

(赞鲁替尼)

通用名: Zanubrutinib (赞鲁替尼)
商品名: 百济神州 (BeiGene) 的 Brukinsa®
其他名称: BGB-3111

药物类型: zanubrutinib (赞鲁替尼) 是一种靶向治疗用药。靶向治疗是经多年研究的结果, 这些研究旨在了解癌细胞和正常细胞间的差异。这些研究信息是用于开发一种疗法, 其在攻击癌细胞的同时, 将对正常细胞的损害降到最小, 同时减少副作用。每种靶向治疗的原理各有些许差异, 但都会干扰癌细胞生长、分裂、修复, 和/或与其他细胞交流的能力。

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 的适用症是什么?

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 已被美国食品和药物管理局 (FDA) 批准用于治疗华氏巨球蛋白血症 (WM)。美国国家综合癌症网络 (NCCN®) (由美国 31 个癌症中心组成的联盟) 已更新了其 WM 指南, 将 zanubrutinib (赞鲁替尼) 作为主要或一线治疗以及既往治疗的 WM 的首选方案之一。首选方案基于卓越的疗效、安全性和确凿的证据。

NCCN® 指南还评估了证据的质量以及医生之间的共识。Zanubrutinib (赞鲁替尼) 和 ibrutinib (依鲁替尼) (伴或不伴利妥昔单抗) 是唯一的 1 类推荐药物, 1 类推荐定义为具有高水平证据和一致共识, 即该药物适用于 WM 患者。

FDA 批准和将 zanubrutinib (赞鲁替尼) 加入 NCCN® 指南是基于 ASPEN 研究的结果作出的 (见下文)。这项研究比较了 zanubrutinib (赞鲁替尼) 与 ibrutinib (依鲁替尼) 的安全性和疗效。加拿大卫生部也根据 ASPEN 研究结果批准了将 zanubrutinib (赞鲁替尼) 用于治疗 WM。中国国家药品监督管理局已有条件地批准了将 zanubrutinib (赞鲁替尼) 用于治疗复发性或难治性 WM 患者。欧洲药品管理局批准了将 zanubrutinib (赞鲁替尼) 用于治疗既往已接受过至少一种治疗的 WM 患者, 或用于不适合化学免疫治疗的患者的一线治疗。

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 是如何发挥作用的?

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 是一种用于抑制布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 功能的药物, 类似于 ibrutinib (依鲁替尼) 和 acalabrutinib (阿卡替尼)。BTK 是 B 细胞受体信号传递复合物的关键信号分子, 该复合物在恶性 B 细胞的存活中起着重要作用。zanubrutinib (赞鲁替尼) 可以阻断会刺激恶性 B 细胞失控式生长和分裂的信号。

临床试验数据的结果是什么?

WM 患者在治疗之后的一段时期内出现的病情稳定、病情状态改善或疾病不幸发生进展被称为“反应”。虽然通常疾病状况改善被称为“缓解”, 但首选的科学术语是“反应”。WM 患者对治疗的反应和反应持续时间不尽相同。目前, 没有能够准确预测个体患者的反应或反应时长的方法。WM 研究的目标之一是根据每个人的疾病生物学和独特的基因组组成的变化, 更准确地确定患者对特定治疗的反应。

在一项针对未接受过治疗或复发性/难治性 (R/R) WM 患者的 I 期研究中，zanubrutinib (赞鲁替尼) 的总反应率 (ORR) 为 96%，良好部分反应率 (VGPR)/完全反应率 (CR) 为 45%，且具有良好的安全性和耐受性。

在澳大利亚、欧洲和美国的 61 个中心对 229 名复发性/难治性 (R/R) 或诊断后尚未开始治疗的 WM 患者进行了一项大规模的头对头多中心 III 期临床试验，将 zanubrutinib (赞鲁替尼) 和 ibrutinib (依鲁替尼) 作为单药治疗进行了比较 (ASPEN 研究)。这项试验的主要终点 (主要目标) 是评估与 ibrutinib (依鲁替尼) 相比，zanubrutinib (赞鲁替尼) 治疗后达到完全反应 (CR) 或良好部分反应 (VGPR) 的患者的比例。尽管这些结果没有统计学差异，但与 ibrutinib (依鲁替尼) 相比，zanubrutinib (赞鲁替尼) 治疗后的 VGPR 率在数值上更高 (28.4% 对 19.2%)。使用 zanubrutinib (赞鲁替尼) 还显著降低了心房颤动 (心律不齐) 的风险，并减少了出血、腹泻和高血压。与 ibrutinib (依鲁替尼) 相比，zanubrutinib (赞鲁替尼) 治疗患者时有一种副作用 - 中性粒细胞减少症 (血液中中性粒细胞计数减少) 更常见，但并未伴有感染增加。

尚未正式研究 Zanubrutinib (赞鲁替尼) 用于治疗 Bing-Neel 综合征时的效果，但最近的一份病例报告描述了 Bing-Neel 综合征患者的临床改善。需要额外的研究来研究 zanubrutinib (赞鲁替尼) 在这种情况下的潜在用途。

表 1.ASPEN 研究： Zanubrutinib (赞鲁替尼) 对比 ibrutinib (依鲁替尼) 的 III 期临床试验 (中位随访时间 19.4 个月)¹

| WM 的反应标准 | zanubrutinib (赞鲁替尼) | ibrutinib (依鲁替尼) |
|---|---------------------|------------------|
| 总反应率 (ORR) - 至少有轻微反应 (CR + VGPR + PR + MR) | 94% | 93% |
| 重大反应率 (MR) - 至少有部分反应 (CR + VGPR + PR) | 78% | 77% |
| 良好部分反应率 (VGPR) - M-蛋白下降 ≥ 90%，腺病/器官肿大消退，无活动性疾病新体征或症状 | 28% | 19% |
| 18 个月至下次治疗时间的无进展生存率 (PFS) | 85% | 84% |

表 2.ASPEN 研究： Zanubrutinib (赞鲁替尼) 对比 ibrutinib (依鲁替尼) 不良事件的 III 期临床试验。¹

| | Zanubrutinib (赞鲁替尼) * | Ibrutinib (依鲁替尼) * |
|-------------------------|-----------------------|--------------------|
| 心房颤动 | 2% (0%) | 15% (4%) |
| 肌肉痉挛 | 10% (0%) | 24% (1%) |
| 挫伤 (瘀伤) | 13% (0%) | 24% (0%) |
| 腹泻 | 21% (3%) | 32% (1%) |
| 肺炎 | 2% (1%) | 12% (7%) |
| 外周水肿 (腿和手肿胀) | 9% (0%) | 19% (0%) |
| 中性粒细胞减少症 (中性粒细胞/白细胞计数低) | 29% (20%) | 13% (8%) |

* 该表显示了出现每种副作用的患者百分比。第一个数字显示了所有严重级别的患者百分比；第二个数字仅显示了 3 级或更高级别 (定义为严重和不期望发生, 或更糟) 的患者百分比。

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 如何给药?

zanubrutinib (赞鲁替尼) 的剂量因患者而异。遵照医疗团队的指示或标签上的说明。以下信息仅包括 zanubrutinib (赞鲁替尼) 的平均剂量。如果您的剂量不同, 请勿更改, 除非医疗团队告诉您可以这样做。

在美国, zanubrutinib (赞鲁替尼) 在专业药房有售。通常, WM 的适用剂量为 2 颗 80 mg (160 mg) 胶囊, 每日口服两次, 每天固定时间间隔大约 12 小时服用, 直至出现疾病进展或不可接受的耐受性。胶囊至少须用 250 毫升水吞服 (请勿研碎、打开、咀嚼或溶解)。此药物可饭后或空腹服用。zanubrutinib (赞鲁替尼) 需严格按照处方服用。如果漏服, 请在同一天记起时立即服用, 并在第二天恢复正常服药计划。除非医疗提供方有指示, 否则不得改变剂量或停止用药。zanubrutinib (赞鲁替尼) 胶囊应在室温 (68 至 77 华氏度/20 至 25 摄氏度) 下储存。

肝功能严重受损的患者可减少 zanubrutinib (赞鲁替尼) 的推荐剂量。也可能因药物相互作用而改变 zanubrutinib (赞鲁替尼) 的剂量, 如多种抗惊厥、抗真菌和抗菌药物。通常, 不建议与以下任何药物一起服用 zanubrutinib (赞鲁替尼), 但在某些情况下可能需要服用。如果同时开具了两种药物,

医疗团队可以改变剂量, 或改变一种或两种药物的服用频率。以下清单可能未包含所有药物:

| | | |
|-------|-------|-------|
| 阿帕鲁他胺 | 考尼伐坦 | 氟康唑 |
| 阿瑞匹坦 | 克里唑蒂尼 | 氟伏沙明 |
| 阿扎那韦 | 环孢素 | 福斯纳普坦 |
| 博赛泼维 | 地尔硫卓 | 磷苯妥英 |
| 波生坦 | 决奈达隆 | 艾代拉利司 |
| 卡马西平 | 依法韦仑 | 伊马替尼 |
| 环丙沙星 | 恩杂鲁胺 | 茚地那韦 |
| 克拉霉素 | 红霉素 | 伊曲康唑 |
| 可比司他 | 苜蓿 | 酮康唑 |

利特莫韦
洛匹那韦
氯拉替尼
鲁玛卡托
米托坦
莫达非尼
纳夫西林
尼法佐酮

奈非那韦
奈妥匹坦
尼罗替尼
苯巴比妥
苯妥英钠
波沙康唑
普里米酮
利福布汀

利福平
利托那韦
沙奎那维
贯叶连翘
特拉普韦
泰利霉素
维拉帕米
伏立康唑

请勿在未咨询过医疗团队的情况下服用其他药物。这包括处方药、非处方药 (OTC)、草药或维生素补充剂。在使用 zanubrutinib (赞鲁替尼) 进行治疗期间, 不得摄入西柚和西柚汁。本说明书并未包含所有可能的药物相互作用。

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 有哪些副作用?

尽管 III 期试验表明 zanubrutinib (赞鲁替尼) 治疗 WM 患者的安全性和耐受性持续改善, 但 zanubrutinib (赞鲁替尼) 可能会引起危及生命的严重副作用, 包括严重的失血问题 (内出血)、感染、血细胞计数下降、皮肤癌等新癌症, 以及心律问题。

服用 zanubrutinib (赞鲁替尼) 的患者最常见的副作用是中性粒细胞减少 (循环中性粒细胞数量少, 中性粒细胞是一种白细胞)、血小板减少 (凝血所需的小血小板数量少)、上呼吸道感染 (如普通感冒)、白细胞总数减少、贫血 (循环红细胞数量减少)、皮疹、腹泻、瘀伤和咳嗽。不太常见的副作用包括肌肉疼痛、肺炎、尿路感染、血尿症 (尿中带血)、疲劳、便秘和比瘀伤更严重的失血问题, 如内出血。

Zanubrutinib (赞鲁替尼) 其他潜在的严重副作用有心房颤动和心房扑动。患有高血压病 (高血压)、既往性心律失常 (心律不齐或异常)、急性感染等心脏危险因素的患者发生此副作用的风险可能增加。服用 zanubrutinib (赞鲁替尼) 的患者应定期监测心律失常 (心悸、头晕、呼吸困难 (呼吸短促))、严重感染、出血/大出血和血细胞数量降低等症状并予以适当治疗。

zanubrutinib (赞鲁替尼) 会使皮肤对阳光更敏感, 并增加患皮肤癌的可能性, 因此, 应限制暴露在太阳下的时间, 应使用防晒霜, 穿戴尽可能遮盖皮肤的帽子和衣服。

发生于少于 10% 的患者中且非常罕见的副作用未在此处列出。副作用的存在与否及/或其严重程度与药物疗效并无关联。Zanubrutinib (赞鲁替尼) 的相关副作用可能完全可控, 但应始终将其报告给医疗服务人员。大多数患者不会出现下列所有副作用。副作用的发作时间、持续时间以及严重程度通常可以预测。副作用大多具有可复性, 并于治疗结束消失。

处于生育年龄的男性及女性患者应在治疗期间及服用最后一剂药物后至少一个星期内 (若由于疾病进展或不可控的副作用而要求患者停止治疗) 采取有效的避孕措施。Zanubrutinib (赞鲁替尼) 可能会对胎儿造成伤害, 且目前尚不清楚此药物是否会出现于母乳中, 因此孕妇或哺乳期女性不应服用此药物。

何时联系医生或医疗服务人员？

若出现以下任何症状，无论白天或夜晚，请立即联系您的医生或医疗服务人员： 发烧到 100.4°F (38°C) 及以上或者发冷（两者都可能是感染征兆），呼吸急促或呼吸困难，咳嗽以及任何出血不止。

如有任何出血体征或症状，请告知医疗团队，包括血便、黑色大便、焦油样大便、粉红色或棕色尿液、意外或严重出血、呕吐物带血或类似咖啡渣的呕吐物、咳血或咳出血块、瘀伤加重、头晕、虚弱、困惑、言语变化，或者持续很长时间的头痛。Zanubrutinib（赞鲁替尼）造成血液计数减少（白细胞、血小板和红细胞）是常见现象，但也可能很严重。在用 zanubrutinib（赞鲁替尼）进行治疗期间，医疗团队应进行血液检测，以检查血液计数的变化。若有任何不寻常症状，请务必随时告知您的医疗服务人员。

接受 Zanubrutinib（赞鲁替尼）期间有哪些自我照护建议？

在接受 zanubrutinib（赞鲁替尼）治疗期间，患者应避免食用西柚、西柚汁和贯叶连翘等草药补充剂。Zanubrutinib（赞鲁替尼）可能会进一步增加服用血液稀释剂药物（包括 Aspirin（阿司匹林））患者的出血风险。任何计划进行的外科手术或牙科手术都应 与医疗服务人员商讨。根据出血风险的不同，可能需要在手术前后停用 zanubrutinib（赞鲁替尼）一小段时间（3 - 7 天）。

Zanubrutinib（赞鲁替尼）可能降低灭活（非活性）疫苗的功效。服用 zanubrutinib（赞鲁替尼）期间，未经医疗服务人员批准，不应进行免疫接种或疫苗接种。应在开始用药前至少两周完成所有适当的疫苗接种。如在治疗期间进行了接种，则在停用 zanubrutinib（赞鲁替尼）至少 3 个月后重新接种。接受免疫抑制疗法（如 zanubrutinib（赞鲁替尼））的患者，应避免使用活微生物疫苗。在开始服用 zanubrutinib（赞鲁替尼）之前，如果您感染或曾感染过乙型肝炎病毒 (HBV)，请通知您的医疗服务人员，因为在治疗期间可能会发生严重感染。

除非另有医嘱，否则请摄取充足的水分，每 24 小时必须至少喝 2-3 公升水。

经常用肥皂和水洗手，尽量不要用手触摸鼻子和嘴巴。

由于感染风险可能增加，请尽量避免与人群或感冒患者接触；若有发烧或任何感染征兆，请立即告知您的医疗服务人员。

请务必告知医生和药师您在服用的任何其他药物（包括处方药、非处方药、维生素、中草药疗法等），重点强调抗凝血药和其他影响血小板凝集的药物。

使用电动剃须刀或软质牙刷，以最大程度减少出血。

避免从事有身体接触的体育项目或可能导致受伤的活动。

如果出现恶心症状，请向您的医疗服务人员咨询止吐药物处方，少食多餐，以尽量减轻恶心症状。一般来说，在服用 zanubrutinib（赞鲁替尼）期间，应尽可能减少饮用酒精饮料或完全避免。如果要在治疗期间饮用酒精，务必咨询医疗服务人员。

如果发生腹泻，建议进行以下饮食改变：

- 饮用大量的透明流体（每天 8-10 杯）。例如：Gatorade®、清汤、Jello®、水等。
- 经常食用少量温和的低纤维食物。例如：香蕉、大米、面条、白面包、去皮鸡肉、火鸡或清淡的白鱼。
- 避免食用：
 - 油腻、多脂或油炸食品。
 - 生蔬菜或水果。
 - 浓香料。
 - 全谷物面包、谷类、坚果和爆米花。
 - 产生气体的食物和饮料（豆类、卷心菜、碳酸饮料）。
 - 含乳糖的产品、补品或酒精。
 - 限制含咖啡因的食物及饮料，以及极热或极冷的饮料。

如有腹泻症状，您的医生可为您开具和/或推荐止泻药物，如 loperamide（洛哌丁胺）。

避免在太阳下暴晒。涂防晒系数 (SPF) 为 30（或以上）的防晒霜，并穿着防护衣。

保持充足的休息和适当的营养总是很重要，但在接受靶向治疗（包括 zanubrutinib（赞鲁替尼））时，这一点更为重要。

告知所有医疗服务人员您正在服用 zanubrutinib（赞鲁替尼）。其中包括您的医生、护士、药师和牙医。如果在使用 zanubrutinib（赞鲁替尼）进行治疗期间出现副作用或症状，请告知您的医疗服务人员。他们可为您开具药物并/或提供有效处理此类问题的建议。

服用 Zanubrutinib（赞鲁替尼）期间如何进行监测和测试？

服用 zanubrutinib（赞鲁替尼）期间，医生会定期为您做检查，以检测药物副作用并检查您对治疗的反应。您还要定期验血，以监测全血细胞计数 (CBC) 以及其他器官的功能（比如肾脏和肝脏）。

鸣谢

IWWMF 感谢华氏巨球蛋白血症国际研讨会 (IWWM) 和国家综合癌症网 (NCCN®) 对本文所讨论且已发布的治疗指南所做出的重大贡献。IWWMF 感谢 Dana Farber 癌症研究所的 Jorge J. Castillo 医学博士和 Shayna Sarosiek 医学博士审阅本说明书。

关于 IWWMF

国际华氏巨球蛋白血症基金会 (IWWMF) 是由患者出资和志愿者领导的非营利性 501 (c) (3) 组织，其重要愿景是“让世界没有华氏巨球蛋白血症 (WM)”，其使命是“致力于研究治愈疗法的同时，给予每一位华氏巨球蛋白血症 (WM) 病友支持和教育。”

如需了解有关华氏巨球蛋白血症的详细信息和

IWWMF 及其附属组织提供的服务与支持，请参见我们的网站 www.iwwmf.com。

IWMF 依靠捐款来持续完成其使命，我们欢迎您的支持。基金会业务办事处位于 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238。您可通过致电 941-927-4963、传真 941-927-4467 或发送电子邮件到 info@iwmf.com 联系办事处。

本文中提供的信息仅用于教育用途。其并不意味着可以替代专业医疗建议。患者若使用文中所提供的信息，应向拥有 WM 治疗经验的专业医疗专科医生进行完整咨询，并接受医疗照护。我们不鼓励患者在未告知自己专科医生的情况下，使用本文中包含的任何信息。

版权所有© 国际华氏巨球蛋白血症基金会

2021 年 12 月

摘自 BeiGene 网站 <https://www.brukinsa.com>、Lexicomp® 网站 <https://www.wolterskluwer.com/lexicomp-online/> 和妙佑医疗国际网站 <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/zanubrutinib-oral-route/before-using/drg-20477009>

¹ Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G, Munoz J, Tedeschi A, Roberts AW, Seymour JF, Atwal SK, Yu Y, Novotny W, Holmgren E, Tan Z, Hilger JD, Huang J, Tam CS. 赞鲁替尼用于治疗华氏巨球蛋白血症患者：3 年随访。血液。2020 年 10 月 29 日;136(18):2027-2037. doi: 10.1182/blood.2020006449. 勘误：血液。2021 年 2 月 25 日;137(8):1131. PMID: 32698195; PMCID: PMC7596846.