

BRUKINSA

百悅澤膠囊

Zanubrutinib

80 mg/cap

專業人員版 | 林偉恩實習生撰寫

方麗華藥師審閱

常見適應症 (藥物於 2019 年 FDA 允許上市)

(藥物發展史) Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制劑已成為治療各種 B 細胞惡性腫瘤，包括慢性淋巴細胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia ,CLL)、套細胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma , MCL) 和華氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)的治療。BTK 抑制劑的發展歷史反映了針對性治療研究與臨床應用進展的結合。80 年代前治療 CLL，唯一的化療藥是 chlorambucil，藥物有效時間很短。隨後的 Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab 與 Bendamustine/Rituximab 雖有更高的有效性，但造成免疫抑制時間長，容易感染。BTK 抑制劑最大的優點是單一口服且藥物有效時間比過去藥物長。已成為首選治療藥物。新一代的 BTK 抑制劑有更好的反應率與不同的藥物副作用。

BTK 的發現

故事始於 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 的發現，BTK 是 B 細胞受體信號傳導途徑中的一個關鍵酶。BTK 的角色最初是在 1990 年代初通過對性聯丙種免疫球蛋白缺乏血症 (XLA) 的研究，這是一種以成熟 B 細胞缺失為特徵的疾病。在 XLA 患者中發現 BTK 突變，凸顯了其在 B 細胞發育和功能中的重要作用。

第一代 BTK 抑制劑

Ibrutinib (Imbruvica) : Ibrutinib 是 2013 年獲得 FDA 批准的第一個 BTK 抑制劑。它的開發標誌著 B 細胞惡性腫瘤針對性治療的重要里程碑。Ibrutinib 不可逆地結合於 BTK，抑制其活性，從而阻斷 B 細胞增殖和生存信號。它最初被批准用於治療套細胞淋巴瘤 (MCL)，隨後擴展到其他條件，如 CLL、華氏巨球蛋白血症和邊緣區淋巴瘤 (Marginal zone lymphoma)。

第二代 BTK 抑制劑

隨著 ibrutinib 的成功，第二代 BTK 抑制劑的開發旨在解決第一代藥物的一些限制，如副作用和抗藥性。

Acalabrutinib (Calquence)：2017 年獲得 FDA 批准的 acalabrutinib 提供了更選擇性的 BTK 抑制，相較於 ibrutinib 可能導致更少的副作用。

Zanubrutinib (Brukinsa)：Zanubrutinib 於 2019 年獲得 FDA 批准，其特點是高專一性和強烈的 BTK 結合親和力。它旨在為特定患者群體提供更好的耐受性和效果。

下一代 BTK 抑制劑

隨著研究和開發的不斷進化，下一代 BTK 抑制劑旨在克服抗藥性機制並進一步改善患者預後。

慢性淋巴細胞性白血病治療發展史

Treatment	Overall Response Rate	Overall Survival	Adverse Effects
Chlorambucil (Before the 1980s)	30-70%	Variable	Myelosuppression, immunosuppression, gastrointestinal
Bendamustine (1980s-2000s)	60-80% monotherapy)>90% (with rituximab)	Improved with combination	Myelosuppression, mild nausea, infection risk
(1980s-2000s) Fludarabine/ cyclophosphamide rituximab (FCR)	Approx. 70-80%	Improved in combination regimens	Myelosuppression, immunosuppression, nausea, fever, rash
2000s- BTK Inhibitors (口服)單一用藥	80-90%	Significantly extended	Bruising, bleeding, hypertension, atrial fibrillation
Venetoclax (口服)	Over 80% (with rituximab)	Significantly extended	Neutropenia, diarrhea, nausea, anemia, thrombocytopenia

適應症	試驗結果	用法 劑量
-----	------	-------

<p>Mantle cell lymphoma (MCL) (Relapsed/ Refractory)</p> <p>Blood. 2022 May 26;139(21):3148-3158.</p>	<p>Open-label phase II study, MCL (N = 86), ORR 84% and CR 78%.</p> <p>DOR (19.5 month), PFS (33.0 month)</p> <p>ADR : neutrophil count decreased (46.5%), upper respiratory tract infection (38.4%), rash (36.0%) and platelet count decreased (32.6%); most were grade 1/2 events.</p> <p>Grade ≥3 : neutropenia (18.6%)and pneumonia (12.8%).</p>	<p>Oral: 160 mg twice daily</p>
<p>Waldenström macroglobulinemia (WM) with MYD88^{L265P}</p> <p>Blood. 2020 Oct 29;136(18):2038-2050.</p>	<p>A randomized open-label phase III zanubrutinib vs ibrutinib</p> <p>CR (not reached) and VGPR (28% vs 19% but not significant).</p> <p>MRR (77% vs 78%)</p> <p>median DOR and PFS were not reached</p> <p>ADR: Atrial fibrillation, contusion, diarrhea, peripheral edema, hemorrhage, muscle spasms, and pneumonia were less common with zanubrutinib than ibrutinib</p> <p>Zanubrutinib: more incidence of neutropenia</p>	<p>Zanubrutinib oral: 160 mg twice daily</p> <p>Ibrutinib oral: 420 mg once daily</p>
<p>Marginal zone lymphoma (MZL) (Relapsed/ Refractory)</p> <p>Blood Adv. 2023 Nov 28;7(22):6801-6811.</p>	<p>Open-label phase 2 study, patients received at least 1 anti-CD20-directed regimen. ORR: 68.2%, 24-month DOR (72.9%), PFS and OS at 24 months are 70.9% and 85.9%</p>	<p>Oral: 160 mg twice daily until disease progression</p>
<p>CLL (Relapsed/ Refractory)</p> <p>J Clin Oncol. 2023 Feb</p>	<p>Randomized phase III zanubrutinib (n=207) vs ibrutinib (n=208)</p>	<p>Zanubrutinib oral: 160 mg twice</p>

10;41(5):1035-1045.	ORR: 78.3% vs 62.5% and also for del(17p)/TP53 mutations 80.5% vs 50.0% del(11q): 83.6% vs 69.1% 12-month PFS: 94.9% vs 84% Atrial fibrillation rate: 2.5% vs 10.1%	daily vs Ibrutinib oral: 420 mg once daily
---------------------	--	---

ORR, overall response rate; CR, complete response; DOR, duration of response; PFS, progression free survival; VGPR, very good partial response; MRR, major response rate; OS, overall survival;

作用機轉

標靶藥物。作用於 B 淋巴細胞的 Bruton 酪氨酸激酶的不可逆抑制劑，進而抑制腫瘤生長。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：低度致吐 (<30% 的病人會發生嘔吐)
- 抑制血球生長程度：嗜中性球減少 (37%至50% ; 3/4級 : 15%至24%) 、血小板減少症 (22%至35% ; 3/4級 : 2%至8%) 、白細胞增多 (21% ; 3/4級 : 21%) 、淋巴細胞增多 (24% ; 3/4級 : 19%) 、低嗜中性球合併發燒 (3%)

注意事項及常見副作用

1. 心血管系統：高血壓 (14%至 19%) 、周圍水腫 (12%) 、心房顫動 (≤ 5%) 、心房撲動 (≤5%) 、水腫 (5%至 8%) 、上心室心律不整 (9%) 、心室心律不整 (< 1%)
2. 皮膚：發癢 (6%至 11%) 、皮疹 (20%至 29%) 、惡性黑色素瘤 (1%) 、皮膚癌 (非黑色素瘤 : 7%)
3. 內分泌與代謝：血清鈣降低 (21%至 27%) 、血清磷降低 (20%至 21%) 、高鎂血症 (22%) 、血糖升高 (45%至 55%) 、血鉀增加 (24%) 、尿酸增加 (16%)

4. 消化系統：便秘 (6%至 16%)、腹瀉 (14%至 22% ; 3/4 級 : $\leq 3\%$)、噁心 (10%至 18%)、嘔吐 (12%)、腹痛 (8%)、消化道出血 (3 級以上 : $\leq 4\%$)
5. 泌尿系統：、尿路感染 (7%至 11%)、血尿 ($< 10\%$)
6. 血液學與腫瘤學：瘀傷 (16%至 24%)、血紅蛋白降低 (20%至 29% ; 3/4 級 : 3%至 7%)、出血 (包括血腫 : 24%至 42% ; 3/4 級 : 3%至 4%)、續發原發惡性腫瘤 (13%)、惡性實體腫瘤 (5%)
7. 肝臟：血清丙氨酸氨基轉移酶增加 (21%)、血清膽紅素增加 (12%)
8. 免疫系統：、感染 (3 級以上 : $\leq 24\%$, 包括細菌感染 , 真菌感染 , 機會性感
染 , 嚴重感染 , 病毒感染)、流感 (3%)
9. 神經系統：眩暈 (10%至 13%)、疲勞 (13%至 31%)、頭痛 (8%至 18%)、顱內出血 (3 級以上 : $\leq 4\%$)、神經肌肉與骨骼系統：、肌肉骨骼疼痛 (26%至 45%)、肌肉痙攣 (10%)
10. 腎臟系統：、血清肌酐增加 (22%至 31%)
11. 呼吸系統：、咳嗽 (11%至 16%)、呼吸困難 (14%)、肺炎 (12%至 18%)、上呼吸道感染 (27%至 44%)、血胸 (3 級以上 : $\leq 4\%$)
12. 其他方面：發燒 (16%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全劑量調整：成人
 - $\text{CrCl} \geq 30 \text{ mL / min}$ ：無需調整劑量。
 - $\text{CrCl} < 30 \text{ mL / min}$ ：無提供劑量調整 (尚未有研究)。
 - 需要透析的終末期腎臟疾病：無可用數據可調整。

- 肝功能不全劑量調整：成人
 - 輕度 (Child-Pugh A級) 至中度 (Child-Pugh B級) 肝功能不全病人：無需調整劑量。
 - 嚴重損傷 (Child-Pugh C級)：建議劑量為每天2次口服80 mg，密切監測毒性；可能需要中斷治療。
- 副作用劑量調整原則：

副作用	不良反應發生次數	處理
血液學毒性：第三級低嗜中性球合併發燒、第三級血小板減少症伴隨顯著出血、第四級低嗜中性球(持續>連續10天)，或第四級血小板減少(持續>連續10天) 非血液學毒性：≥3級毒性	第一次	中斷治療，等改善至1級毒性或恢復至基礎原點後，回復成每天一次320 mg 或每天兩次160 mg。
	第二次	中斷治療，等改善至1級毒性或恢復至基礎原點後，回復成每天一次160 mg 或每天兩次80 mg。
	第三次	中斷治療，等改善至1級毒性或恢復至基礎原點後，回復成每天一次80mg。
	第四次	停用Zanubrutinib

- 依藥物副作用下，劑量調整：

適應症	慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤 Waldenström巨球蛋白血症, 套細胞淋巴瘤 邊緣區淋巴瘤
開始劑量	320 mg/天

適應症	慢性淋巴細胞白血病/小淋巴細胞淋巴瘤 Waldenström巨球蛋白血症, 套細胞淋巴瘤 邊緣區淋巴瘤
第一次發生後	開始 320 mg/天
第二次發生後	開始160 mg/天
第三次發生	開始 80 mg/天
第四次發生	停用Zanubrutinib

警告/注意事項與不良反應有關的處理

1. 心血管效應：在接受 zanubrutinib 治療的患者中發生了嚴重的心律不整。在接受 zanubrutinib 作為單一藥劑的患者中，有一小部分患者出現房顫、心房撲動和室性心律不整；罕見報告≥ 3 級事件。心律不整的徵象/症狀包括心悸、頭暈、暈厥、呼吸困難和/或胸部不適。具有心臟風險因素、高血壓和/或急性感染的患者可能具有增加的風險。
2. 血液學效應：單一藥劑 zanubrutinib 已報告 3 或 4 級細胞減少症（包括低嗜中性球、血小板減少症和貧血）。
3. 出血：在接受 zanubrutinib 治療的血液惡性腫瘤患者（作為單一藥劑）發生致命和嚴重的出血。已報告 3 級或更高級別的出血（包括顱內和胃腸道出血、血尿和血氣胸）在一小部分患者中。接受 zanubrutinib 單獨治療的患者中約三分之一出現了任何等級的出血，不包括紫斑和瘀斑。出血事件可發生在有和無併用抗血小板或抗凝血治療的患者身上。zanubrutinib 與抗血小板或抗凝血藥物的同時給藥可能進一步增加出血風險。
4. 感染：在接受 zanubrutinib 單獨治療的血液系統惡性腫瘤患者中發生了致命和嚴重的感染（包括細菌、病毒或真菌感染）和機會性感染。已發生 3 級或更高級別的感染；肺炎是最常見的≥ 3 級感染。也已發生由 B 型肝炎病毒重新激活引起的感染。
5. 次發性惡性腫瘤：在接受 zanubrutinib 單獨治療的患者中發生了第二原發性惡性腫瘤，包括非皮膚癌。最常見的第二原發性惡性腫瘤是非黑色素皮膚癌；其他報告的惡性腫瘤包括黑色素瘤、惡性實質瘤和血液系統惡性腫瘤。建議患者使用防曬。

6. 特殊人群：≥65歲的病人發生≥3級不良反應的機率與比<65歲的病人高。

藥物交互作用

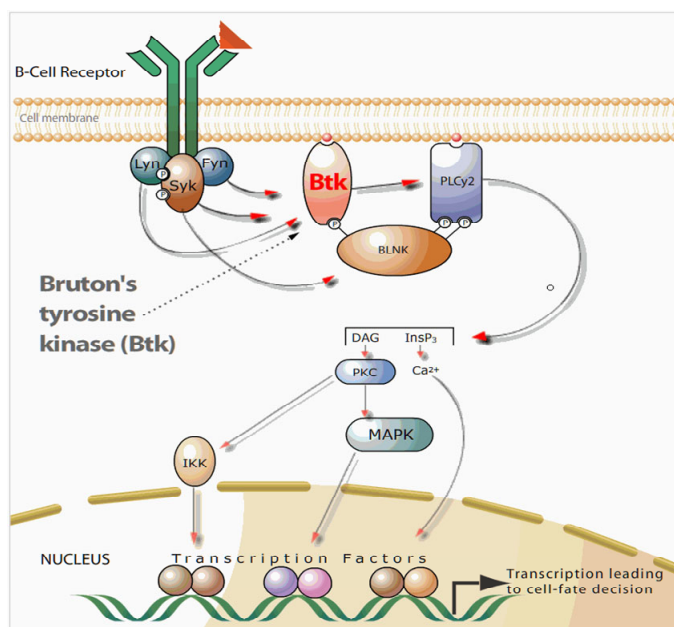
屬於CYP3A4受質(Substrate)的藥物。可能存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 每月或根據臨床需要監測白血球數量
- 腎和肝功能；依臨床需要驗血中尿酸濃度
- 在治療開始之前（在有生殖能力的女性中）驗證妊娠狀態
- 監測血壓、出血症狀、感染，第二原發惡性腫瘤的症狀
- 心律不整和/或心臟衰竭的症狀；開始前（有心臟危險因素或心律不整病史）和治療期間的心電圖（如果有臨床症狀）。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙B型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有HBV感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防。

機轉

Zanubrutinib 是一種 Bruton's tyrosine kinase (BTK) 抑制劑，它通過與 BTK 活性位點中的一個硫醇殘基形成共價鍵來發揮作用。BTK 是 B 細胞抗原受體 (BCR) 和細胞因子途徑的一種信號分子。在 B 細胞中，BTK 信號激活了必要的 B 細胞增殖、轉移、趨化作用和黏附的途徑。zanubrutinib 抑制了惡性 B 細胞的增殖並減少了腫瘤生長。



Patients type	Treatment regimen	Efficacy	Phase	人數 N
Patients with treatment naïve CLL/SLL				
Without del(17p) and TP53 mutation	Zanubrutinib vs ibrutinib	24-month PFS rate: 78.4% vs. 65.9%; HR: 0.65; 95% CI: 0.49–0.86; <i>P</i> = 0.002	3	207 vs. 208
	Ibrutinib vs. chlorambucil	PFS: median-NR vs. 15 months; 59% vs. 9% (HR: 0.154) 7-year OS: median NR vs. 89 months; 78% in ibrutinib (HR: 0.453) ORR: 92% vs. 37%	3	136 vs. 133
	BR vs. ibrutinib monotherapy vs. IR	2-year PFS rate: 74% vs. 87% (<i>P</i> < 0.001) vs. 88% (<i>P</i> < 0.001)	3	182 vs. 182 vs. 183
With del(17p) and TP53 mutation	Zanubrutinib	ORR: 94.5%; 18-month PFS rate: 90.6%; 18-month OS rate: 95.1%	3	109
IGHV unmutation	Zanubrutinib vs. BR	Longer PFS with zanubrutinib than with BR (HR: 0.24; 95% CI: 0.13–0.43)	3	125 vs. 121
IGHV mutation	Zanubrutinib vs. BR	Longer PFS with zanubrutinib than with BR (HR: 0.35; 95% CI: 0.19–0.64)	3	109
Patients with R/R MCL				
Overall	Zanubrutinib	ORR: 83.7%; CR rate: 77.9%; median PFS: 33 months	2	86
	Acalabrutinib	ORR: 81%; CR rate: 40%; 12-month PFS rate: 67%, 12-month; OS rate: 87%	2	124
	Ibrutinib	ORR: 68%; CR rate: 21%; median PFS: 13.9 months	2	111
	Orelabrutinib	ORR: 82.5%; CR rate: 24.7%	2	97
Patients with WM (Overall)				
TN	Ibrutinib + rituximab	PFS: NR (rate 68%); RR: 76%, PR: 45%; VGPR: 29%; CR: 1%; TTNT: NR	3	75
R/R	Ibrutinib	RR: 77%; VGPR: 29%; PR: 48%	3	31
TN	Zanubrutinib	MR: 21%; PR: 47%; VGPR: 26%	3	19
R/R	Zanubrutinib	MR: 16%; PR: 49%; VGPR: 29%	3	83
TN	Acalabrutinib	ORR: 93%; MR: 14%; PR: 71%; VGPR: 7%	2	14

Patients type	Treatment regimen	Efficacy	Phase	人數 N
R/R	Acalabrutinib	ORR: 94%; MR: 15%; PR 47%; VGPR: 32%	2	92
R/R	Orelabrutinib	MR: 80.9%; VGPR: 21.3%; PR: 59.6%	2	47
Patients with R/R MZL				
Overall	Zanubrutinib	ORR: 68.2%; CR rate: 25.8%; median PFS: NR	2	68
	Acalabrutinib	ORR: 53%; CR rate: 13%; median PFS: 27.4 months	1/2	43
	Ibrutinib	ORR: 58%; CR rate: 10%; median PFS: 15.7 months	2	63

A, acalabrutinib; BR, bendamustine plus rituximab; BTK, Bruton tyrosine kinase; C, chlorambucil; CI, confidence interval; CLL, chronic lymphocytic leukemia; FCR, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; IR, ibrutinib + rituximab; HR, hazard ratio; IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable-region; MZL, marginal zone B-cell lymphoma; NR, not reached; PFS, progression-free survival; SLL, small lymphocytic lymphoma; TN, treatment naïve; O, obinutuzumab; ORR, overall response rate; OS, overall survival

Reference : Exp Hematol Oncol 12, 92 (2023). <https://doi.org/10.1186/s40164-023-00448-5>

藥師小叮嚀

1. 請每日飯前或飯後固定時間，與開水服用，不得磨粉、切割。
2. 如有使用其他藥物，請藥師檢查是否有藥物交互作用。
3. 本藥經由肝臟酵素CYP3A代謝，服藥期間請勿食用葡萄柚或苦橙，可能會增加藥物的臨床毒性。
4. 副作用3級指需要醫療介入，第四級則需要住院處置。
5. 此藥可能會影響生育能力及胎兒發育，病人於用藥期間至停藥後一個月後，應採有效避孕措施並避免哺乳。
6. 使用此藥可能會增加感染風險，盡量避免出入公共場所或接觸有感染的病人，如發燒併有呼吸困難或感染跡象，請馬上就醫。
7. 臨床監控項目：全套白血球計數、腎和肝功能。監測血壓、出血症狀、感染、意識變化。