

Zanubrutinib

en macroglobulinemia de Waldenström

▼BRUKINSA®(Beigene Ireland)

Pablo Caballero Portero* y Carlos Fernández Moriano**

* Farmacéutico. Área de Divulgación Científica – Dirección de Servicios Farmacéuticos. Consejo General de Colegios Farmacéuticos

** Editor científico y coordinador de Panorama Actual del Medicamento. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Zanubrutinib es un nuevo inhibidor de tirosina cinasa de Bruton (BTK) de segunda generación que, como ibrutinib, se une a esta de forma irreversible en el sitio unión del ATP. La BTK es una molécula de señalización del receptor antigénico de linfocitos B y las vías receptoras de citocinas, cuya activación conduce a la fosforilación de la fosfolipasa PLCγ2, activando de este modo factores de transcripción necesarios para la proliferación, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. Se comprende, por tanto, que su inhibición por zanubrutinib tenga efectos antiproliferativos en esta estirpe celular. El medicamento ha sido autorizado para su uso en monoterapia para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia.

Su eficacia y seguridad de zanubrutinib se han evaluado adecuadamente en un único estudio pivotal con pacientes con MW, de fase 3, aleatorizado, abierto, controlado por ibrutinib y multicéntrico. El estudio se compuso de dos cohortes, una compuesta por pacientes con mutación en el gen *MYD88* ($n= 201$) que fueron asignados (1:1) a zanubrutinib o ibrutinib, y una segunda cohorte compuesta de un único brazo de pacientes sin mutación en *MYD88* o estado mutacional desconocido ($n= 28$). Ningún paciente alcanzó la respuesta completa en ninguno de los brazos de tratamiento. En la primera cohorte, un número mayor de pacientes consiguió una muy buena respuesta parcial con zanubrutinib que con ibrutinib (28% vs. 19%), tanto entre pacientes naïve como entre los que estaban en recaída/refractariedad tras un tratamiento previo, pero la diferencia no resultó estadísticamente significativa

Caballero Portero P, Fernández Moriano C. Zanubrutinib (Brukinsa®) en macroglobulinemia de Waldenström. Panorama Actual Med. 2022; 46(459): 1348-1356

($p= 0,1160$). Si bien el resto de variables se consideraron descriptivas, es destacable que el tiempo hasta alcanzar MBRP fue menor con zanubrutinib que con ibrutinib (5,5 vs. 22,1 meses) en pacientes sin tratamiento previo, pero esa diferencia se redujo considerablemente en pacientes en recaída o refractariedad (6,6 vs. 7,9 meses), manteniendo zanubrutinib una ligera ventaja. No se vieron diferencias significativas en términos de supervivencia por no haberse alcanzado las medianas de SLP ni de SG.

Por otra parte, el perfil de seguridad de zanubrutinib parece similar e incluso ligeramente más favorable que el de ibrutinib, con menor incidencia de algunos de sus eventos adversos característicos (fibrilación auricular, diarrea e hipertensión). Se caracteriza por una baja proporción de pacientes que suspenden el tratamiento por eventos adversos (4% vs. 9% con ibrutinib). La reacción adversa más frecuente con el uso de zanubrutinib fue la neutropenia (24% vs. 12% con ibrutinib), pero no se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de infecciones entre los brazos de tratamiento.

A pesar de que zanubrutinib no incorpora un mecanismo de acción novedoso, parece que su especificidad por la inhibición de BTK es mayor que la de ibrutinib, lo que puede relacionarse con un perfil de seguridad algo más favorable. El nuevo fármaco se incorpora al arsenal terapéutico de la MW como una opción más cuya utilidad es similar a la del ya aprobado y comercializado ibrutinib, aunque puede representar una alternativa de tratamiento para algunos pacientes en los que ciertas reacciones adversas a éste, como las cardiovasculares, desaconsejen su empleo. No parece que vaya a modificar sustancialmente la terapéutica de la enfermedad.

Aspectos fisiopatológicos

La macroglobulinemia de Waldenström (en adelante, MW) es una enfermedad linfoproliferativa poco común y por lo general de progresión lenta que se caracteriza por la infiltración de la médula ósea por un tipo de células B monoclonales en estadio previo al de célula plasmática, denominadas linfoplasmocitos (por lo que también se llama linfoma linfoplasmocítico), que son productoras de IgM.

A pesar de que la causa exacta no se conoce, en más del 90% de los casos se ha detectado la mutación con cambio de sentido L265P en el gen MYD88 en las células B, que implica la sustitución de leucina por prolina en la posición 265 del gen. Esta mutación no es totalmente específica de la MW puesto que también se ha descrito –con mucha menor frecuencia– en otros síndromes linfoproliferativos, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). Sobre esta mutación pueden acumularse otras, siendo comunes las mutaciones en CXCR4, la delección 6q23 (presente en alrededor del 50% de los casos) o mutaciones en el gen TP53. La acumulación de determinadas mutaciones (CD79A, CD79B o MLL2) se asocia a la aparición de subclones más linfoproliferativos y resistentes al tratamiento (García-Sanz et al., 2017).

La incidencia de la MW aumenta con la edad, siendo extremadamente rara en niños. Así, la edad media de los pacientes en el momento de diagnóstico está en torno a los 70 años, con una incidencia ajustada por edad de 0,92 casos por cada 100.000 habitantes en hombres y de 0,30 casos/100.000 habitantes en mujeres. Además, la enfermedad es algo más prevalente en población caucásica que en afroamericanos. O sea, que tanto la edad como la raza y el sexo se consideran factores de riesgo. Otros factores de riesgo

son la presencia de GMSI y la herencia genética. Por un lado, la GMSI es más común que la MW (la padece alrededor de un 3% de las personas mayores de 50 años) y cada año entre un 1-2% de los casos de GMSI se malignizan transformándose en MW (Pratt et al., 2022). Por lo que respecta a la genética, se ha descrito que una predisposición en parientes de primer grado de un paciente de MW incrementa 20 veces el riesgo de padecer la enfermedad con respecto a la población general (Kastritis et al., 2018).

La supervivencia, debido al lento curso de la enfermedad, suele ser elevada a pesar de que no existe un tratamiento curativo. Se relaciona con ciertos factores pronósticos, como la edad (> 65 años), los niveles de hemoglobina ($< 11,5$ g/dl), plaquetas ($\leq 100 \times 10^9/l$), $\beta2$ -microglobulina (> 3 mg/l) o la concentración sérica de la banda monoclonal (> 70 g/l), que permiten clasificar a los pacientes en riesgo alto, medio y bajo: la tasa de supervivencia a 5 años es del 36%, del 68% y del 87%, respectivamente. Los pacientes menores de 70 años viven una media de 10 años tras el diagnóstico, mientras que en aquellos mayores de esa edad la esperanza de vida media es menor de 7 años.

En todo caso, conviene destacar que la enfermedad puede permanecer silente durante meses o años. Los signos y síntomas característicos son consecuencia de la afectación de la médula ósea y de la elevada concentración de paraproteína IgM monoclonal. Las manifestaciones más frecuentes al inicio son: fatiga, debilidad y tendencia al sangrado. También son comunes los sudores nocturnos, la pérdida de peso, y la anemia y la neutropenia inducidas por la infiltración de la médula ósea. La anemia puede ser causa o agudizar los síntomas de fatiga y debilidad. Es ha-

bitual la presencia de un síndrome de hiperviscosidad como consecuencia de la alta concentración de IgM monoclonal, que provoca: a) síntomas neurológicos: mareo, vértigo, cefalea, hipocausia, ataxia, parestesias, somnolencia y coma, pudiendo aparecer también neuropatía periférica; b) hemorragias en mucosas: epistaxis y gingivorragias; c) trastornos visuales: visión borrosa, pérdida de agudeza visual e incluso ceguera completa; y d) alteraciones cardiovasculares: insuficiencia cardíaca congestiva (García-Sanz et al., 2017).

En el diagnóstico de la enfermedad se considera esencial la evaluación de la médula ósea mediante aspirado y posterior biopsia. A partir de la muestra de médula ósea debe realizarse un análisis genético de MYD88 por PCR con el objetivo de detectar la mutación L265P. Al inicio de diagnóstico se recomienda también la cuantificación de IgM por densitometría. Por otro lado, será característica la identificación –revelada por citometría de flujo– de células B monoclonales con un inmunofenotipo CD22 débil y CD25+.

No obstante, las pruebas de laboratorio podrán variar dependiendo del proceso clínico y de la sintomatología. Por ejemplo, ante la sospecha de complicaciones como el síndrome de Bing-Neel¹ se recomienda un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar para detectar la posible infiltración a este nivel.

El manejo de la enfermedad con frecuencia implica la observación o supervisión clínica del paciente hasta el inicio de aparición de síntomas relacionados con la elevación del componente monoclonal de IgM (como hiperviscosidad) o con la infiltración de la médula ósea (como citopenia). La hiperviscosidad suele comenzar a aparecer cuando la concentración de

¹ El síndrome de Bing-Neel es una complicación poco frecuente de la MW que se caracteriza por una infiltración a nivel del SNC de las células B malignas, lo que provoca sintomatología neurológica, como convulsiones, afasia, pérdida auditiva o neuropatías.

IgM en sangre es superior a 4 g/dl, y su tratamiento consiste en la **plasmaféresis**² hasta iniciar el tratamiento sistémico antineoplásico que permita reducir la hiperproducción de IgM; si esa terapia se inicia rápidamente, una

única plasmaféresis suele ser suficiente para controlar los síntomas. Posteriormente, la **terapia sistémica anti-neoplásica** puede contemplar distintos regímenes en función del estadio de la enfermedad, del estado de salud gene-

ral y de la edad del paciente. La terapia antineoplásica no suele permitir alcanzar la remisión completa (**Tabla 1**), pero sí prolongar la supervivencia y reducir la sintomatología.

Tabla 1. Definición de las categorías de respuesta al tratamiento en MW según el VI International Workshop sobre MW (IWWM). Tomada de (Owen *et al.*, 2013).

CATEGORÍA DE RESPUESTA	DEFINICIÓN
Respuesta completa (RC)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de paraproteína IgM monoclonal sérica determinada por inmunofijación - Nivel sérico normal de IgM - Resolución completa de la enfermedad extramedular (linfadenopatía / esplenomegalia si estaban presentes inicialmente) - Aspirado y biopsia de médula ósea morfológicamente normales
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<ul style="list-style-type: none"> - Paraproteína IgM monoclonal detectable - Reducción ≥ 90% del nivel sérico de paraproteína IgM respecto a la línea base - Resolución completa de la enfermedad extramedular (linfadenopatía / esplenomegalia si estaban presentes inicialmente) - Ausencia de nuevos signos o síntomas de enfermedad activa
Respuesta parcial (RP)	<ul style="list-style-type: none"> - Paraproteína IgM monoclonal detectable - Reducción de entre un 50-90% del nivel sérico de paraproteína IgM respecto a la línea base - Reducción de la enfermedad extramedular (linfadenopatía / esplenomegalia si estaban presentes inicialmente) - Ausencia de nuevos signos o síntomas de enfermedad activa
Respuesta menor (RM)	<ul style="list-style-type: none"> - Paraproteína IgM monoclonal detectable - Reducción de entre un 25-50% del nivel sérico de paraproteína IgM respecto a la línea base - Ausencia de nuevos signos o síntomas de enfermedad activa
Enfermedad estable (EE)	<ul style="list-style-type: none"> - Paraproteína IgM monoclonal detectable - Reducción < 25% e incremento < 25% en el nivel sérico de paraproteína IgM respecto a la línea base - Ausencia de progresión de la enfermedad extramedular (linfadenopatía / esplenomegalia) - Ausencia de nuevos signos o síntomas de enfermedad activa
Progresión de la enfermedad (PE)	≥ 25% en el nivel sérico de paraproteína IgM desde el punto más bajo y/o progresión de los parámetros clínicos atribuible a la enfermedad

El tratamiento puede consistir en inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 como rituximab u ofatumumab, aunque su eficacia en monoterapia es inferior a la de los regímenes combinados y además se ha observado un incremento del nivel de IgM al inicio del tratamiento en monoterapia con rituximab que puede resultar contraproducente. Por este motivo, como primera línea de tratamiento suele considerarse la **combinación de rituximab con ciclofosfamida y dexametasona** (DRC) en 6 ciclos espaciados cada 3 semanas en pacientes en los que la enfermedad no está demasiado avanzada y que no presentan comorbilidades de

gravedad. En caso de que el tumor esté más avanzado, se puede considerar la combinación de **rituximab con bendamustina** (BR) como alternativa al régimen DRC. En algunas ocasiones se considera la introducción de clorambucilo a estos regímenes, aunque su uso en MW ha descendido debido a la introducción de agentes con mejor perfil de efectos adversos.

Por su parte, el inhibidor del proteasoma **bortezomib** se puede utilizar en monoterapia o en combinación con rituximab (régimen VR) en administración subcutánea. A la combinación se puede añadir también dexametasona. Los regímenes con bortezomib pueden

ser primera línea de tratamiento en los casos en que los niveles de IgM sean muy altos y coexistan con síndrome de hiperviscosidad o en pacientes con insuficiencia renal.

A pesar de que el empleo de **fludarabina** no se suele considerar como primera (o incluso segunda) línea de tratamiento debido a sus propiedades inmunosupresoras y mielosupresoras, los regímenes combinados que lo incluyen pueden ser útiles como terapia de rescate en pacientes refractarios a otros tratamientos. Es el caso del régimen combinado con fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR).

2 La plasmaféresis es una técnica que consiste en la extracción de sangre para separar el plasma de las células sanguíneas, generalmente por centrifugación, para su posterior reintroducción en el paciente una vez se han eliminado los elementos de interés. En el caso de la MW interesa eliminar las IgM monoclonales.

A diferencia de lo que ocurre en otros procesos hematológicos malignos, el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) autólogo o alogénico no suele considerarse como opción debido a que se trata de una alternativa relacionada con una elevada toxicidad y que no es bien tolerada por pacientes de edad avanzada, que suele ser el grupo de población en el que se diagnostica la MW. Por este motivo, suele descartarse salvo en pacientes más jóvenes, con buen estado de salud y en los que la enfermedad se manifiesta de forma más agresiva o es refractaria al resto de opciones.

Indudablemente, ha sido la introducción de los **inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton** (BTK, por sus siglas en inglés) el principal avance en la terapéutica de la MW en los últimos años, tanto por la eficacia mostrada en ensayos clínicos como por tratarse de medicamentos de administración por vía oral. Actualmente, en España está autorizado el inhibidor de BTK

(iBTK) de primera generación **ibrutinib** (Imbruvica®) para su uso en monoterapia en pacientes adultos con MW que han recibido al menos un tratamiento previo, o en tratamiento de primera línea en pacientes en los que la quimioimmunoterapia no se considera apropiada. También se utiliza en régimen combinado con rituximab en pacientes adultos con MW.

Ibrutinib fue el primer medicamento aprobado con indicación específica en MW. Actúa inhibiendo de manera irreversible la BTK mediante la formación de un enlace covalente con un residuo de cisteína ubicado en el lugar activo de la BTK. En un estudio de fase 2, se analizó en 63 pacientes la respuesta en pacientes con MW a la administración de 420 mg/día de ibrutinib. A pesar de que no se produjo ninguna respuesta completa, se observó una respuesta global del 90,5%, con un 73% de respuestas mayores (considerando la suma de MBRP y RP). Los pacientes incluidos

en el ensayo que presentaron síndrome de hiperviscosidad tuvieron una buena respuesta al tratamiento con ibrutinib. Los efectos adversos más comunes son neutropenia, anemia y diarrea, mientras que los efectos adversos graves (grado 3 o 4) más frecuentes fueron anemia, neutropenia, neumonía y trombopenia.

Acalabrutinib, otro inhibidor de BTK comercializado en España, no cuenta con indicación en MW, estando su uso circunscrito por el momento a la leucemia linfocítica crónica.

A pesar del avance que ha supuesto ibrutinib tanto en lo que respecta al mecanismo de acción como a la eficacia clínica, la posibilidad de conseguir una respuesta completa que permita frenar las recaídas e impedir el consiguiente empeoramiento de los síntomas sigue siendo un reto pendiente.

Acción y mecanismo

Zanubrutinib es un inhibidor de BTK de segunda generación que, como ibrutinib, actúa generando un enlace covalente irreversible con un residuo de cisteína en el sitio de unión del ATP (región catalítica) de la BTK. La BTK es una molécula de señalización del receptor antigénico de linfocitos B y las vías receptoras de citocinas, cuya activación por procesos de transfosforilación y autofosforilación conduce a la fosforilación de la fosfolipasa C gamma 2 (PLC γ 2), que activa a su vez diversos factores de transcripción necesarios para la proliferación, la quimiotaxis y la adhesión de las células B. El medicamento ha sido autorizado en España en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioimmunoterapia.

La selectividad de zanubrutinib ha sido contrastada de manera comparada con ibrutinib, siendo el primero más selectivo frente a BTK en relación con enzimas similares como EGFR, JAK3, ITK o HER2. A nivel celular se comprobó la mayor selectividad de zanubrutinib sobre BTK frente a EGFR e ITK, lo que se tradujo en una menor inhibición de la función de los linfocitos T y NK y una mayor citotoxicidad dependiente de anticuerpos que la observada para ibrutinib.

La actividad antitumoral del nuevo fármaco ha sido evaluada *in vitro* e *in vivo*. En líneas celulares de cáncer hematológico, exhibió una interesante capacidad inhibitoria de la proliferación celular. Los estudios de unión a BTK confirmaron el carácter covalente del enlace y la ocupación de la proteína con una IC50 de 2,2 nM, o sea, una potencia similar a la descrita previamente para ibrutinib.

A pesar de que la resistencia a ibrutinib está descrita principalmente, entre otros mecanismos, a través de mutaciones en el residuo de cisteína Cys481 y en el sustrato CXCR4 del enzima, en los ensayos pre-autorización no se estudió la posible aparición de resistencia en líneas celulares.

Finalmente, cabe destacar que zanubrutinib ha mostrado una actividad antitumoral dosis-dependiente en modelo murino. El parámetro de estabilidad en el peso del modelo animal, que se correlaciona con el estado de salud, se mantuvo durante los primeros 40-50 días de administración (duración total: 78 días) y a partir de entonces el peso comenzó a descender como consecuencia de la progresión de la enfermedad. No obstante, zanubrutinib confirmó su mayor eficacia en la reducción del volumen y la masa del tumor.

Aspectos moleculares

De acuerdo a su estructura química (**Figura 1**), zanubrutinib es el (7S)-2-(4-fenoxifenil)-7-[1-(prop-2-enoil) piperidin-4-il]-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{27}H_{29}N_5O_3$ y su masa molecular relativa es de 471,6 g/mol.

Guarda una estrecha homología estructural con ibrutinib. Ambos compuestos se unen al mismo residuo de cisteína (Cys481), en el centro activo de la enzima, pero además quedan estabilizados mediante la interacción entre el anillo de fenoxifenilo con el residuo de lisina Lys430 y a través de enlaces de hidrógeno con residuos de ácido glutámico y de metionina (Brullo et al., 2021).

La sustancia purificada es un polvo cristalino blanco o blanquecino, ligeramente higroscópico. Es muy soluble en metanol, soluble en etanol y

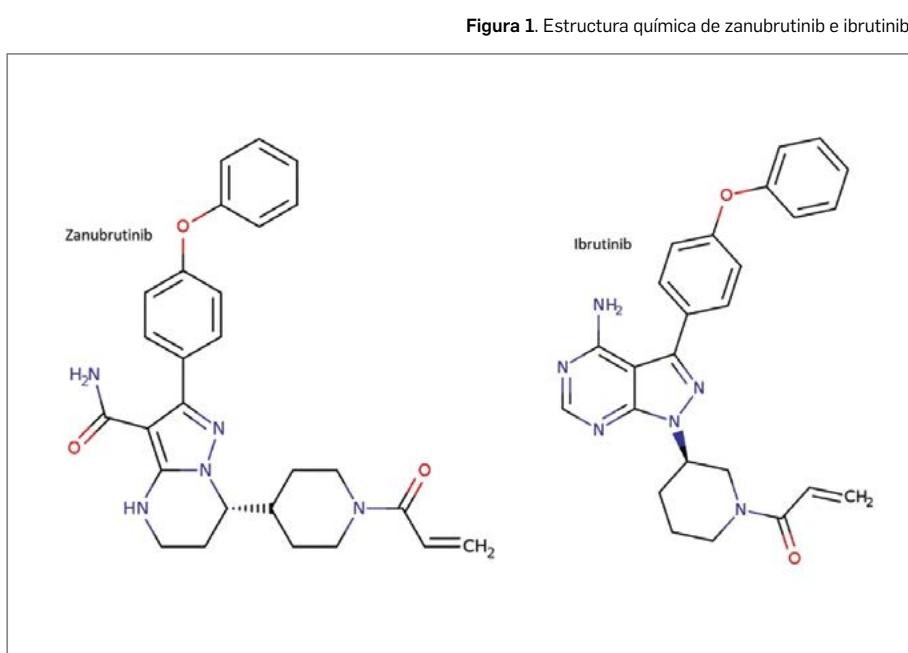


Figura 1. Estructura química de zanubrutinib e ibrutinib.

acetona y ligeramente soluble en una solución tampón de ácido clorhídrico a pH 1,2; en agua es prácticamente insoluble. La molécula presenta acti-

vidad óptica, con configuración (S) en el único estereocentro. Esta configuración no puede interconvertirse en el enantiómero (R).

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad de zanubrutinib por vía oral fueron evaluadas de forma comparada con ibrutinib en adultos con MW en un único estudio pivotal (**ASPEN**) de fase 3, con diseño aleatorizado, abierto, controlado y multicéntrico. Los pacientes incluidos en el estudio presentaban un diagnóstico previo de MW sin tratar o en recaída/refractariedad al tratamiento; podían haber sido sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos, pero debían ser considerados no aptos para el tratamiento estándar con quimioinmunoterapia por la presencia de comorbilidades o factores de riesgo, a pesar de presentar un buen estado de salud general (estadio ECGO de 0 a 2). Los principales criterios de exclusión fueron: exposición previa a inhibidores de BTK, comorbilidades de relevancia clínica o infecciones no controladas, síndrome de Bing-Neel o cardiopatía grave (in-

suficiencia cardíaca de grado 3-4 en la escala NYHA o arritmia).

El estudio se compuso de dos cohortes según el estado mutacional en el gen MYD88. Los 201 pacientes de la Cohorte 1 (164 en recaída o refractariedad y 37 no tratados), con mutación en MYD88, fueron asignados al azar (1:1) al brazo de zanubrutinib o al de ibrutinib. La Cohorte 2 se compuso de un único brazo de 28 pacientes sin mutación en MYD88 ($n= 26$) o con estado mutacional desconocido ($n= 2$), de los cuales solo 5 eran naïve al tratamiento. Se administró una pauta diaria (160 mg/12 h de zanubrutinib o 420 mg/día de ibrutinib) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Respecto a las características básicas de los pacientes, en el brazo de zanubrutinib se incluyó a un mayor

número de pacientes mayores de 75 años (33% vs. 22%) y con anemia (hemoglobina < 11,0 g/dl (66% vs. 54%).

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes que alcanzan RC o MBRP, evaluada por un comité de revisión independiente, mientras que fueron variables secundarias la tasa de respuestas mayores o TRM (incluye RC, MBRP o RP), la duración de la respuesta o la supervivencia libre de progresión (SLP), entre otras. El análisis estadístico planteado para la variable principal fue de superioridad, estratificado según el estatus de mutación de CXCR4, las líneas de tratamiento previas y la edad de los pacientes (≤ 65 años o > 65 años), con un valor de $p < 0,025$; para la variable secundaria TRM se realizó un análisis de no inferioridad respecto a ibrutinib (margen predefinido del 12%).

Los resultados de eficacia (Tam *et al.*, 2020) revelan que en la Cohorte 1 ningún paciente alcanzó la RC en ninguno de los dos brazos de tratamiento. Sin embargo, una mayor proporción de pacientes consiguió una MBRP en el brazo de zanubrutinib respecto al de ibrutinib (28,4% vs. 19,2%), tanto entre los pacientes que no habían recibido tratamiento previo como en aquellos en recaída o refractariedad. Pese a todo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,1160$), por lo que el resto de variables se consideraron descriptivas. En el caso de la Cohorte 2, tampoco hubo ningún participante con RC y la proporción de MBRP fue similar a la obtenida en el brazo de zanubrutinib en la Cohorte 1 (26,9%), aunque con una TRM menor (50%).

Por cuanto respecta a las variables secundarias, el tiempo hasta alcanzar MBRP fue menor en el brazo de zanubrutinib que en el de ibrutinib en pacientes sin tratamiento previo (mediana de 5,6 meses vs. 22,1 meses), pero esa diferencia se redujo considerablemente en pacientes en recaída/refractariedad (6,6 vs. 7,9 meses), manteniendo zanubrutinib una ligera ventaja. La proporción de pacientes con respuesta mayor fue similar en ambos brazos (78%): a pesar de que la no verificación de superioridad en la variable principal impidió realizar el análisis de no-inferioridad, los datos TRM sugieren que se cumpliría la no inferioridad entre tratamientos. Las medianas de SLP y de supervivencia global (SG) no se alcanzaron en ningún brazo de tratamiento y las tasas a los 12 y 18 meses fueron 87,2% vs. 89,7% y 83,8% vs. 85,0% para los pacientes tratados con zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. Respecto a la tasa de SLP a los 30 meses de seguimiento, esta fue mayor en el brazo de zanubrutinib (84,9% vs. 77,6%; HR: 0,73; IC95%: 0,38-1,42). También se observó un mayor periodo de tiempo hasta el fracaso del tratamiento con zanubrutinib, con

una tasa de fracaso a los 30 meses del 5,7% frente al 17,1% con ibrutinib.

Adicionalmente, se presentó un estudio de soporte (Trotman *et al.*, 2020) de fase 1/2, abierto, de escalada de dosis más fase de expansión, para investigar la seguridad y farmacocinética de zanubrutinib en pacientes con neoplasias linfoides de fenotipo B, incluyendo MW. En este estudio se incluyó a 73 pacientes con el objetivo de analizar la proporción de RC + MBRP. Tras una mediana de seguimiento de 30,3 meses, se obtuvo una proporción en la suma de estas variables del 45,2%, con una TRM del 82,2%.

Por otro lado, la **seguridad** del nuevo fármaco fue evaluada en el ensayo pivotal ASPEN y en el estudio de soporte recién mencionado. En la Cohorte 1 del estudio ASPEN, prácticamente el 97% y el 99% de los participantes sufrió algún evento adverso durante la administración de zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente. La proporción de eventos adversos graves (de grado 3 o superior) fue elevada, pero también ligeramente inferior en el brazo de zanubrutinib (58,4% vs. 63,3%); no obstante, la tasa de interrupción por motivos de seguridad se mantuvo baja, incluso menor en el caso de zanubrutinib (4,0% vs. 9,2%).

Si desagregamos estos datos por tipo de reacción adversa observamos que la más característica durante la administración de zanubrutinib fue la neutropenia (24,8% de los pacientes vs. 12,2% para los tratados con ibrutinib). No se observaron diferencias en cuanto a la incidencia de infecciones e infestaciones entre ambos brazos de tratamiento. Respecto a las infecciones respiratorias, destaca la diferencia en la incidencia de neumonía, muy superior en el caso de ibrutinib (12,2% vs 2,0%). Sin embargo, en el estudio de soporte se observó una incidencia global de neumonía en pacientes tratados con zanubrutinib del 16,3%. La diarrea, que

fue un evento adverso frecuente, presentó una incidencia menor en el brazo de zanubrutinib (20,8% vs. 31,6%), lo cual puede estar relacionado con una menor capacidad de inhibición de EGFR por parte de este fármaco.

En relación con eventos adversos de grado 3 y superior, la neutropenia fue el más frecuente en los pacientes tratados con zanubrutinib (15,8% vs. 8,2%), mientras que la hipertensión lo fue en aquellos tratados con ibrutinib (11,2% vs. 5,9%). También en el brazo de ibrutinib destaca la incidencia de neumonía de grado 3 o superior (7,1% vs. 1,0%).

Entre los eventos adversos considerados de especial interés por encontrarse habitualmente asociados a la administración de inhibidores de BTK se encuentran las hemorragias, la fibrilación auricular / flúter, la hipertensión, las segundas neoplasias primarias³, las infecciones o la citopenia. En el caso de los eventos relacionados con el sistema cardiovascular, la incidencia observada en el estudio ASPEN fue superior en el brazo de ibrutinib, tanto en el caso de la fibrilación auricular (14,3% vs. 2,0%) como en el caso de la hipertensión (16,3% vs. 10,9%). Por otro lado, las segundas neoplasias primarias (11,9% vs. 11,2% para zanubrutinib e ibrutinib, respectivamente) y las infecciones (que afectaron a alrededor de dos tercios de los pacientes) presentaron una incidencia similar en ambos brazos. En cambio, en lo que respecta a las citopenias sí se observa una mayor frecuencia de aparición en los pacientes tratados con zanubrutinib, aunque esta diferencia se debe fundamentalmente a la neutropenia. Curiosamente, la mayor incidencia de neutropenia en el brazo de zanubrutinib no se asoció a mayor afectación por enfermedades infecciosas, probablemente debido a un mayor uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en los pacientes tratados con zanubrutinib.

³ Se denomina segunda neoplasia primaria a la aparición de una nueva neoplasia en una persona que había tenido cáncer previamente. Es diferente a una recaída, puesto que en esta lo que se produce es la reaparición de la neoplasia tras el tratamiento.

Aspectos innovadores

Zanubrutinib es un nuevo inhibidor de tirosina cinasa de Bruton (BTK) de segunda generación que actúa generando un enlace covalente irreversible con un residuo de cisteína en el sitio de unión del ATP de la enzima. La BTK es una molécula de señalización del receptor antigénico de linfocitos B y las vías receptoras de citocinas, cuya activación conduce a la fosforilación de la fosfolipasa C gamma 2 (PLC γ 2), activando de este modo factores de transcripción claves para la proliferación, quimiotaxis y adhesión de las células B. Se comprende, por tanto, que su inhibición por zanubrutinib tenga efectos antiproliferativos en esta estirpe celular. En base a ello, el medicamento se ha autorizado para su uso en monoterapia para el tratamiento por vía oral de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW) que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia.

Es preciso recordar que hasta ahora el único tratamiento potencialmente curativo de la MW es el trasplante de precursores hematopoyéticos, que en la práctica apenas se utiliza debido a la avanzada edad media de los pacientes en el momento de diagnóstico y al curso –habitualmente lento– de la MW; el trasplante solo se indicaría en los pacientes más jóvenes, con buen estado de salud general y en los que la enfermedad avance rápidamente. Los tratamientos más usados suelen basarse en quimioinmunoterapia –regímenes como rituximab+ciclofosfamida+dexametasona o rituximab+benjamustina– o en inhibidores del proteasoma (bortezomib), junto con plasmaféresis en pacientes con niveles altos de la paraproteína IgM monoclonal. El desarrollo de inhibidores de la BTK, primero ibrutinib y ahora zanubrutinib, representa una alternativa de tratamiento diario con

una interesante vía de administración oral.

La aprobación del nuevo fármaco se ha sustentado en los datos clínicos generados en un único ensayo pivotal de adecuado diseño (estudio ASPEN), que evaluó comparativamente zanubrutinib frente a ibrutinib con un planteamiento inicial de superioridad respecto de la variable principal (respuesta completa o muy buena respuesta parcial). Ningún paciente incluido en el estudio alcanzó la RC, pero una mayor proporción de pacientes consiguió una MBRP en el brazo de zanubrutinib que en el de ibrutinib (28,4% vs. 19,2%). Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística en esa comparativa y el análisis de las variables secundarias fue solo descriptivo; en todo caso, la EMA considera positivo que la diferencia en la TRM fuera solo del 0,5% entre brazos de tratamiento (muy similar con zanubrutinib y con ibrutinib, en torno al 78%), sugerente de no inferioridad. Para las variables más robustas en oncología, la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), no se alcanzó la mediana a los 18 meses de seguimiento; las tasas estimadas de SG en ese momento fueron también muy parejas: 84% para zanubrutinib y 85% para ibrutinib.

Se comprobó que el tratamiento con zanubrutinib permite reducir o eliminar algunos de los síntomas más característicos de la enfermedad, como la hiperviscosidad, la anemia, la neuropatía, los sudores nocturnos, la pérdida de peso, los síntomas de autoinmunidad y la organomegalia. Además, la eficacia del fármaco fue consistente, sin diferencias sustanciales en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia del tratamiento previo y el número de líneas (que permitirá individualizar la decisión sobre el momento óptimo en el que introducir este fármaco), y del estado mutacional del gen

MYD88 (probó eficacia en pacientes sin mutación, quienes suelen ser refractarios al tratamiento habitual).

Con respecto a la seguridad de zanubrutinib, desde una perspectiva comparada con ibrutinib los datos parecen ser favorables al primero en tanto que se ha podido observar un incremento del periodo de tiempo hasta el abandono del tratamiento como consecuencia de la aparición de eventos adversos, con una diferencia de hasta el 10% en la proporción de discontinuación; esa diferencia parece aumentar con el tiempo a favor de zanubrutinib, lo cual es especialmente interesante dado el carácter de tratamiento a largo plazo que se plantea en la indicación. El evento adverso más característico con el uso del nuevo fármaco fue la neutropenia, aunque esta no se asoció con una mayor frecuencia de infecciones o infestaciones, que fue comparable entre ambos brazos, sobresaliendo la mayor incidencia de neumonía en el brazo de ibrutinib (12,2% vs. 2,0%). La hipertensión grave (grado ≥ 3), un efecto adverso asociado a los inhibidores de la BTK, apareció con menor frecuencia en los pacientes tratados con zanubrutinib (6% vs. 11%), y la fibrilación auricular grave solo se dio en el brazo de ibrutinib (3%). Por tanto, el perfil de seguridad del nuevo fármaco parece similar al de ibrutinib, aunque con un riesgo ligeramente menor de aparición de efectos adversos cardiovasculares y de neumonía y mayor de neutropenia. El planteamiento de una administración prolongada plantea incógnitas sobre los riesgos derivados del tratamiento crónico, incluida la posible aparición de resistencias al tratamiento; también se necesita más información respecto a la seguridad del fármaco en insuficiencia renal o hepática grave.

En definitiva, zanubrutinib se presenta como un nuevo inhibidor de BTK con un mecanismo de acción

similar al de ibrutinib. Sin novedad importante en el plano mecanístico, parece que su especificidad por la inhibición de BTK es mayor que la de ibrutinib, lo que puede relacionarse con un perfil de seguridad algo más favorable, especialmente en relación a la aparición de arritmias cardíacas e hipertensión. Pese a que se aprecia una tendencia favorable indicativo de una no inferioridad, no se ha probado una superioridad clínica en términos de eficacia respecto a ibrutinib, y además, existe incertidumbre sobre los posibles efectos –potencialmente graves– derivados de su uso continuado,

tales como el desarrollo de segundas neoplasias primarias. Por todo lo anterior, se puede considerar que zanubrutinib se incorpora al arsenal terapéutico de la MW como una opción más cuya utilidad es similar a la del ya comercializado ibrutinib, con las mismas indicaciones, aunque puede representar una alternativa de tratamiento para algunos pacientes en los que ciertas reacciones adversas de ibrutinib, como las que se producen a nivel cardiovascular, desaconsejen su empleo. No parece que vaya a modificar sustancialmente la terapéutica de la macroglobulinemia de Waldenström.

Valoración

Zanubrutinib

▼Brukinsa® (*Beigene Ireland Ltd.*)

Grupo Terapéutico (ATC): L01EL03. INHIBIDORES DE LA TIROSINA CINASA DE BRUTON (BTK).

Indicaciones autorizadas: Tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido al menos una terapia previa o como tratamiento de primera línea en pacientes que no son aptos para quimioinmunoterapia.

SIN INNOVACIÓN (*)

No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Acalabrutinib	Calquence	AstraZeneca	2020
Ibrutinib	Imbruvica	Janssen	2014

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Brukinsa® (zanubrutinib). 2022.

Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211576001/FT_1211576001.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de zanubrutinib (Brukinsa®) en el tratamiento de los pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström que han recibido un tratamiento previo, o en primera línea en pacientes no candidatos a quimioinmunoterapia. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_73-2022-zanubrutinib.pdf

Brullo C, Villa C, Tasso B, Russo E, Spallarossa A. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14): 7641. DOI: 10.3390/ijms22147641.

European Medicines Agency (EMA). Brukinsa®. European Public Assessment Report (EPAR). 2021. EMA/CHMP/525204/2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brukinsa-epar-public-assessment-report_en.pdf

García-Sanz R, Cabañas-Perianes V. Anemia por deficiencia de hierro y otras anemias microcíticas. En: Pregrado de Hematología. Madrid: Luzan. Moraleda Jiménez JM. (Ed.). 2017; pp. 443-56.

Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2021; 96(2): 258-69. DOI: 10.1002/ajh.26082.

Kastritis E, Leblond V, Dimopoulos MA, Kimby E, Staber P, Kersten MJ et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.

Ann Oncol. 2018; 29(Suppl 4):i v41-iv50. DOI: 10.1093/annonc/mdy146. Erratum in: *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv270. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019; 30(5): 860-2.

Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G et al. VIth International Workshop on Waldenström macroglobulinaemia. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol.* 2013; 160(2): 171-6. DOI: 10.1111/bjh.12102.

Pratt G, El-Sharkawi D, Kothari J, D'Sa S, Auer R, McCarthy H et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinaemia-A British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol.* 2022; 197(2): 171-87. DOI: 10.1111/bjh.18036.

Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood.* 2020; 136(18): 2038-50. DOI: 10.1182/blood.2020006844.

Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenström macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood.* 2020;136(18): 2027-37. DOI: 10.1182/blood.2020006449. Erratum in: *Blood.* 2021; 137(8): 1131.

Curso Online

Actualización en Buenas Prácticas de Distribución Farmacéutica

3^a Edición
Duración:
2 meses
Del 10 de abril
al 12 de junio 2023



Dirigido a Farmacéuticos

Metodología

On line, a través de la Plataforma de Formación del Consejo General (<https://formacion.nodofarma.es>)

Solicitada la acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid con fecha 03/10/2022.

Programa

- Capítulo 1. Entidades de distribución farmacéutica: aspectos generales
- Capítulo 2. Gestión de calidad
- Capítulo 3. Factores intervinientes en la actividad. Implementación de Buenas Prácticas de Distribución
- Capítulo 4. Sistemas de control y seguridad del sistema. Autoinspecciones
- Capítulo 5. Buenas prácticas de distribución de medicamentos de uso humano vs principios activos, productos sanitarios y medicamentos de uso veterinario

Material

Contenidos en formato vídeo y audio, en pdf, autoevaluaciones, mapas mentales y casos prácticos.

Objetivo general

El objetivo principal de este curso es proporcionar al alumno conocimientos y formación suficientes sobre las Buenas Prácticas de Distribución (BPD), para garantizar la seguridad de los medicamentos dentro de la cadena de suministro (laboratorio-distribución-farmacia).

Plazo de inscripción

hasta el 9 de abril de 2023

PVP inscripción

40€ Colegiados
130€ No Colegiados



Más información e inscripción:
www.farmaceuticos.com / 91 431 26 89
Síguenos en Twitter @PNFC_CGCOF

PROGRAMA
FORMATIVO
2023
FORMACIÓN
CONTINUADA