

(ZAN-ue-BROO-tih-nib)

Nom générique : Zanubrutinib
Nom commercial : Brukinsa® de chez BeiGene
Autres appellations : BGB-3111

Type de médicament : le zanubrutinib est un traitement ciblé. Un traitement ciblé est le résultat d'années de recherches menées pour comprendre la différence entre des cellules cancéreuses et des cellules normales. Les informations ainsi recueillies sont utilisées pour créer un traitement permettant d'attaquer les cellules cancéreuses tout en causant un minimum de dégâts aux cellules normales, ce qui entraîne moins d'effets secondaires. Chaque type de traitement ciblé agit un peu différemment des autres, mais ils entravent tous la capacité des cellules cancéreuses à se développer, se diviser, se réparer et/ou communiquer avec d'autres cellules.

Quelles maladies le zanubrutinib permet-il de traiter ?

Le zanubrutinib a été homologué par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis dans le cadre du traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström (MW). Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), un réseau regroupant 31 centres de lutte contre le cancer aux États-Unis, a mis à jour ses directives relatives à la MW afin que le zanubrutinib y figure comme l'un des schémas thérapeutiques privilégiés ou comme traitement de première intention, ainsi que pour une MW déjà traitée auparavant. Les schémas thérapeutiques privilégiés sont basés sur la supériorité de l'efficacité, de la sécurité d'emploi et des preuves les concernant.

Les directives du NCCN® évaluent également la qualité des preuves et le consensus parmi les médecins. Le zanubrutinib et l'ibrutinib (avec ou sans rituximab) étaient les seules molécules associées à une recommandation de Catégorie 1 impliquant des preuves de haut niveau et un consensus uniforme en vertu desquels le médicament est adéquat pour des patients atteints de la MW.

L'approbation de la FDA et l'ajout du zanubrutinib aux directives du NCCN® étaient basés sur les résultats de l'étude ASPEN (voir ci-dessous). L'étude comparait la sécurité d'emploi et l'efficacité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib. C'est également sur la base des résultats de l'étude ASPEN que Santé Canada a homologué le zanubrutinib pour la MW. L'agence chinoise de réglementation des produits de santé, la NMPA, a homologué le zanubrutinib sous conditions pour le traitement de patients présentant une MW récidivante ou réfractaire. L'Agence européenne des médicaments, l'EMA, a homologué le zanubrutinib pour le traitement de patients atteints de la MW à qui on a déjà administré au moins un traitement ou pour le traitement de première intention de patients non admissibles à la chimio-immunothérapie.

Comment le zanubrutinib agit-il ?

Comme l'acalabrutinib et l'ibrutinib, le zanubrutinib permet d'inhiber la tyrosine kinase de Bruton (BTK, Bruton's Tyrosine Kinase). La BTK est une molécule de signalisation clef du complexe de signalisation des récepteurs des cellules B ; elle joue un rôle crucial dans la survie des cellules B malignes. Le zanubrutinib bloque les signaux qui stimulent les cellules B malignes afin qu'elles se développent et se divisent de façon incontrôlée.

Quels sont les résultats issus des données de l'essai clinique

La période suivant le traitement, pendant laquelle un patient atteint de MW fait état d'une stabilisation de la maladie, d'une amélioration du stade de la maladie ou, malheureusement, d'une progression de la maladie, est appelée une « réponse ». Bien qu'une amélioration du stade de la maladie soit souvent désignée sous le nom de « rémission », le monde médical privilégie le terme « réponse ». Dans le cas de la MW, la réponse au traitement et sa durée varient fortement. À l'heure actuelle, aucun moyen ne permet de prédire avec précision l'efficacité ou la durée d'une réponse pour chaque patient. L'un des objectifs visés par la recherche sur la MW consiste à mieux déterminer la réponse des patients à un traitement particulier en fonction des variations de profil et de composition génétique unique de chaque patient.

Dans le cadre d'une étude de Phase I sur des patients naïfs de traitement ou présentant une forme Récidivante/Réfractaire (RR) de la MW, le zanubrutinib a entraîné un Taux de Réponse Globale (TRG) de 96 % et une Très Bonne Réponse Partielle (TBRP)/Réponse Complète (RC) de 45 %, accompagnés d'un profil de tolérance et d'innocuité favorable.

Un vaste essai comparatif de Phase III multicentrique impliquant 61 centres en Australie, en Europe et aux États-Unis, et mené sur 229 patients présentant une MW récidivante/réfractaire (R/R) ou naïfs de traitement pour leur MW, avait pour objectif de comparer le zanubrutinib à l'ibrutinib en monothérapie (étude ASPEN). Le critère d'évaluation principal (objectif principal) de l'essai visait à évaluer la proportion de patients obtenant une Réponse Complète (RC) ou une Très Bonne Réponse Partielle (TBRP) avec le zanubrutinib, comparé à l'ibrutinib. Bien que ces résultats n'aient pas été assortis d'une différence statistique, on a constaté un taux de TBRP numériquement plus élevé avec le zanubrutinib qu'avec l'ibrutinib (28,4 % vs. 19,2 %, respectivement). On a également observé une baisse significative du risque de fibrillation auriculaire (rythme cardiaque irrégulier) avec le zanubrutinib, ainsi qu'une baisse des hémorragies (saignements), des diarrhées et de l'hypertension (tension artérielle élevée). Par rapport à l'ibrutinib, l'effet secondaire le plus souvent observé chez les patients traités par zanubrutinib était la neutropénie (baisse du nombre de neutrophiles dans le sang) mais ce résultat ne s'accompagnait pas d'un nombre accru d'infections.

Le zanubrutinib n'a pas été étudié de façon formelle dans le cadre du traitement du syndrome de Bing-Neel mais une étude de cas récente rapporte une amélioration clinique chez un patient atteint du syndrome de Bing-Neel. Il est nécessaire de mener de plus amples recherches pour étudier les possibilités d'administration du zanubrutinib en cas de syndrome de Bing-Neel.

Tableau 1. L'étude ASPEN : Essai clinique de Phase III portant sur le zanubrutinib vs. l'ibrutinib (suivi d'une durée médiane de 19,4 mois)¹

Critères de réponse pour la MW	Zanubrutinib	Ibrutinib
Taux de Réponse Globale (TRG) – Au moins une réponse mineure (RC + TBRP + RP + RM)	94 %	93 %

Taux de Réponses Majeures (RM) – Au moins une réponse partielle (RC + TBRP + RP)	78 %	77 %
Taux de Très Bonne Réponse Partielle (TBRP) – Réduction ≥ 90 % des protéines M, résorption de l'adénopathie/l'organomégalie, et aucun nouveau signe ou symptôme de maladie active	28 %	19 %
Survie Sans Progression (SSP) à 18 mois - Délai avant traitement suivant	85 %	84 %

Tableau 2. L'étude ASPEN : Essai clinique de Phase III portant sur le zanubrutinib vs. l'ibrutinib - Événements indésirables.¹

	Zanubrutinib*	Ibrutinib*
Fibrillation auriculaire	2 % (0 %)	15 % (4 %)
Spasmes musculaires	10 % (0 %)	24 % (1 %)
Contusions (bleus)	13 % (0 %)	24 % (0 %)
Diarrhées	21 % (3 %)	32 % (1 %)
Pneumonie	2 % (1 %)	12 % (7 %)
Œdème périphérique (gonflement des jambes et des mains)	9 % (0 %)	19 % (0 %)
Neutropénie (faible nombre de neutrophiles/globules blancs)	29 % (20 %)	13 % (8 %)

* Ce tableau indique le pourcentage de patients présentant chacun des effets secondaires. Le premier chiffre indique tous les grades de gravité ; le second chiffre indique uniquement le pourcentage de patients présentant des effets d'un Grade 3 ou plus (définis comme graves et indésirables, ou pire).

Comment le zanubrutinib est-il administré ?

La dose de zanubrutinib est différente en fonction des patients. Respectez les consignes de votre équipe soignante ou les indications figurant sur l'étiquette. Les informations suivantes comprennent uniquement les doses moyennes de zanubrutinib. Si votre dose est différente, ne la changez pas, sauf indication contraire de votre équipe soignante.

Aux États-Unis, le zanubrutinib est disponible dans des pharmacies spécialisées. La posologie habituelle dans le traitement de la MW est de deux gélules de 80 mg (160 mg en tout) à prendre par voie orale deux fois par jour, à environ 12 heures d'intervalle, aux mêmes heures chaque jour, en continu jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à ce qu'une tolérance non acceptable soit démontrée. La gélule doit être avalée entière (sans être écrasée, ouverte, croquée ni dissoute) avec au moins 250 ml d'eau. Elle peut être prise avec des aliments ou l'estomac vide. Le zanubrutinib doit être pris strictement selon

la prescription. Si une dose a été oubliée, vous devez la prendre dès que vous vous en rendez compte, le même jour, puis prendre la dose suivante à l'heure normale le jour suivant. La dose ne doit pas être modifiée ni la prise du médicament arrêtée, sauf indication contraire d'un prestataire de santé. Conservez les gélules de zanubrutinib à température ambiante, à savoir entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F).

La dose recommandée de zanubrutinib peut être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave. La dose de zanubrutinib peut également être modifiée à la suite d'interactions avec des médicaments tels que des anticonvulsivants, des antifongiques et des antibactériens. En règle générale, la prise de zanubrutinib avec l'un des médicaments suivants n'est pas recommandée, mais peut être requise dans certains cas. Si les deux médicaments sont prescrits ensemble, l'équipe

soignante peut décider d'en modifier la dose ou d'en réduire la fréquence d'administration. La liste suivante peut ne pas être exhaustive :

Apalutamide	Étravirine	Néfazodone
Aprépitant	Fluconazole	Nelfinavir
Atazanavir	Fluvoxamine	Nétupitant
Bocéprévir	Fosnétupitant	Nilotinib
Bosentan	Fosphénytoïne	Phénobarbital
Carbamazépine	Idélalisib	Phénytoïne
Ciprofloxacine	Imatinib	Posaconazole
Clarithromycine	Indinavir	Primidone
Cobicistat	Itraconazole	Rifabutin
Conivaptan	Kétoconazole	Rifampin
Crizotinib	Letermovir	Ritonavir
Cyclosporine	Lopinavir	Saquinavir
Diltiazem	Lorlatinib	Millepertuis
Dronédarone	Lumacaftor	Télaprévir
Éfavirenz	Mitotane	Télithromycine
Enzalutamide	Modafinil	Vérapamil
Érythromycine	Nafcillin	Voriconazole

Ne prenez pas d'autres médicaments, à moins d'en avoir parlé avec l'équipe soignante. Cela concerne notamment les vitamines et les compléments à base de plantes médicinales sur prescription ou vendus sans ordonnance. Ne consommez pas de pamplemousse et de jus de pamplemousse pendant le traitement par zanubrutinib. Cette Fiche d'informations n'indique pas toutes les interactions médicamenteuses possibles.

Quels sont les effets indésirables du zanubrutinib ?

Bien que l'essai de Phase III ait démontré des améliorations considérables en termes d'innocuité et de tolérance du zanubrutinib chez les patients souffrant de MW, le zanubrutinib peut provoquer, de manière assez rare, des effets secondaires potentiellement mortels, notamment des saignements graves (hémorragie), des infections, une diminution de la numération des cellules sanguines, des troubles du rythme cardiaque ou encore l'apparition de nouveaux cancers, comme un cancer de la peau.

Chez les patients sous zanubrutinib, les effets secondaires les plus fréquents sont une neutropénie (faible nombre de neutrophiles en circulation, les neutrophiles étant un type de globules blancs), une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes, nécessaires à la coagulation du sang), une infection des voies respiratoires supérieures (p. ex., le rhume commun), un faible nombre de globules blancs totaux, une anémie (faible nombre de globules rouges en circulation), des éruptions cutanées, des diarrhées, des ecchymoses et une toux. Parmi les effets secondaires moins fréquents figurent des douleurs musculaires, une pneumonie, une infection des voies urinaires, une hématurie (sang dans les urines), de la fatigue, de la constipation et l'apparition de saignements plus importants que des ecchymoses, tels que des hémorragies.

L'administration de zanubrutinib s'accompagne également d'autres effets indésirables potentiellement graves, à savoir la fibrillation et le flutter auriculaires. Le risque peut être accru chez les patients présentant des facteurs de risque cardiaque, une hypertension (pression artérielle élevée), des arythmies antérieures (rythme irrégulier ou anormal des battements cardiaques) ou une infection aiguë. Il convient de surveiller régulièrement chez les patients sous zanubrutinib l'apparition de tout symptôme d'arythmie (palpitations, vertiges, dyspnée [essoufflement]) ainsi que les infections graves, les saignements/hémorragies et la numération sanguine basse, et de les traiter de façon appropriée.

Le zanubrutinib peut rendre la peau plus sensible à la lumière du soleil et augmenter le risque de cancer de la peau ; un patient sous zanubrutinib doit donc limiter la durée d'exposition au soleil, utiliser un écran solaire et porter un chapeau et des vêtements qui recouvrent la plus grande surface de peau possible.

Les effets indésirables qui sont très rares, se produisant chez moins de 10 % des patients, ne sont pas énumérés ici. Il n'existe aucune relation entre la présence et/ou la gravité des effets secondaires et l'efficacité du médicament. Les effets secondaires associés au zanubrutinib peuvent être tout à fait gérables. Néanmoins, les effets secondaires doivent toujours être signalés un prestataire de santé. La plupart des patients ne subissent pas tous les effets secondaires cités. Le moment de l'apparition des effets secondaires, leur durée et leur gravité sont souvent prévisibles. Ils sont presque toujours réversibles et disparaissent une fois le traitement terminé.

Les hommes et les femmes aptes à procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins une semaine après la dernière dose du médicament (s'il est demandé d'interrompre le traitement en raison de la progression de la maladie ou d'effets secondaires non gérables). Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas prendre de zanubrutinib, car ce médicament peut être nocif pour le fœtus et l'on ignore s'il est présent dans le lait maternel.

Quand contacter votre médecin ou prestataire de santé ?

Contactez immédiatement votre médecin ou prestataire de santé, de jour comme de nuit, si vous présentez l'un des symptômes suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 °C ou frissons (tous deux signes d'une éventuelle infection), essoufflement ou troubles respiratoires, toux ou saignement qui ne s'arrête pas.

Prévenez l'équipe soignante de tout signe ou symptôme de saignement, notamment des selles contenant du sang, noires ou semblables à du goudron, une urine rose ou marron, des saignements graves ou inattendus, des vomissements accompagnés de sang ou ressemblant à du marc de café, une

toux accompagnée de sang ou de caillots de sang, un nombre important d'ecchymoses, des sensations de vertige, de faiblesse, de confusion, des modifications de l'élocution, ou des maux de tête qui durent. Bien que courante lors de l'administration du zanubrutinib, une diminution de la numération sanguine (globules blancs, plaquettes et globules rouges) peut se révéler grave. Afin de détecter toute modification de la numération sanguine, l'équipe soignante doit réaliser des examens sanguins pendant le traitement par zanubrutinib. Si vous ressentez des symptômes inhabituels, informez-en toujours votre prestataire de santé.

Auriez-vous quelques conseils à suivre lors de l'auto-administration de zanubrutinib ?

Lorsqu'ils sont sous zanubrutinib, les patients doivent éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse et des compléments à base de plantes médicinales tels que le millepertuis. Le zanubrutinib peut accroître le risque de saignements chez les patients qui prennent des anticoagulants, dont l'aspirine. Toute opération chirurgicale ou intervention dentaire programmée doit faire l'objet d'une discussion avec un prestataire de santé. Selon le risque de saignements, il peut s'avérer nécessaire d'interrompre le zanubrutinib pendant une courte durée (entre 3 et 7 jours) avant et après l'intervention.

Le zanubrutinib peut diminuer l'efficacité des vaccins inactivés (non vivants). Lorsque vous prenez du zanubrutinib, l'administration d'une immunisation ou d'une vaccination ne doit pas se faire sans l'approbation d'un prestataire de santé. Faites-vous administrer tous les vaccins nécessaires au moins deux semaines avant de démarrer le médicament. En cas de vaccination au cours du traitement, il convient de faire un rappel au moins trois mois après l'arrêt du zanubrutinib. Évitez l'utilisation de vaccins contenant des organismes vivants avec les traitements immunosuppresseurs tels que le zanubrutinib. Avant de démarrer la prise de zanubrutinib, prévenez votre prestataire de santé si vous êtes ou avez été infecté(e) par le virus de l'hépatite B (VHB), car des infections graves peuvent survenir durant le traitement.

Restez bien hydraté(e) et, sauf indication contraire, buvez au moins 2 à 3 litres de liquide par jour.

Lavez-vous souvent les mains à l'eau et au savon, et tentez de maintenir vos mains loin de votre nez et de votre bouche.

En raison du risque accru d'infection, essayez d'éviter les foules ou les personnes enrhumées et prévenez immédiatement votre équipe soignante en cas d'apparition de fièvre ou d'autres signes d'infection.

Veillez à bien indiquer à votre médecin et à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez (qu'ils soient délivrés avec ou sans ordonnance ; y compris les vitamines, les remèdes à base de plantes médicinales, etc.) et en particulier les anticoagulants et autres médicaments ayant un effet sur l'agrégation plaquettaire.

Pour réduire le risque de saignement, utilisez un rasoir électrique et une brosse à dents à poils souples.

Évitez les sports de contact ou les activités susceptibles d'entraîner des blessures.

Si vous avez des nausées, demandez à votre prestataire de santé de vous prescrire un médicament anti-nauséeux et mangez peu mais fréquemment pour minimiser ce phénomène. De manière générale, pendant le traitement par zanubrutinib, la consommation de boissons alcoolisées doit être aussi réduite que possible, voire proscrite. La consommation d'alcool pendant le traitement doit toujours faire l'objet d'une discussion avec un prestataire de santé.

Si une diarrhée apparaît, mieux vaut adopter un régime alimentaire conforme aux indications ci-après :

- Buvez des liquides clairs en grande quantité (8 à 10 verres par jour). Exemples : Gatorade®, bouillon, Jello®, eau, etc.
- Mangez fréquemment et en petites quantités des aliments mous avec peu de goût et pauvres en fibres. Exemples : bananes, riz, pâtes, pain blanc, poulet sans la peau, dinde ou poisson blanc doux.
- Évitez les aliments tels que :
 - Les aliments gras ou frits.
 - Les légumes ou les fruits crus.
 - Les épices fortes.
 - Les pains et céréales complets, les noix et le popcorn.
 - Les aliments et les boissons qui produisent des gaz (haricots, choux, boissons gazeuses).
 - Les produits et suppléments contenant du lactose et l'alcool.
 - Limitez l'absorption d'aliments et de boissons contenant de la caféine ainsi que les boissons très chaudes ou très froides.

En cas de diarrhées, votre médecin peut vous prescrire et/ou vous recommander des médicaments anti-diarrhéiques tels que le loperamide.

Évitez l'exposition au soleil. Utilisez une crème solaire affichant un indice SPF 30 (ou plus) et portez des vêtements protecteurs.

S'il est toujours important de beaucoup se reposer et d'avoir une bonne alimentation, cela l'est encore davantage quand on prend un traitement ciblant tel que le zanubrutinib.

Indiquez à tous les prestataires de santé qui s'occupent de vous que vous êtes sous zanubrutinib. Cela inclut les médecins, le personnel infirmier, les pharmaciens et dentistes. Si vous présentez des effets secondaires ou des symptômes pendant le traitement par zanubrutinib, informez-en votre prestataire de santé. Il pourra prescrire des médicaments et/ou suggérer d'autres solutions efficaces face à ces problèmes.

Comment sont réalisés la surveillance et les examens lors du traitement par zanubrutinib ?

Votre médecin vous examinera régulièrement pendant votre traitement par zanubrutinib afin de surveiller les effets indésirables et de vérifier votre réponse au traitement. Des analyses sanguines seront réalisées régulièrement afin de surveiller votre numération formule sanguine (NFS) ainsi que le fonctionnement d'autres organes (tels que les reins et le foie).

Remerciements

L'IWMF remercie les International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM [groupes de travail internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström]) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN® [réseau national de lutte contre le cancer]) pour leurs publications ; ils ont apporté une contribution importante aux directives thérapeutiques évoquées ici. L'IWMF remercie le Dr. Jorge J. Castillo et le Dr. Shayna Sarosiek, du Dana-Farber Cancer Institute, pour leur travail de révision de la présente fiche d'information.

À propos de l'IWMF

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWMF - International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : favoriser « Un monde sans MW » et « Soutenir et informer toutes les personnes atteintes de la MW, tout en appuyant la recherche d'un traitement curatif ».

Pour obtenir de plus amples informations sur la macroglobulinémie de Waldenström, ainsi que sur les services et le soutien fournis par l'IWMF et ses filiales, rendez-vous sur notre site Internet www.iwmf.com.

L'IWMF dépend de dons pour poursuivre sa mission ; votre soutien sera le bienvenu. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Le bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse info@iwmf.com.

Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec, et sous la supervision de, leur médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Décembre 2021

D'après le site Internet de BeiGene : <https://www.brukina.com>, le site Internet Lexicomp® : <https://www.wolterskluwercli.com/lexicomp-online/> et celui de la Mayo Clinic : <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. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*. 29 oct 2020 ;136(18):2027-2037. doi: 10.1182/blood.2020006449. Erratum dans : *Blood*. 25 fév 2021 ;137(8):1131. PMID : 32698195 ; PMID : PMC7596846.