFORMAZIONI A LIVELLO SCHELETRICO (VERTEBRE, STERNO, COSTE, OSSA DEL BACINO) MA ANCHE A LIVELLO DI RENI, URETERI, OVAIO, GENITALI ESTERNI, FEGATO, CUORE E GROSSI VASI (TRASPOSIZIONE)

FERTILITA' E TKIs

TKIs NELL'UOMO

MASCHIO

CIRCA 300 CASI SEGNALATI A TUTT'OGGI DI GRAVIDANZE IN DONNE PARTNERS DI PAZIENTI MASCHI IN TRATTAMENTO CON IMATINIB A DOSI STANDARD

NON E' STATO RIPORTATO UN RISCHIO AUMENTATO DI MALFORMAZIONI O DI ABORTO

FERTILITA' E TKIs

TKIs NELL'UOMO

MASCHIO

REGISTRO GIMEMA
(Abruzzese E. et al, 2015)

- 30 CONCEPIMENTI DA PARTE DI MASCHI IN CORSO DI IMATINIB, CON 34 NASCITE
- PARTO TRA 34a E 42a SETTIMANA, 1 BIMBO PRETERMINE.
- PESO MEDIO ALLA NASCITA: 3.1 KG (1.9-4.4), LUNGHEZZA 50 CM
- 1 CASO DI ITTERO NEONATALE, 1 CASO DI DISPLASIA CONGENITA DELL'ANCA
- NESSUN EVENTO MALFORMATIVO
- NESSUN PROBLEMA RIPORTATO NEI PRIMI ANNI DI VITA (3-5 ANNI)

FERTILITA' E TKIs

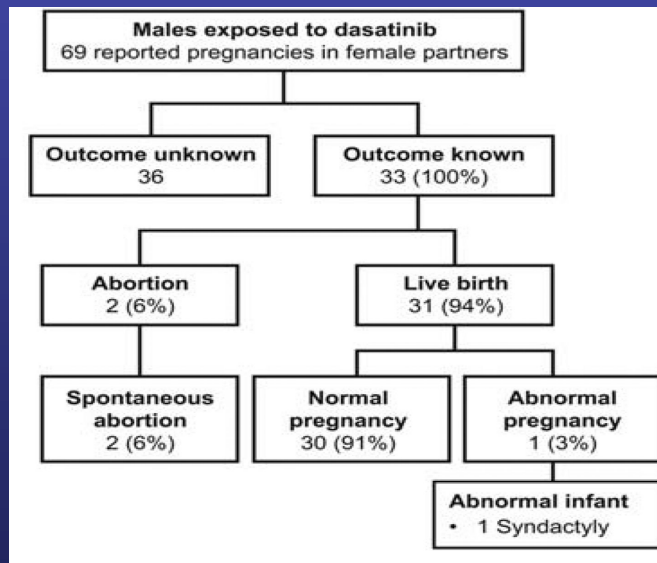
TKIs NELL'UOMO

MASCHIO

NILOTINIB

RIPORTATI 50 CASI DI GRAVIDANZE
NON RIPORTATI EVENTI AVVERSI, A PARTE 1 CASO DI ANORMALITA' FETALE
CHE HA PORTATO ALL'ABORTO

DASATINIB



"The impact of Dasatinib on pregnancy outcomes"
Cortes J.E. et al, Am J Hemat 2015

FERTILITA' E TKIs

The effects of imatinib on pregnancy outcome

Seonaid M. Pye,¹ Jorge Cortes,² Patricia Ault,² Alan Hatfield,³ Hagop Kantarjian,² Richard Pilot,³ Gianantonio Rosti,⁴ and Jane F. Apperley¹

Imatinib has now been in use for almost 10 years. Despite this cumulative experience, little is known about its effects on pregnancy; as a result, there are few published data to facilitate the counseling of women who conceive while taking imatinib. The results we now present provide information which may be of use in such circumstances. Of 180 women ex-

posed to imatinib during pregnancy, outcome data are available for 125 (69%). Of those with known outcomes, 50% delivered normal infants and 28% underwent elective terminations, 3 following the identification of abnormalities. There were a total of 12 infants in whom abnormalities were identified, 3 of which had strikingly similar complex malformations that are

clearly a cause for concern. It appears that although most pregnancies exposed to imatinib are likely to have a successful outcome, there remains a risk that exposure may result in serious fetal malformations. (Blood. 2008;111:5505-5508)

© 2008 by The American Society of Hematology

Fetus no.	Trimester exposure	Pregnancy outcome	Maternal age, y	Imatinib dose (OD), mg	Other medication	Fetal abnormality
1	First	Elective termination	29	300	None	Abnormal ultrasound, elevated AFP
2	All	Elective termination	35	NK	Warfarin, paracetamol, levofloxacin, lorazepam, heparin, prochlorperazine	Warfarin embryopathy: depressed nasal bridge, choanal stenosis, Dandy Walker cyst, ventricular septal defect, coarctation of the aorta, gastroschisis
3	Unknown	Elective termination	37	400	Omeprazole	Cleft palate, polydactyly
4	First	Stillbirth at 34 wk	25	400	Hydroxyurea after first trimester	Meningocele
5	First	Live birth	35	400	Hydroxyurea	Premature closure of skull sutures
6	First	Live birth	Unknown	NK	None	Scoliosis, small exomphalos
7	First	Live birth, premature at week 30: baby died after 45 min	25	400	NK	Communicating hydrocephalus, cerebellar hypoplasia, atrial septal defect, overriding aorta, ascites, pericardial effusion
8	First	Live birth	27	300	Anagrelide and hydroxyurea (timing unknown)	Hypospadias
9	First	Live birth	29	300	None	Hypospadias
10	First	Live birth	35	400	Hydroxyurea after first trimester	Pyloric stenosis
11	First	Live birth	Unknown	400	None	Hypoplastic lungs, exomphalos, left duplex kidney, right absent kidney, hemivertebrae, and right shoulder anomaly
12	Unknown	Live birth (premature)	Unknown	400	Interferon	Exomphalos, right renal agenesis and hemivertebrae

FERTILITA' E TKIs

FEMMINA

IMATINIB

Tyrosine Kinase Inhibitors and Pregnancy

Elisabetta Abruzzese, Malgorzata Monika Trawinska, Alessio Pio Perrotti and Paolo De Fabritiis

Pregnancy outcome	Total number N=265	(%) with known outcome N=210	Real % (excluding elective termination with no known problems)
Normal Live Infant	128	60% (210 pregnancies)	77% (167 pregnancies)
Elective Termination	43	20%	excluded
Fetal Abnormality	15	7%	9%
Spontaneous Abortion	24	11%	14%
Unknown	55	0	0

Abruzzese E. et al, Med J Hemat 2014

FERTILITA' E TKIs

TKIs NELL'UOMO

FEMMINA

NILOTINIB

- DATI MOLTO SCARSI
- 50 CASI DI GRAVIDANZE (45 DELLE QUALI APPARTENENTI AL NILOTINIB INVESTIGATOR'S BROCHURE)
- 3 CASI DI MALFORMAZIONI (1 ONFALOCELE, 2 TRASPOSIZIONI DI GROSSI VASI IN PARTO GEMELLARE)

FERTILITA' E TKIs

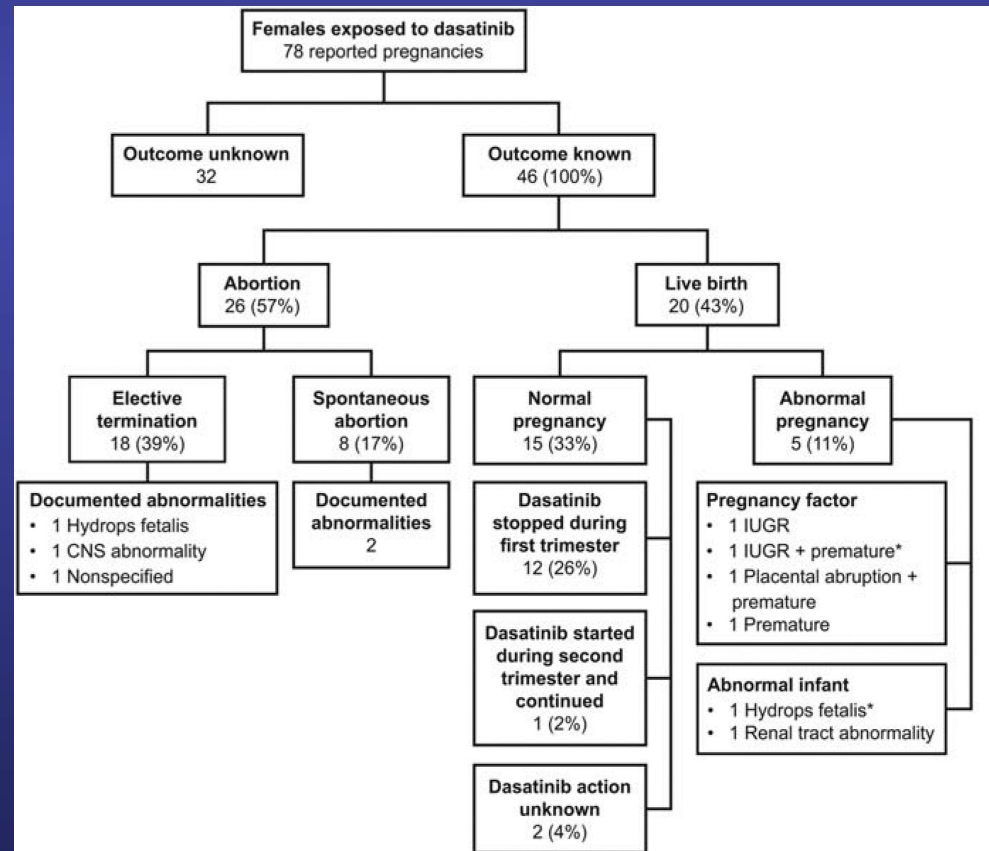
TKIs NELL'UOMO

FEMMINA

DASATINIB

“The impact of Dasatinib on pregnancy outcomes”

Cortes J.E. et al, Am J Hemat 2015



FERTILITA' E TKIs

STUDI PRECLINICI NELL'ANIMALE E LE ESPERIENZE NELL'UOMO SUGGERISCONO CHE:

1) LA TERAPIA CON TKIs NON SEMBRA MENOMARE LA CAPACITA' RIPRODUTTIVA DELL'INDIVIDUO SIA MASCHIO SIA FEMMINA.

2) NEL MASCHIO NON VI E' AUMENTATO RISCHIO DI EMBRIO O FETO-TOSSICITA' DA TKIs. (MA I NUMERI SONO ANCORA RELATIVAMENTE PICCOLI!) LA CRIOPRESERVAZIONE DELLO SPERMA PRE-INIZIO DEL TRATTAMENTO PUO' ESSERE VALUTATA.

FERTILITA' E TKIs

3) NELLA FEMMINA L'ESPOSIZIONE AI TKIs DOPO IL CONCEPIMENTO PUO' RISULTARE IN GRAVI MALFORMAZIONI DEL FETO E IN ABORTO SPONTANEO, LA CUI INCIDENZA DIPENDE DALLA DOSE DEL FARMACO E DAL PERIODO DELLA GESTAZIONE.

NECESSITA' DI CHIARA INFORMAZIONE ALLA DIAGNOSI CIRCA IL RISCHIO PER IL FETO IN CASO DI GRAVIDANZE NON PROGRAMMATE E PER LA MADRE IN CASI DI DISCONTINUAZIONE DEL TRATTAMENTO.

VA INCORAGGIATA L'ADOZIONE DI EFFICACI METODI CONTRACCETTIVI, SOPRATTUTTO PER I PRIMI 2 ANNI DI TERAPIA CON TKIs, PER PERMETTERE IL RAGGIUNGIMENTO E IL CONSOLIDAMENTO DELLA MIGLIORE RISPOSTA DELLA LMC.

FERTILITA' E TKIs

GRAVIDANZA

3 DIVERSE SITUAZIONI:

- **PAZIENTE IN GRAVIDANZA SCOPRE DI AVERE LA LMC**
- **PAZIENTE CON LMC PROGRAMMA UNA GRAVIDANZA**
- **PAZIENTE CON LMC HA UNA GRAVIDANZA NON PROGRAMMATA**

FERTILITA' E TKIs

TKIs E GRAVIDANZA

- **LA LMC NON MODIFICA IL DECORSO DELLA GRAVIDANZA, NE' LA GRAVIDANZA MODIFICA IL DECORSO DELLA LMC.**
- **TKIs NON DEVONO ESSERE UTILIZZATI DURANTE LA GRAVIDANZA SPECIALMENTE DURANTE IL PRIMO TRIMESTRE.**
- **NILOTINIB E' FRA I DIVERSI TKIs QUELLO "MENO TOSSICO", POICHE' NON ATTRAVERSA LA PLACENTA A SIGNIFICATIVE CONCENTRAZIONI E SEMBRA ESSERE MENO TERATOGENO.**
- **IMATINIB E' UNA MOLECOLA ALTAMENTE LEGATA ALLE PROTEINE PLASMATICHE E HA UN PESO MOLECOLARE MOLTO ELEVATO, CHE DOVREBBE LIMITARE IL PASSAGGIO PLACENTARE.**

FERTILITA' E TKIs

Imatinib use during pregnancy and breast feeding: a case report and review of the literature

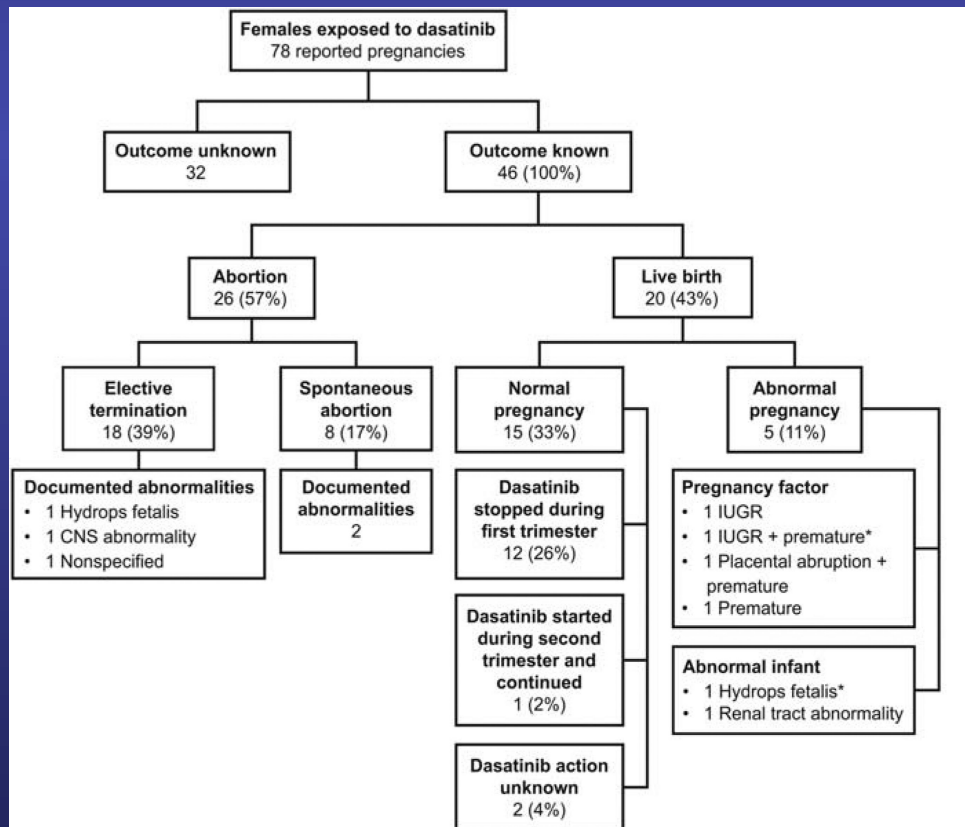
Ridvan Ali · Fahir Ozkalemkas · Yalcin Kimya ·
Nilgun Koksal · Vildan Ozkocaman · Tuna Gulten ·
Hakan Yorulmaz · Ahmet Tunali

	Time	Concentration of Imatinib (ng/mL)
Maternal blood	16 h after a maternal dose of imatinib, at delivery	1,562.0
Umbilical cord blood	16 h after a maternal dose of imatinib, at delivery	338.0
Infant peripheral blood	16 h after a maternal dose of imatinib, at delivery	478.0
Infant peripheral blood	16 h after delivery, 32 h after a maternal dose of imatinib	183.5
Infant peripheral blood	7th day after a maternal dose of imatinib	<10.0
Maternal blood	2nd day postpartum, 12 h after a maternal dose of imatinib	2,385.0
Breast milk	7th day postpartum, 14 h after a maternal dose of imatinib	1,430.0
Breast milk	14th day postpartum, 10 h after a maternal dose of imatinib	2,623.0
Breast milk	15th day postpartum, 16 h after a maternal dose of imatinib	1,921.0
Breast milk	16th day postpartum, 12 h after a maternal dose of imatinib	2,378.0

FERTILITA' E TKIs

TKIs E GRAVIDANZA

- DASATINIB ATTRAVERSA LA PLACENTA IN QUALSIASI PERIODO DELLA GESTAZIONE E SI ASSOCIA AD UN IMPATTO SFAVOREVOLE SUL NASCITURO.**



“The impact of Dasatinib on pregnancy outcomes”

Cortes J.E. et al, Am J Hemat 2015

FERTILITA' E TKIs

TKIs E GRAVIDANZA

- **NESSUN TIPO DI TKI DOVREBBE ESSERE USATO IN GRAVIDANZA**
- **IN CASO DI ASSOLUTA NECESSITA':**
 - **MAI DASATINIB**
 - **IMATINIB SOLO A PARTIRE DALLA 14a SETTIMANA**
 - **NILOTINIB EVENTUALMENTE ANCHE NEL PRIMO TRIMESTRE**

FERTILITA' E TKIs

ALTRI FARMACI PER LMC IN GRAVIDANZA

IFN

- NON ATTRAVERSA LA PLACENTA A CAUSA DEL SUO ELEVATO PESO MOLECOLARE
- NON E' TERATOGENO NE' IN VITRO NE' IN VIVO SUL TOPO E SUL CONIGLIO
- LA FORMA PEGILATA E' CONTROINDICATA A CAUSA DEL POSSIBILE DANNO DA ACCUMULO DI POLIETILENGLICICO

ONCOCARBIDE

- EMBRIOTOSSICA E TERATOGENA IN VARIE SPECIE ANIMALI
- DA UTILIZZARE IN GRAVIDANZA CON GRANDE CAUTELA, MEGLIO SOLO NEL 3° TRIMESTRE

LEUCOAFERESI

- SE GLOBULI BIANCHI > 200.000, ASSOCIATA AD IFN

FERTILITA' E TKIs

- **PIANIFICAZIONE DELLA GRAVIDANZA**
- **IN CASO DI RAGGIUNGIMENTO DI UNA MMR STABILE, DI DURATA ALMENO PARI A 24 MESI, LA TERAPIA CON TKI PUO' ESSERE DISCONTINUATA IN FUNZIONE DELLA GRAVIDANZA**
- **IL TKI DOVREBBE ESSERE STOPPATO IMMEDIATAMENTE PRIMA O DOPO IL CONCEPIMENTO, MEGLIO ALL'OVULAZIONE. DA RI-ASSUMERE IN CASO DI RIPRESA DELLE MESTRUAZIONI**
- **MONITORAGGIO DELLA RT-PCR QUANTITATIVA A CADENZA MENSILE**
- **IN CASO DI PERDITA DELLA RISPOSTA, DA CONSIDERARE IFN**

FERTILITA' E TKIs

- GRAVIDANZA NON PROGRAMMATA
- IMMEDIATA INTERRUZIONE DEL TKI
- VALUTAZIONE DELLA SETTIMANA DELLA GESTAZIONE E DEL TIPO DI TKI UTILIZZATO
- MONITORAGGIO ACCURATO DELL'ANDAMENTO DELLA GRAVIDANZA
- IFN PUO' ESSERE CONSIDERATO LUNGO TUTTO IL PERIODO DI GESTAZIONE

FERTILITA' E TKIs

Table 1. Management of a female patient with CML willing to conceive.

Preconception	<ul style="list-style-type: none"> – Plan pregnancy if >18–24 months stable >Major Molecular Remission – Counselling with ob-gyn/andrology to check on: fertility routine preconceptional tests monitoring ovulation
TKI interruption	<ul style="list-style-type: none"> – Stop TKI if trying to get pregnant (especially if TKI is dasatinib) at ovulation, restart if menstrual cycle comes back – Stop TKI at first pregnancy test positive (7–10 days after ovulation before implant if planned) – No TKI therapy between 5–13 weeks, or 31–71 days after last menstrual cycle (organogenesis) – If available, get in touch with the team that will follow the pregnancy-delivery (hematologist, ob-gyn, neonatologist)
Disease monitoring	<p>Blood counts according to pregnancy follow-up Q-PCR every month if no 4/4.5 MR Q-PCR every 2 months if 4/4.5MR In case of loss response always consider risk mother/baby Consider treatment if loss of MMR/CCyR Restart treatment if loss of hematologic response</p>
Postdelivery	<p>If no treatment and needing to restart, breastfeed the first 2–5 days to give the child colostrum If in MMR/CCyR consider continuing breastfeeding depending on PCR results No need to change TKI at retreatment if response was good</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • 4 MR corresponds to a BCR-ABL transcript $\leq 0.01\%$ copies with 10,000 ABL copies. • 4.5 MR corresponds to a BCR-ABL transcript $\leq 0.0032\%$ copies with 32,000 ABL copies.

“Management of pregnant chronic myeloid leukemia patients” Abruzzese E. et al, Expert Review of Hematology 2016