

(sanu-BRU-ti-nib)

Generisk navn: Zanubrutinib
Handelsnavn: Brukinsa® fra BeiGene
Andre navn: BGB-3111

Legemiddeltype: Zanubrutinib er målrettet behandling. Målrettet behandling er resultatet av årelang forskning på å forstå forskjellen på kreftceller og normale celler. Denne kunnskapen brukes til å lage en behandling som angriper kreftceller, mens den gjør liten skade på normale celler, noe som gir færre bivirkninger. De ulike typene målrettet behandling virker på noen måter forskjellig, men felles for dem alle er at de hindrer kreftcellenes evne til å vokse, dele seg, reparere seg og/eller kommunisere med andre celler.

Hvilke tilstander behandles med zanubrutinib?

Zanubrutinib har blitt godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) for behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi (WM). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN®), en allianse med 31 kreftsentre i USA, har oppdatert retningslinjene for WM til å inkludere zanubrutinib som en av de foretrukne regimene for primær- eller førstelinjebehandling, samt for tidligere behandlet WM. Foretrukne regimer er basert på overlegen effektivitet, sikkerhet og bevis.

Retningslinjene for NCCN® evaluerer også kvaliteten på bevisene og konsensus blant leger. Zanubrutinib, og også ibrutinib (med eller uten rituximab) var de eneste legemidlene med kategori 1-anbefaling, definert som et høyt nivå av bevis og ensartet konsensus om at legemiddelet er egnet for pasienter med WM.

FDA-godkjenningen og tillegget av zanubrutinib til retningslinjene for NCCN® ble basert på funnene fra ASPEN-studien (se nedenfor). Studien sammenlignet sikkerheten og effektiviteten av zanubrutinib kontra ibrutinib. Health Canada godkjente også zanubrutinib for WM basert på funnene fra ASPEN. Kina NMPA har betinget godkjent zanubrutinib for behandling av pasienter med relapserende eller refraktær WM. Det europeiske legemiddelbyrået godkjente zanubrutinib for behandling av pasienter med WM som har mottatt minst én tidligere behandling, eller for førstelinjebehandling av pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.

Hvordan virker Zanubrutinib?

Zanubrutinib hemmer – i likhet med ibrutinib og acalabrutinib – funksjonen til Brutons tyrosinkinase (BTK). BTK har en nøkkelrolle som signalmolekyl for B-celle reseptor signalkomplekset, som spiller en viktig rolle for at maligne B-celler skal overleve. Zanubrutinib blokkerer signalene som stimulerer maligne B-celler til å vokse og dele seg ukontrollert.

Hva er resultatene fra den kliniske utprøvingen?

Perioden etter behandlingen hvor pasienten enten har opplevd at sykdommen har stabilisert seg, opplevd sykdomsforbedring, eller i uheldige tilfeller, sykdomsprogresjon, kalles for "respons". Når man opplever sykdomsforbedring, sier man ofte at sykdommen er i "remisjon", men den foretrukne vitenskapelige betegnelsen er "respons". Respons på behandling og varighet av respons, oppleves

svært ulikt ved behandling av WM. Per i dag finnes det ingen nøyaktig metode for å forutsi hvor bra eller hvor lenge responsen blir hos hver enkelt pasient. Ett av målene for forskningen på WM, er å bli bedre i stand til å kunne fastslå hvordan pasienter vil respondere på bestemte behandlinger ved å forstå hvordan variasjoner i sykdomsbiologi og den unike genetiske sammensetningen hos hver enkelt person, kan påvirke behandlingen.

I en fase I-studie på pasienter med behandlingsnaive eller residiverende/refraktær (R/R) WM, induserte zanubrutinib en generell responsrate (ORR, overall response rate) på 96 % og svært god partiell respons (VGPR, very good partial response) / fullstendig respons (CR, complete response) på 45 %, med en lovende sikkerhet- og toleranseprofil.

En stor sammenlignings- multisenter fase III-studie av 229 pasienter med residiv/refraktær (R/R) eller behandlingsnaive WM, ble gjennomført på 61 sentre i Australia, Europa og i USA, hvor zanubrutinib ble sammenlignet med ibrutinib som monoterapi (ASPEN-studien). Det primære endepunktet (hovedmålet) for studien var å evaluere hvor stor andel av pasienter som oppnådde en fullstendig respons (CR) eller svært god partiell respons (VGPR) med zanubrutinib sammenlignet med ibrutinib. Selv om det ikke var noen statistisk forskjell i disse utfallene, var det en numerisk høyere VGPR-rate med zanubrutinib sammenlignet med ibrutinib (28,4 % kontra 19,2 %). Det var også en betydelig redusert risiko for arterieflimmer (uregelmessig hjerterytme) med zanubrutinib, i tillegg til en reduksjon i styrtblødninger (blødninger), diaré og hypertensjon (høyt blodtrykk). Nøytropeni (redusert antall nøytrofiler i blodet) var den ene bivirkningen som ble sett oftere hos pasienter som ble behandlet med zanubrutinib sammenlignet med ibrutinib, men dette funnet ble ikke ledsaget av økt forekomst av infeksjoner.

Det har ikke blitt utført noen formell studie av zanubrutinib for behandling av Bing-Neel-syndrom, men en nylig kasusrapport beskrev klinisk forbedring hos en pasient med Bing-Neel-syndrom. Det er nødvendig med ytterligere forskning for å studere den potensielle bruken av zanubrutinib i denne settingen.

Tabell 1. ASPEN-studien: Klinisk fase III-studie av zanubrutinib kontra ibrutinib (median oppfølging på 19,4 måneder)¹

| Responskriterier for WM | zanubrutinib | ibrutinib |
|--|--------------|-----------|
| Generell responsrate (ORR) – Minimum en liten respons (CR+VGPR+PR+MR) | 94 % | 93 % |
| Betydelig responsrate (MR) – Minimum en partiell respons (CR+VGPR+PR) | 78 % | 77 % |
| Svært god partiell responsrate (VGPR) – ≥90 % reduksjon av M-proteiner, resolusjon av adenopati/organomegali, og ingen nye tegn eller symptomer på aktiv sykdom | 28 % | 19 % |
| Progresjonsfri overlevelse (Progression-free survival, PFS) ved 18-måneder – tid til neste behandling | 85 % | 84 % |

Tabell 2. ASPEN-studien: Klinisk fase III-studie av uønskede hendelser med bruk av zanubrutinib kontra ibrutinib.¹

| | Zanubrutinib* | Ibrutinib* |
|--|---------------|------------|
| Arterieflimmer | 2 % (0 %) | 15 % (4 %) |
| Muskelspasmer | 10 % (0 %) | 24 % (1 %) |
| Kontusjoner (blåmerker) | 13 % (0 %) | 24 % (0 %) |
| Diaré | 21 % (3%) | 32 % (1%) |
| Lungebetennelse | 2 % (1 %) | 12 % (7 %) |
| Perifert ødem (hevelse i bein og hender) | 9 % (0 %) | 19 % (0 %) |
| Nøytropeni (lavt antall nøytrofiler/WBC) | 29 % (20 %) | 13 % (8 %) |

* Denne tabellen viser prosentandelen av pasienter med hver bivirkning. Det første tallet viser alle alvorlighetsgradene, mens det andre tallet viser kun prosentandelen av pasienter med bivirkning grad 3 eller høyere (definert som alvorlig og uønsket, eller verre).

Hvordan gis zanubrutinib?

Zanubrutinib-dosen vil variere fra pasient til pasient. Følg instruksjonene til helseteamet eller bruksanvisningen på etiketten. Følgende informasjon gjelder kun for gjennomsnittlig dosering av zanubrutinib. Hvis dosen din er annerledes, må du ikke endre den med mindre helseteamet ber deg om det.

I USA er zanubrutinib tilgjengelig fra spesialapoteker. Normal dosering for WM er to kapsler på 80 mg (160 mg) som tas oralt to ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom på samme tidspunkt hver dag, fortløpende til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toleranse kan påvises. Kapselen skal svelges hel (ikke knuses, åpnes, tygges eller løses opp) med minst 2,5 dl vann. Legemiddelet kan tas med mat eller på tom mage. Zanubrutinib skal tas nøyaktig som foreskrevet. Hvis du går glipp av en dose, må denne tas med én gang du kommer på det samme dagen. Påfølgende dag kan du fortsette å ta dosen på normale tidspunkter. Du skal ikke endre dosen eller slutte å ta legemiddelet med mindre du blir bedt om å gjøre dette av legen/sykepleieren. Oppbevar zanubrutinib-kapsler ved romtemperatur, mellom 20–25 grader C (68–77 grader F).

Den anbefalte dosen av zanubrutinib kan reduseres hos pasienter med alvorlig svekket leverfunksjon. Dosen av zanubrutinib kan også endres på grunn av legemiddelinteraksjoner mellom f.eks. diverse legemidler for epilepsi, soppinfeksjoner og bakterieinfeksjoner. Det anbefales at du helst ikke tar zanubrutinib sammen med noen av de følgende legemidlene, men det kan være nødvendig i noen tilfeller. Hvis begge legemidlene forskrives sammen,

kan helseteamet velge å endre dosen eller hvor ofte du skal ta én eller begge legemidlene. Den følgende listen er ikke nødvendigvis altomfattende:

Apalutamid
Aprepitant
Atazanavir
Boceprevir

Bosentan
Karbamazepin
Ciprofloksacin
Klaritromycin

Kobicistat
Conivaptan
Krizotinib
Ciklosporin

| | | |
|---------------|-------------|---------------|
| Diltiazem | Itrakonazol | Fenobarbital |
| Dronedaron | Ketokonazol | Fenytoin |
| Efavirenz | Letermovir | Posakonazol |
| Enzalutamid | Lopinavir | Primidon |
| Erytromycin | Lorlatinib | Rifabutin |
| Etravirin | Lumakaftor | Rifampin |
| Flukonazol | Mitotan | Ritonavir |
| Fluvoksamin | Modafinil | Sakinavir |
| Fosnetupitant | Nafcillin | Johannesurt |
| Fosfenytoin | Nefazodon | Telaprevir |
| Idelalisib | Nelfinavir | Telithromycin |
| Imatinib | Netupitant | Verapamil |
| Indinavir | Nilotinib | Vorikonazol |

Ikke ta andre legemidler med mindre du har diskutert dette med helseteamet. Dette inkluderer legemidler på og uten resept, samt kosttilskudd av urter og vitaminer. Grapefrukt og grapefruktjuice bør heller ikke inntas under behandling med zanubrutinib. Dette faktabladet beskriver ikke samtlige mulige legemiddelinteraksjoner.

Hva er bivirkningene som assosieres med zanubrutinib?

Selv om fase III-studien påviste konsekvent forbedring av sikkerhet og toleranse for zanubrutinib i pasienter med WM, kan zanubrutinib i sjeldne tilfeller ha alvorlige, livstruende bivirkninger som inkluderer alvorlige blødninger (styrtblødning), infeksjoner, redusert antall blodceller, nye typer kreft slik som hudkreft, og hjerterytmeforstyrrelser.

De mest kjente bivirkningene hos pasienter som tar zanubrutinib er nøytropeni (reduisert antall nøytrofile granulocytter i blodet, som er hvite blodceller), trombocytopeni (unormalt lav konsentrasjon av blodplater som er nødvendig for koagulering av blodet), betennelse i øvre luftveier (f.eks. forkjølelse), unormalt lav konsentrasjon av hvite blodceller, anemi (for få røde blodceller sirkulerer rundt i kroppen), utslett, diare, blåmerker og hoste. Mindre kjente bivirkninger inkluderer muskelverk, lungebetennelse, urinveisinfeksjon, hematuri (blod i urinen), fatigue, forstoppelse, og blødninger.

Andre mulige alvorlige bivirkninger av zanubrutinib er atrieflimmer og atrieflutter. Denne risikoen kan være høyere hos pasienter med hjerterelaterte risikofaktorer, som hypertensjon (for høyt blodtrykk), tidligere arytmi (hjertet slår uregelmessig eller rytmen er unormal) og akutt infeksjon. Pasienter som tar zanubrutinib, skal overvåkes regelmessig for symptomer på arytmi (palpitasjoner, svimmelhet, dyspné (kortpustethet)), samt alvorlige infeksjoner, blødninger/styrtblødninger og lavt blodplateantall, og bør bli behandlet for dette.

Zanubrutinib kan gjøre huden mer sensitiv til sollys og øke risikoen for hudkreft. Av denne grunn bør man unngå å eksponere huden for sollys over lengre tid, huske å bruke solkrem, og bruke hatter og klær til å skjerme så mye hud som mulig.

Bivirkninger som er svært sjeldne, oppstår hos færre enn 10 % av pasientene, og er ikke oppført her. Det er ikke noen sammenheng mellom forekomsten av og/eller alvorlighetsgraden til bivirkningene og legemiddelets effektivitet. Bivirkningene forbundet med zanubrutinib kan være håndterlige, men bivirkningene skal alltid rapporteres til legen/sykepleieren. De fleste kommer ikke til å oppleve alle bivirkningene på listen. Bivirkninger er ofte forutsigbare med hensyn til utbrudd, varighet og alvorlighetsgrad. De er nesten alltid reversible og blir borte etter at behandlingen avsluttes.

Menn og kvinner i fruktbar alder bør bruke effektive prevensjonsmidler under behandlingen og i minst én uke etter siste dose av legemiddelet (hvis du blir bedt om å stoppe behandlingen på grunn av progresjon i sykdommen eller uhåndterlige bivirkninger). Kvinner som er gravide eller ammer, skal ikke ta legemiddelet, da zanubrutinib kan føre til fosterskader, og det er ukjent om legemiddelet går over i morsmelk.

Når skal du kontakte lege eller annet helsepersonell?

Kontakt lege eller helsepersonell umiddelbart, dag eller natt, hvis du opplever noen av følgende symptomer: feber på 38 °C (100,4 °F) eller høyere og frysninger (begge er mulige tegn på infeksjon), kortpustethet eller andre pusteproblemer, hoste, og blødning som ikke stopper.

Informér helseteamet ved tegn eller symptomer på blødninger, inkludert blodig avføring eller svart, tjørneliknende avføring, rosa eller brun urin, uventet eller alvorlig blødning, blodig oppkast eller oppkast som ser ut som kaffegrut, opphosting av blod eller blodpropper, økt forekomst av blåmerker, svimmelhet, svakhet, forvirring, taleforstyrrelser, eller hodepine som varer over lengre tid. Lav blodprosent (hvite blodceller, blodplater og røde blodceller) er vanlig med zanubrutinib, men kan også være alvorlig. Helseteamet skal utføre blodtester under behandling med zanubrutinib for å kontrollere for endringer i blodprosent. Informer alltid legen eller sykepleieren din hvis du merker noen uvanlige symptomer.

Finnes det noen pleietips man kan gjøre selv ved behandling med zanubrutinib?

Pasienter bør unngå å innta grapefrukt, grapefruktjuice, og kosttilskudd av urter som johannesurt, under behandling med zanubrutinib. Zanubrutinib kan videre øke risikoen for blødninger hos pasienter som tar blodfortynnende medikamenter, inkludert aspirin. Eventuelle planlagte operasjoner eller tannlegeprosedyrer må drøftes med legen eller sykepleieren. Avhengig av blødningsfaren kan det være nødvendig å seponere zanubrutinib i en kort periode (3–7 dager) før og etter prosedyren.

Zanubrutinib kan redusere virkeevnen til inaktiverte (ikke-levende) vaksiner. Immunisering eller vaksinerings skal ikke administreres uten godkjenning fra lege eller sykepleier så lenge du tar zanubrutinib. Fullfør all relevant vaksinerings minst to uker før du begynner å ta legemidlet. Hvis du må vaksineres mens du er under behandling, må du vaksinere deg på nytt minst tre måneder etter at du har sluttet å ta zanubrutinib. Unngå bruk av vaksiner med levende organismer samtidig som du får immundempende behandling som zanubrutinib. Før du begynner å ta zanubrutinib, må du informere lege eller sykepleier om du har eller har hatt hepatitt B-virusinfeksjon (HBV), da det kan oppstå alvorlige infeksjoner under behandlingen.

Pass på å holde kroppen godt hydrert og drikk minst 2–3 l vann i døgnet, så fremt du ikke har fått beskjed om noe annet.

Vask hendene dine ofte med såpe og vann, og prøv å holde hender vekk fra munn og nese.

Infeksjonsrisikoen øker, så prøv å unngå store folkemengder og mennesker med forkjølelse, og meld straks fra til legen din om feber eller alle andre tegn på infeksjon.

Sørg for å gi beskjed til legen din og apoteker om eventuelle andre legemidler som du tar (både reseptbelagte og ikke-reseptbelagte medisiner, vitaminer, urtemedisiner, osv.) med hovedvekt på antikoagulerende midler og andre legemidler som påvirker trombocyttaggregasjon.

Bruk en elektrisk barbermaskin og myk tannbørste for å minimere blødning.

Unngå kontaktsport eller andre aktiviteter som kan føre til skader.

Hvis du er kvalm, kan du be lege eller sykepleier om reseptbelagte kvalmedempende medisiner og spise små, hyppige måltider for å redusere kvalmen. Som hovedregel bør inntak av alkoholholdige drikkevarer holdes på et minimum eller unngås mens du tar zanubrutinib. Alkoholinntak under behandling bør alltid først diskuteres med lege eller sykepleier.

Hvis det utvikler seg diaré, er det anbefalt med følgende kostholdsendringer:

- Drikk rikelig med klare væsker (8–10 glass om dagen). Eksempler: Gatorade®, buljong, Jello®, vann osv.
- Spis små, hyppige mengder av myk, mild mat med lavt fiberinnhold. Eksempler: bananer, ris, nudler, hvitt brød, kylling uten skinn, kalkun eller mild hvit fisk.
- Unngå matvarer som:
 - Fettholdige, stekte eller friterte matvarer.
 - Rå grønnsaker eller frukt.
 - Sterkt krydder.
 - Fullkornbrød og kornblandinger, nøtter og popkorn.
 - Mat og drikke som gir luft i magen (bønner, kål, kullsyreholdig drikke).
 - Produkter som inneholder laktose, kosttilskudd eller alkohol.
 - Begrens inntaket av mat og drikke med koffein og ekstremt varme eller kalde drikker.

Hvis du utvikler diaré, kan legen din forskrive og/eller anbefale legemidler mot diaré, slik som loperamid.

Unngå eksponering for sollys. Bruk solfaktor 30 (eller høyere) og klær som dekker for solen.

Det er alltid viktig å få rikelig med hvile og opprettholde godt næringsinntak, men det er ekstra viktig når du mottar alle typer målrettede behandlinger, inkludert zanubrutinib.

Informér lege og sykepleier om at du er under behandling med zanubrutinib. Det inkluderer legen, sykepleierne, apoteket og tannlegen. Hvis du opplever bivirkninger eller symptomer mens du er under behandling med zanubrutinib, må du informere legen eller sykepleieren din. Legen kan foreskrive medisiner og/eller fortelle deg hvordan du effektivt kan håndtere disse problemene.

Hvordan gjennomføres overvåking og testing mens du tar Zanubrutinib?

Mens du tar zanubrutinib, vil du bli undersøkt regelmessig av legen for å følge med på bivirkninger og sjekke responsen på behandlingen. Det vil bli tatt regelmessige blodprøver for å følge blodtelling (CBC), og også funksjonen til andre organer (som nyrer og lever).

Anerkjennelser

IWMF anerkjenner de viktige bidragene til behandlingsretningslinjene som er drøftet her, som har blitt publisert av den internasjonale arbeidsgruppen for Waldenstrøms makroglobulinemi (IWWM, International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). IWMF anerkjenner dr. Jorge J. Castillo og dr. Shayna Sarosiek ved Dana-Farber Cancer Institute, for gjennomgangen av dette faktabladet.

Om IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er grunnlagt av pasienter og er en ideell 501(c)(3) organisasjon drevet av frivillige med en viktig visjon, "En verden uten WM", og et oppdrag som går ut på å "Støtte og gi opplæring til alle som er berørte av WM mens letingen etter en kur fortsetter."

Mer informasjon om Waldenstrøms makroglobulinemi og tjenestene og støtten som tilbys av IWMF og deres tilknyttede organisasjoner finnes på nettstedet vårt, www.iwmf.com.

IWMF er avhengig av donasjoner for å kunne utføre oppdraget sitt, og vi er takknemlige for din støtte. Stiftelsen har et forretningskontor på adressen 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefonnr. 941-927-4963, via faksnr. 941-927-4467 eller på e-post til adressen info@iwmf.com.

Informasjonen som presenteres her, er kun ment til opplæringsformål. Den er ikke ment som en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av, en profesjonell medisinsk spesialist med erfaring i behandling av WM. Vi fraråder at pasienter bruker denne informasjonen uten å formidle dette til sin medisinske spesialist.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

desember 2021

Tilpasset fra nettsiden til BeiGene, <https://www.brukinsa.com>, nettsiden til Lexicomp© <https://www.wolterskluwercoi.com/lexicomp-online/> og nettsiden til 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 behandling av pasienter med Waldenstrøms makroglobulinemi: 3-års oppfølging. *Blod*. 29. okt. 2020;136(18):2027-2037. doi: 10.1182/blod.2020006449. Erratum i: *Blod*. 25. feb. 2021;137(8):1131. PMID: 32698195; PMCID: PMC7596846.