

(ZAN-ue-BROO-tih-nib)

Nome generico: Zanubrutinib
Nome commerciale: Brukinsa® di BeiGene
Altre denominazioni: BGB-3111

Tipo di farmaco: Zanubrutinib è una terapia mirata. La terapia mirata è il risultato di anni di ricerca dedicati a comprendere le differenze tra le cellule cancerose e le cellule normali. Queste informazioni vengono usate per creare una terapia che attacchi le cellule cancerose pur causando danni minimi alle cellule normali, portando a effetti collaterali minori. Ciascun tipo di terapia mirata funziona in modo leggermente diverso, tuttavia tutte interferiscono con la capacità della cellula cancerogena di crescere, dividersi, ripararsi e/o comunicare con le altre cellule.

Quali condizioni sono trattate con zanubrutinib?

Zanubrutinib è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense per il trattamento della macroglobulinemia di Waldenström (WM). Il National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), un'associazione composta da 31 centri oncologici statunitensi, ha aggiornato le linee guida relative alla macroglobulinemia di Waldenström includendo lo zanubrutinib tra i regimi preferiti sia per la terapia di prima linea, sia per i casi di WM già precedentemente trattata. I regimi di trattamento preferiti sono tali in quanto basati su livelli superiori di evidenza, efficacia e sicurezza.

Le linee guida NCCN® forniscono anche una valutazione della qualità delle evidenze cliniche e del consenso tra i medici. Zanubrutinib e ibrutinib (con o senza rituximab) sono gli unici farmaci con una raccomandazione di Categoria 1, definita come un alto livello di evidenza e un consenso uniforme che il farmaco è appropriato per i pazienti con WM.

L'approvazione della FDA e l'inserimento dello zanubrutinib nelle linee guida NCCN® sono basati sui risultati dello studio ASPEN (vedi sotto). Questo studio ha confrontato la sicurezza e l'efficacia di zanubrutinib rispetto a ibrutinib. Health Canada ha approvato lo zanubrutinib per la WM anche in questo caso sulla base dei risultati dello studio ASPEN. La NMPA cinese ha approvato in via condizionale lo zanubrutinib per il trattamento dei pazienti con WM recidivante/refrattaria. L'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha approvato lo zanubrutinib per il trattamento dei pazienti affetti da WM che hanno ricevuto almeno una terapia precedente o per il trattamento di prima linea di pazienti inadatti alla chemioimmunoterapia.

Funzionamento di zanubrutinib?

Lo zanubrutinib, come l'acalabrutinib e l'ibrutinib, inibisce la funzione della tirosina chinasi di Bruton (BTK). La BTK è una molecola di segnalazione fondamentale del complesso di segnalazione del recettore delle cellule B che gioca un ruolo importante nella sopravvivenza delle cellule B maligne. Zanubrutinib blocca i segnali che stimolano le cellule B maligne a crescere e a dividersi in modo incontrollato.

Quali sono i risultati dei dati degli studi clinici?

Il periodo successivo al trattamento, in cui un paziente affetto da WM manifesta stabilizzazione della malattia, un miglioramento nello stato della malattia, o purtroppo anche progressione della malattia, è denominato “risposta”. Anche se un miglioramento nello stato della malattia viene talvolta comunemente definito “remissione”, il termine scientifico preferito è “risposta”. La risposta al trattamento e la durata della risposta variano ampiamente nella WM. Non esiste attualmente un modo per prevedere con precisione il grado o la durata della risposta in un singolo paziente. Uno degli obiettivi della ricerca nel campo della WM è definire meglio in che modo i pazienti risponderanno a un particolare trattamento basandosi sulle variazioni nella biologia della malattia di ogni individuo e nel suo patrimonio genetico unico.

In uno studio di Fase I su pazienti con WM naïve al trattamento o recidivante/refrattaria (R/R), zanubrutinib ha determinato un tasso di risposta globale (ORR) del 96% e una risposta parziale molto buona (VGPR)/completa (CR) pari al 45%, con un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole.

Un'ampia sperimentazione testa-a-testa multicentrica di Fase III su 229 pazienti con WM recidivante/refrattaria (R/R) o naïve al trattamento, condotta presso 61 centri in Australia, Europa e Stati Uniti, ha messo a confronto zanubrutinib con ibrutinib in monoterapia (studio ASPEN). L'endpoint primario (obiettivo principale) dello studio puntava a valutare la proporzione di pazienti che conseguono una risposta completa (CR) o parziale molto buona (VGPR) con zanubrutinib rispetto a ibrutinib. Nonostante l'assenza di una differenza statistica in questi risultati, il tasso di VGPR è stato numericamente più alto con zanubrutinib rispetto a ibrutinib (28,4% contro 19,2%). Con zanubrutinib sono stati inoltre rilevati un rischio sensibilmente minore di fibrillazione atriale (battito cardiaco irregolare) e una diminuzione di emorragia (sanguinamento), diarrea e ipertensione (pressione alta). La neutropenia (diminuzione della conta dei neutrofili nel sangue) è stato l'effetto collaterale visto con maggior frequenza nei pazienti trattati con zanubrutinib rispetto a ibrutinib, ma questo risultato non è stato accompagnato da un aumento delle infezioni.

Lo zanubrutinib non è stato formalmente sottoposto a studio per il trattamento della sindrome di Bing-Neel, ma un recente case report ha descritto un miglioramento clinico in un paziente con sindrome di Bing-Neel. Ulteriori ricerche sono necessarie per studiare il potenziale uso di zanubrutinib in questo contesto.

Tabella 1. Lo studio ASPEN: sperimentazione clinica di Fase III di Zanubrutinib versus Ibrutinib (follow-up mediano di 19,4 mesi)¹

Criteri di risposta per la WM	Zanubrutinib	Ibrutinib
Tasso di risposta globale (ORR) – Almeno una risposta minore (CR+VGPR+PR+MR)	94%	93%
Tasso di risposta maggiore (MR) – Almeno una risposta parziale (CR+VGPR+PR)	78%	77%

Tasso di risposta parziale molto buona (VGPR) – ≥90% di riduzione dei livelli di proteina M, risoluzione dell'adenopatia/organomegalia e nessun nuovo segno o sintomo di malattia attiva	28%	19%
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 18 mesi -Tempo al trattamento successivo	85%	84%

Tabella 2. Lo studio ASPEN: sperimentazione clinica di Fase III degli eventi avversi di Zanubrutinib versus Ibrutinib.¹

	Zanubrutinib*	Ibrutinib*
Fibrillazione atriale	2% (0%)	15% (4%)
Spasmi muscolari	10% (0%)	24% (1%)
Contusioni (ecchimosi)	13% (0%)	24% (0%)
Diarrea	21% (3%)	32% (1%)
Edema periferico	2% (1%)	12% (7%)
Edema periferico (gonfiore di gambe e mani)	9% (0%)	19% (0%)
Neutropenia (bassa conta leucocitaria/dei neutrofili)	29% (20%)	13% (8%)

* Questa tabella mostra la percentuale di pazienti con ciascun effetto collaterale. Il primo numero mostra tutti i gradi di gravità; il secondo numero mostra solo la percentuale di pazienti con effetti di grado 3 o superiore (definiti come gravi e indesiderati, o peggio).

Modalità di somministrazione di zanubrutinib

La dose di zanubrutinib varia da paziente a paziente. Seguire le istruzioni fornite dallo staff medico o le indicazioni contenute nell'etichetta. Le informazioni che seguono sono unicamente riferite alle dosi medie di zanubrutinib. Se la propria dose è diversa, non modificarla salvo sia altrimenti indicato dallo staff medico.

Negli Stati Uniti, zanubrutinib è disponibile presso farmacie specializzate. Il dosaggio usuale per la WM è pari a due capsule da 80 mg (160 mg), da assumere per bocca due volte al giorno, ogni 12 ore circa, agli stessi orari, continuando fino a dimostrata progressione della malattia o tollerabilità inaccettabile. La capsula deve essere ingerita intera (non frantumata, aperta, masticata o sciolta) con almeno 250 ml di acqua. Il farmaco può essere assunto a stomaco pieno o vuoto. Zanubrutinib deve essere assunto esattamente come prescritto. Se si salta una dose, l'assunzione deve avvenire il giorno stesso, non appena ci si accorge della dimenticanza, ritornando allo schema di somministrazione il giorno successivo. Non si deve modificare la dose o interrompere l'assunzione del farmaco se non dietro

Istruzioni da parte del medico o referente sanitario. Conservare le capsule di zanubrutinib a temperatura ambiente compresa tra 20 e 25 °C (68 e 77 °F).

La dose consigliata di zanubrutinib può essere ridotta nei pazienti con grave compromissione della funzione epatica. La dose di zanubrutinib può anche essere modificata a causa di interazioni tra farmaci, come antiepilettici, antifungini e antibatterici. L'assunzione di zanubrutinib con uno qualsiasi dei seguenti farmaci è generalmente sconsigliata ma può essere necessaria in alcuni casi. Se entrambi i medicinali sono prescritti insieme, lo

staff medico può modificare la dose o la frequenza di utilizzo di entrambi i farmaci. Il seguente elenco può non ritenersi esaustivo:

Apalutamide	Etravirina	Nefazodone
Aprepitant	Fluconazolo	Nelfinavir
Atazanavir	Fluvoxamina	Netupitant
Boceprevir	Fosnetupitant	Nilotinib
Bosentan	Fosfenitoina	Fenobarbital
Carbamazepina	Idelalisib	Fenitoina
Ciprofloxacina	Imatinib	Posaconazolo
Claritromicina	Indinavir	Primidone
Cobicistat	Itraconazolo	Rifabutina
Conivaptan	Ketoconazolo	Rifampicina
Crizotinib	Letermovir	Ritonavir
Ciclosporina	Lopinavir	Saquinavir
Diltiazem	Lorlatinib	Iperico
Dronedarone	Lumacaftor	Telaprevir
Efavirenz	Mitotano	Telitromicina
Enzalutamide	Modafinil	Verapamil
Eritromicina	Nafcillina	Voriconazolo

Non assumere altri medicinali, salvo dietro consultazione dello staff medico. In ciò sono inclusi medicinali con o senza prescrizione (da banco [OTC]), vitamine e integratori naturali. Deve essere inoltre evitato il consumo di pompelmo o succo di pompelmo durante il trattamento con zanubrutinib. Questa scheda informativa non contiene tutte le possibili interazioni tra i farmaci.

Effetti collaterali di zanubrutinib

Sebbene la sperimentazione di Fase III abbia dimostrato coerenti miglioramenti in termini di sicurezza e tollerabilità di zanubrutinib nei pazienti con WM, zanubrutinib può raramente provocare effetti collaterali gravi e potenzialmente letali, inclusi problemi molto gravi di sanguinamento (emorragia), infezioni, riduzione delle conte ematiche, sviluppo di nuovi tumori, come cancro della pelle, e problemi del ritmo cardiaco.

Gli effetti collaterali più comuni per i pazienti che assumono zanubrutinib sono neutropenia (ridotto numero di neutrofili circolanti, un tipo di globuli bianchi), trombocitopenia (ridotto numero di piastrine necessarie per la coagulazione del sangue), infezione delle vie respiratorie superiori (per es. il comune

raffreddore), ridotto numero totale di globuli bianchi, anemia (ridotto numero di globuli rossi circolanti), eruzione cutanea, diarrea, formazione di ecchimosi, e tosse. Gli effetti collaterali meno comuni includono dolore muscolare, polmonite, infezione delle vie urinarie, ematuria (sangue nell'urina), affaticamento, stipsi, ed eventi di sanguinamento maggiore rispetto ad ecchimosi, come emorragie.

Un altro effetto collaterale potenzialmente grave di zanubrutinib è costituito da fibrillazione atriale e flutter atriale. Il rischio può aumentare nei pazienti con fattori di rischio cardiaco, ipertensione (elevata pressione del sangue), precedenti aritmie (battito del cuore a un ritmo irregolare o anomalo) e infezione acuta. I pazienti in trattamento con zanubrutinib devono essere regolarmente monitorati per eventuali sintomi di aritmie (palpitazioni, vertigini, dispnea (mancanza di respiro), così come per gravi infezioni, sanguinamento/emorragia e basse conte ematiche, e devono ricevere trattamento appropriato.

Zanubrutinib può rendere la pelle più sensibile ai raggi solari e può aumentare le probabilità di sviluppare un tumore cutaneo; pertanto, occorre limitare il tempo di esposizione al sole, usare schermi solari e indossare cappelli e indumenti che coprano la massima superficie di pelle possibile.

Gli effetti collaterali che sono molto rari, verificandosi in meno del 10% dei pazienti, non sono elencati in questa sede. Non esiste alcuna relazione tra la presenza e/o la gravità degli effetti collaterali e l'efficacia del farmaco. Gli effetti collaterali associati a zanubrutinib possono essere abbastanza gestibili, tuttavia gli effetti collaterali devono sempre essere segnalati al referente sanitario. La maggior parte delle persone non accuserà tutti gli effetti collaterali elencati. Gli effetti collaterali sono spesso prevedibili in termini di insorgenza, durata e gravità. Sono quasi sempre reversibili e scompaiono al termine della terapia.

I pazienti maschi e femmine in età fertile devono utilizzare un metodo efficace di contraccezione durante il trattamento e per almeno una settimana dopo l'ultima dose del farmaco (qualora abbiano ricevuto istruzioni di interrompere il trattamento a causa di progressione della malattia o effetti collaterali non gestibili). Le donne in gravidanza o allattamento non devono assumere il farmaco, poiché zanubrutinib può causare danni al feto e non è noto se il farmaco sia presente nel latte materno.

Quando contattare il medico curante o il referente sanitario

Contattare il medico curante o il referente sanitario immediatamente, giorno o notte, se si dovessero verificare alcuni dei seguenti sintomi: febbre pari o superiore a 38 °C o brividi (entrambi sono possibili segnali di infezione), dispnea o altre difficoltà respiratorie, tosse e sanguinamento continuato.

Informare lo staff medico di eventuali segni o sintomi di sanguinamento, incluse feci nere, vischiose o con sangue, urina di colore rosa o marrone, sanguinamento grave o inatteso, vomito con sangue o vomito caffeano, espettorato con sangue o coaguli di sangue, aumentata formazione di ecchimosi, vertigini, debolezza, confusione, alterazioni del linguaggio, o cefalee che perdurano. La riduzione delle conte ematiche (globuli bianchi, piastrine e globuli rossi) è un comune effetto collaterale di zanubrutinib che può anche essere grave. Lo staff medico deve effettuare esami del sangue durante il trattamento con zanubrutinib per accertare eventuali variazioni delle conte ematiche. Informare sempre il proprio referente sanitario se si accusa un qualsiasi sintomo insolito.

Alcuni consigli per la cura della propria persona durante l'assunzione di zanubrutinib

Scheda informativa

Zanubrutinib

I pazienti devono evitare il consumo di pompelmo, succo di pompelmo e integratori naturali, come iperico, durante il trattamento con zanubrutinib. Zanubrutinib può ulteriormente aumentare il rischio di sanguinamento nei pazienti che assumono fluidificanti del sangue, inclusa aspirina. Qualsiasi operazione chirurgica o procedura odontoiatrica deve essere discussa con il referente sanitario. A seconda del rischio di sanguinamenti, può essere necessario interrompere zanubrutinib per un breve periodo di tempo (3-7 giorni) prima e dopo la procedura.

Zanubrutinib può ridurre l'efficacia di vaccini inattivati (spenti). Eventuali immunizzazioni o vaccinazioni non devono essere somministrate senza l'approvazione di un operatore sanitario durante l'assunzione di zanubrutinib. Completare tutte le profilassi vaccinali appropriate almeno due settimane prima di iniziare la somministrazione del farmaco. In caso di vaccinazione durante la terapia, rivaccinarsi almeno tre mesi dopo aver interrotto zanubrutinib. Evitare l'uso di vaccini contenenti organismi vitali con terapie immunosoppressive come zanubrutinib. Prima di iniziare la somministrazione di zanubrutinib, informare il proprio referente sanitario se si ha o si è avuta un'infezione da virus dell'epatite B (HBV), poiché possono manifestarsi infezioni gravi durante il trattamento.

Rimanere ben idratati e bere almeno 2-3 litri di liquidi ogni 24 ore, salvo altrimenti indicato dal medico curante.

Lavarsi le mani spesso con acqua e sapone ed evitare di toccarsi il naso e la bocca.

Esiste un aumentato rischio di infezione, pertanto evitare luoghi affollati o persone raffreddate e segnalare la presenza di febbre o qualsiasi altro segno di infezione immediatamente al proprio referente sanitario.

Accertarsi di informare il proprio medico curante e il farmacista di eventuali altri medicinali che si stanno assumendo (inclusi farmaci dietro prescrizione, da banco, vitamine, rimedi naturali, ecc.), con particolare riguardo ad anticoagulanti e altri medicinali che interferiscono con l'aggregazione piastrinica.

Ricorrere all'uso di un rasoio elettrico e di uno spazzolino da denti a setole morbide per ridurre al minimo il sanguinamento.

Evitare gli sport di contatto o le attività che potrebbero causare lesioni.

In presenza di nausea, chiedere al proprio referente sanitario di prescrivere un farmaco anti-nausea, e fare pasti piccoli e frequenti per ridurre al minimo la nausea. In generale, ridurre al minimo l'assunzione di bevande alcoliche o evitarle del tutto durante l'assunzione di zanubrutinib. Il consumo di alcool durante il trattamento deve essere discusso con il referente sanitario.

Se si manifesta diarrea, si raccomandano le seguenti variazioni nella dieta:

- Bere abbondanti quantità di liquidi trasparenti (8-10 bicchieri al giorno). Esempi: Gatorade[®], brodo, Jello[®], acqua, ecc.
- Consumare piccole e frequenti quantità di alimenti a basso contenuto di fibre. Esempi: banane, riso, spaghetti di riso, pane bianco, pollo senza pelle, tacchino o pesce bianco.
- Da evitare:

Scheda informativa Zanubrutinib

- Cibi unti grassi o fritti.
- Verdura cruda o frutta.
- Spezie forti.
- Pane e cereali integrali, frutta secca e popcorn.
- Cibi e bevande che alimentano la produzione di gas (fagioli, cavoli, bevande gassate).
- Integratori, prodotti contenenti lattosio o alcool.
- Limitare l'assunzione di cibi e bevande con caffeina e di bevande molto calde o molto fredde.

In presenza di diarrea, il medico potrà prescrivere e/o raccomandare farmaci antidiarroici, come la loperamide.

Evitare l'esposizione al sole. Applicare una protezione solare SPF 30 (o superiore) e indossare indumenti protettivi.

Anche se è sempre importante concedersi la giusta quantità di riposo e mantenere un buon livello nutrizionale, questo è ancora più importante durante il trattamento con zanubrutinib.

Comunicare a tutti i propri referenti sanitari che si sta assumendo zanubrutinib. Lo stesso dicasi per medici curanti, infermieri, farmacisti e dentisti. Se si manifestano effetti collaterali o sintomi durante il trattamento con zanubrutinib, occorre comunicarlo al proprio referente sanitario che potrà prescrivere farmaci e/o offrire suggerimenti efficaci nella gestione di questi problemi.

Monitoraggio e analisi durante l'assunzione di zanubrutinib

Un controllo regolare deve essere previsto dal proprio medico curante durante l'assunzione di zanubrutinib per monitorare gli effetti collaterali e controllare la risposta alla terapia. Un prelievo di sangue periodico sarà eseguito per monitorare l'emocromo completo (CBC) oltre che la funzionalità degli altri organi (come reni e fegato).

Ringraziamenti

IWMF riconosce il prezioso contributo delle linee guida pubblicate dall'International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM) e dalla National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF ringrazia i Dr. Jorge J. Castillo e Shayna Sarosiek, Dana Farber Cancer Institute, per la revisione della presente scheda informativa.

Cos'è l'IWMF

L'IWMF (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, Fondazione internazionale per la lotta alla macroglobulinemia di Waldenström) è un'organizzazione non-profit 501(c)(3) fondata da pazienti e gestita da volontari con un'importante visione, "Un mondo senza WM", e la missione di "sostenere e informare chiunque si trovi ad affrontare la WM mentre continuano i progressi della ricerca per pervenire a una cura".

Maggiori informazioni sulla macroglobulinemia di Waldenström e sui servizi e l'assistenza offerti da IWMF e società affiliate possono essere reperite sul nostro sito web, www.iwmf.com.

Scheda informativa Zanubrutinib

L'attività dell'IWMF si avvale di donazioni per portare avanti la sua missione, per questo il vostro aiuto è sempre molto apprezzato. La sede delle attività della Fondazione si trova presso 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. È possibile contattare telefonicamente i nostri uffici al numero +1 941-927-4963, tramite fax al numero +1 941-927-4467 o via e-mail all'indirizzo info@iwmf.com.

Le informazioni qui contenute sono fornite esclusivamente a fini informativi, e non sono da intendersi come sostitutive di un consulto medico professionale. I pazienti dovrebbero usare i dati forniti in combinazione con il consulto e la supervisione di un medico specializzato esperto nel trattamento della WM. Invitiamo caldamente i pazienti a non utilizzare le informazioni qui contenute senza prima avere consultato uno specialista.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Dicembre 2021

Adattato dal sito web BeiGene, <https://www.brukina.com>, dal sito web Lexicomp© <https://www.wolterskluwer.com/lexicomp-online/> e dal sito web di Mayo Clinic website <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/zanubrutinib-oral-route/before-using/drug-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 per il trattamento dei pazienti affetti da macroglobulinemia di Waldenström: 3 anni di follow-up. Blood. 2020 Oct 29;136(18):2027-2037. doi: 10.1182/blood.2020006449. Errata in: Blood. 2021 Feb 25;137(8):1131. PMID: 32698195; PMCID: PMC7596846.