

**L Y M P H O M A** Experience

**SIMPOSIO**



**Potencia y Versatilidad**

**Claves de la inhibición selectiva:  
SEGURIDAD ANTE TODO**

**Dr. Bruno Wannesson**  
**Especialista en Hematología y Hemoterapia**

# Declaración de conflictos de interés

---

**Disertaciones**

Adium, Pint, Terumo BCT, Therakos, Nolter, AstraZeneca, Alexion, Medicamenta, Amgen, Novartis, BeiGene

**AdBoards**

Pint, AstraZeneca, Novartis

**Ensayos clínicos**

Novartis

---

# BTK: Vía de Señalización

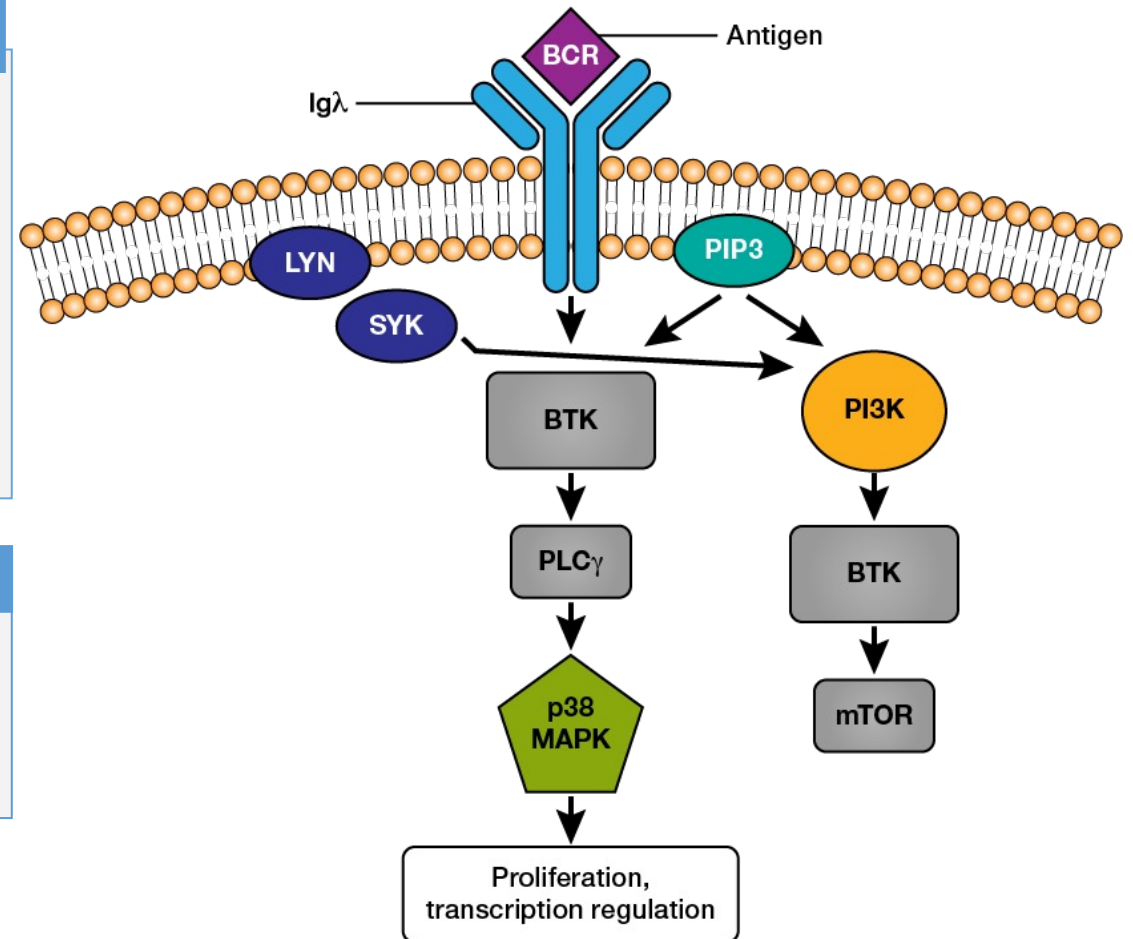
La señalización BTK es esencial para el desarrollo y la función de las células B; sin embargo, la activación no regulada de esta quinasa conduce a la proliferación patógena de células B

## Regulación de BTK Señalización y Función

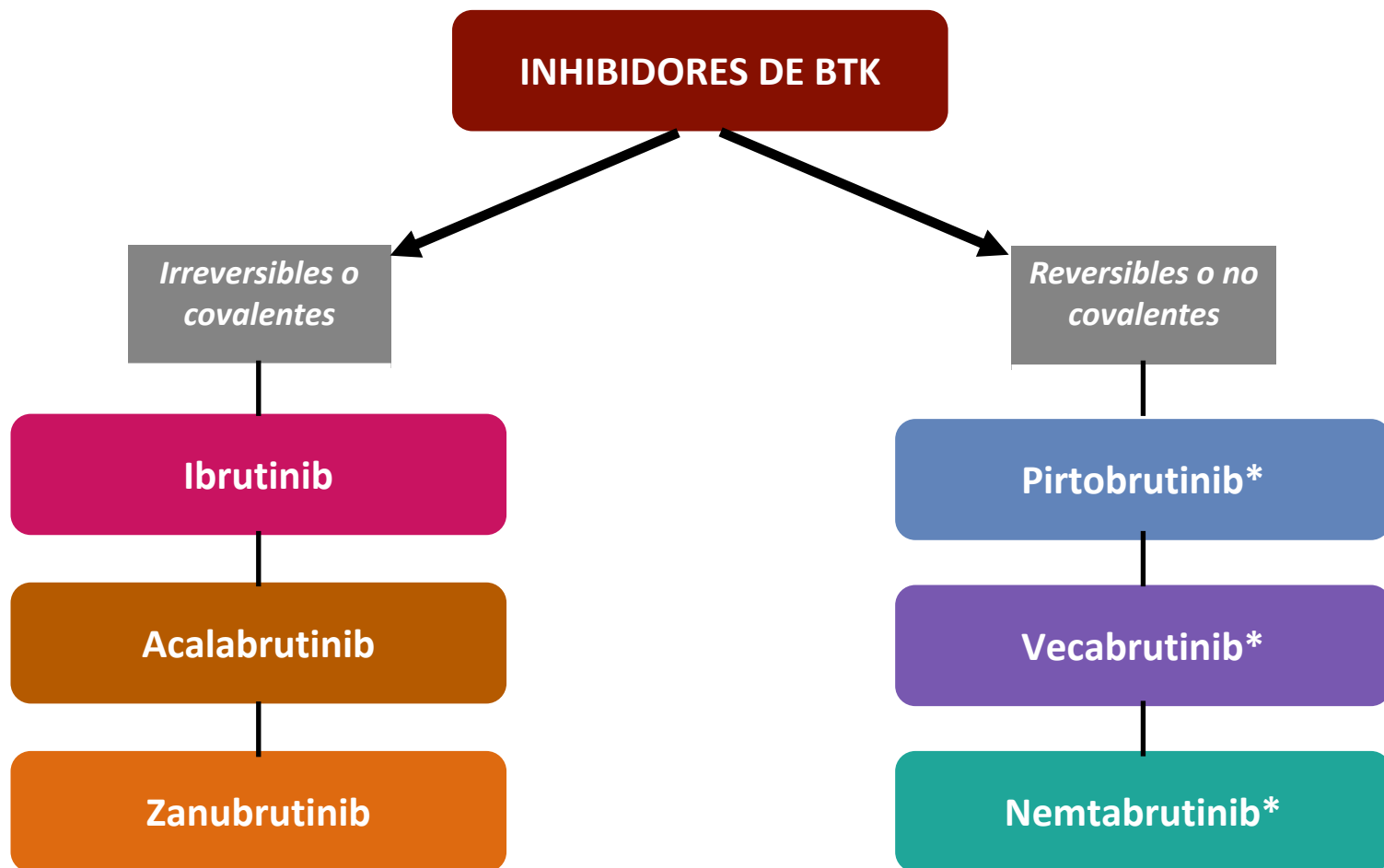
- La **BTK** es una tirosina quinasa no receptora que desempeña un papel clave en la **vía de señalización del BCR**
- Mediante la fosforilación de PLC $\gamma$ , la activación de la BTK **promueve la expresión de genes responsables de la proliferación y supervivencia de las células B**

## Señalización BTK no regulada

- La activación constitutiva de BTK promueve la **supervivencia y proliferación sin inhibición en las neoplasias malignas de células B**



# BTK: Inhibidores de la vía de Señalización



Imbruvica es comercializado en Chile por Janssen SA  
Calquence es comercializado en Chile por Astrazeneca SA

\*No aprobados en Chile

# Zanubrutinib (BGB-3111): **Introducción**

---

## **Mecanismo y perfil**

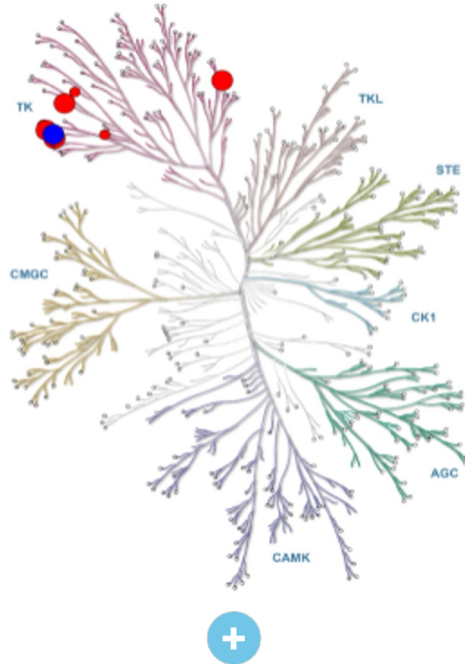
- Inhibidor covalente de BTK (IBTK 2ª generación).
- Alta selectividad para BTK y menor inhibición de EGFR/ITK/JAK3/HER2/TEC2
- Alta biodisponibilidad oral y perfil farmacodinámico diferencial.

## **Actividad biológica**

- Inhibición completa de BTK en células B tisulares (médula ósea, ganglios, bazo).
- Ocupación >95% en sangre periférica desde 40 mg/día.
- Ocupación media del 100% en ganglios linfáticos.

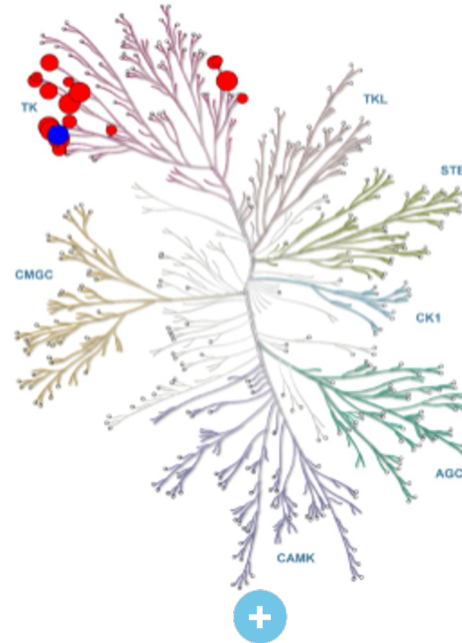
# Selectividad de Kinasa según iBTK

## Zanubrutinib



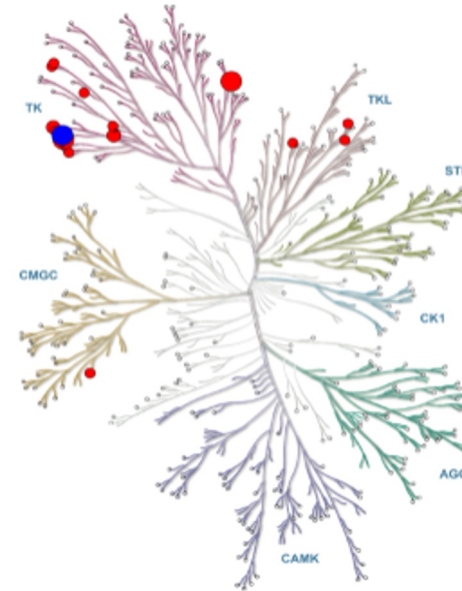
**No se han detectado metabolitos activos de zanubrutinib en circulación**

## Ibrutinib

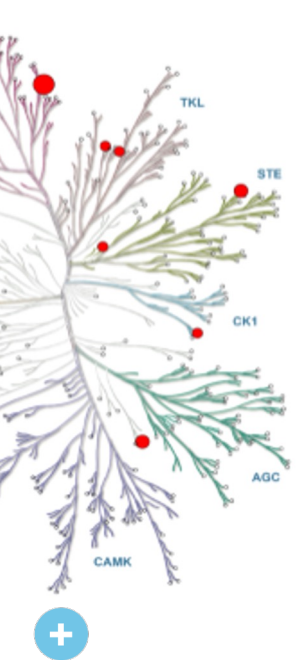


Ibrutinib genera un metabolito activo (PCI-45227) con exposición sistémica mayor que la droga original, pero 15 veces menos potente frente a BTK. Aun así, mantiene actividad sobre quinasas off-target

## Acalabrutinib



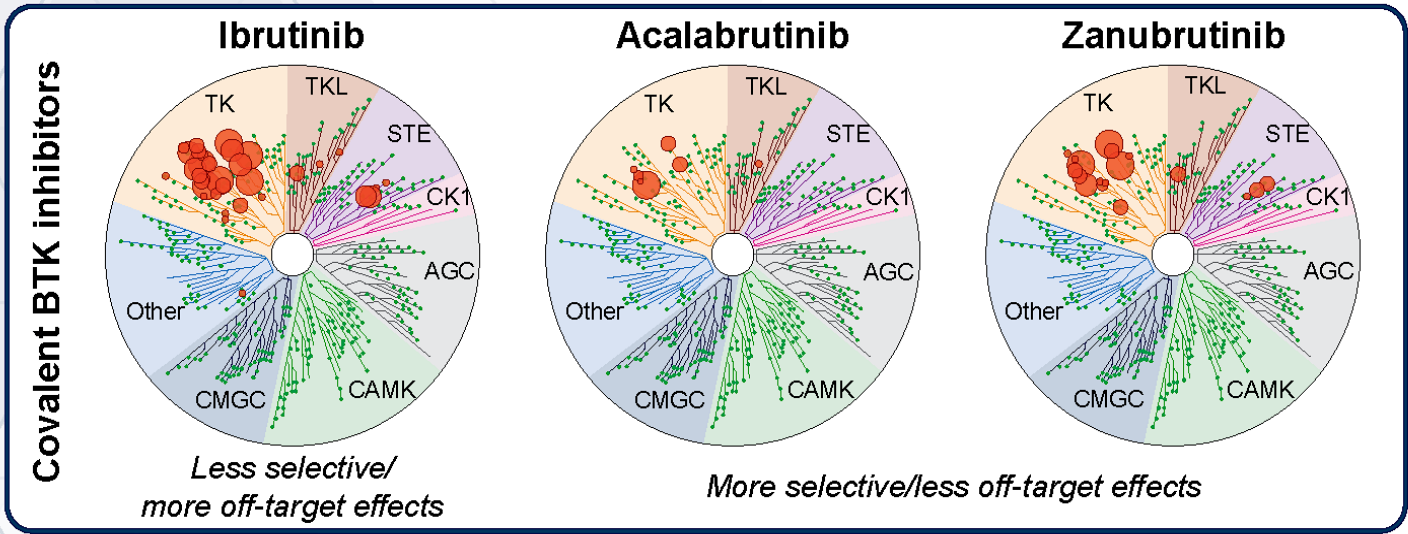
M27 (ACP-5862) es el principal metabolito circulante de acalabrutinib



- ✓ IBTK 2 generación: mayor selectividad para BTK
- ✓ menor inhibición frente a EGFR/ITK/JAK3/HER2/TEC2 / menor efectos off target.
- ✓ Alta biodisponibilidad oral y diferenciales farmacodinámicas.

# Los BTKi más selectivos presentan menos efectos off-target

## Mejor perfil de seguridad



### Efectos off-target potenciales:

**TEC**

- Bleeding
- Cardiac toxicity

**EGFR**

- Rash
- Diarrhea
- Arthralgia

Imbruvica es comercializado por Janssen SA

Calquence es comercializado por Astrazeneca SA

Kaptein A, et al. Blood. 2018  
Lipsky A et al., 2020

# Inhibidores de BTK covalentes: Seguridad

## Toxicidades frecuentes



## Toxicidades adicionales importantes



DERMATOLÓGICAS



FATIGA



ARRITMIAS VENTRICULARES



CITOPENIAS

TEC



Sangrado



Cardiotoxicidad

EGFR



Rash



Diarrea



Artralgias

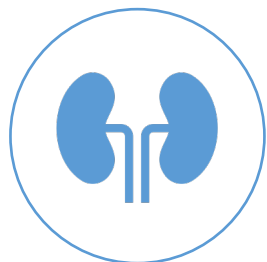
# Farmacocinética de zanubrutinib

---

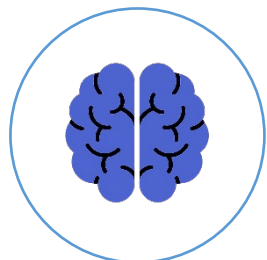


- El metabolismo de zanubrutinib se produce en el hígado principalmente por una enzima específica del citocromo P450, CYP3A4<sup>1</sup>.

- **No se han detectado metabolitos activos de zanubrutinib** en circulación



- Después de la administración de una dosis única de zanubrutinib de 320 mg, la mayor parte de la dosis de zanubrutinib (87%) se elimina en las heces y el resto de la dosis se excreta en la **orina (8%)**.<sup>1</sup>



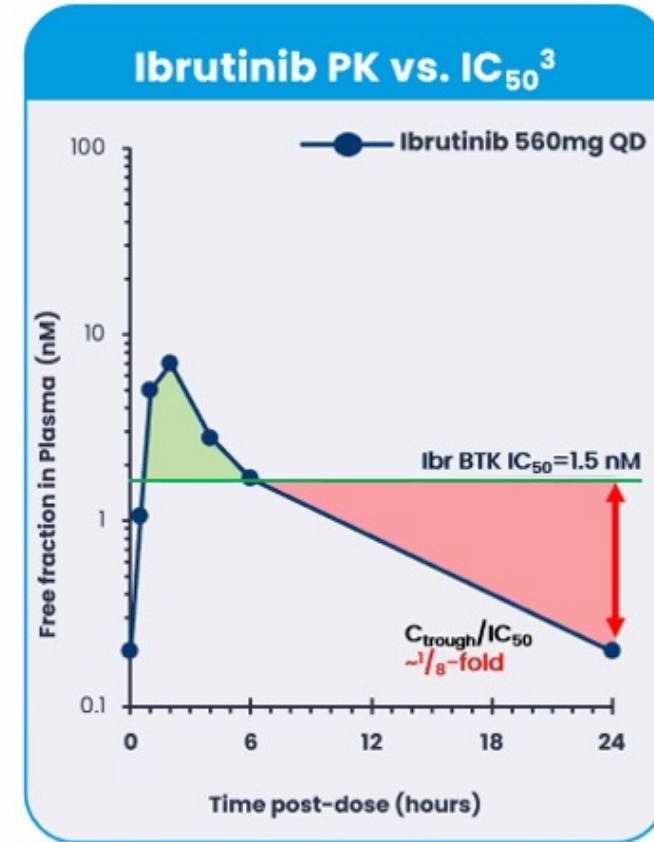
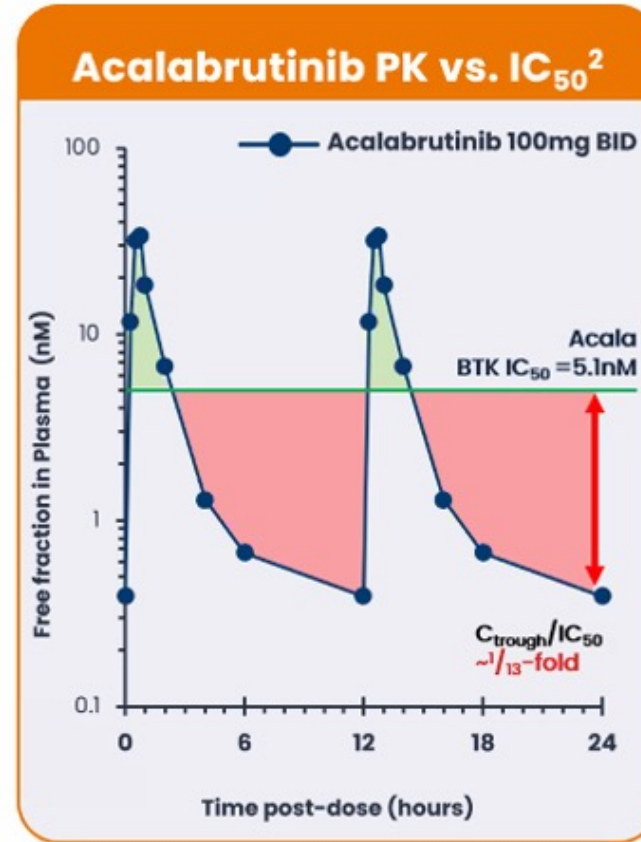
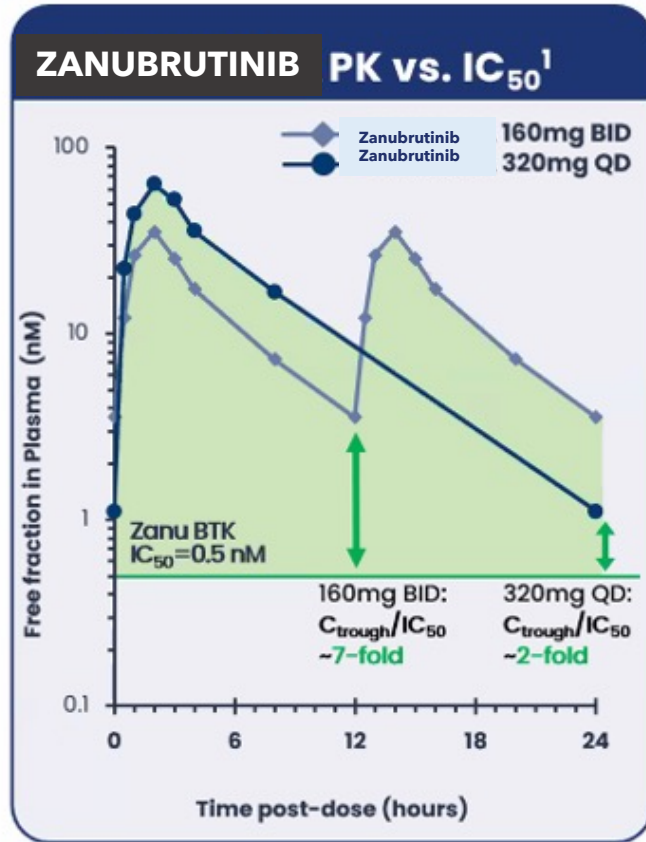
- **Zanubrutinib** presenta evidencia de **penetración en sistema nervioso central**<sup>1</sup>

1. FDA CDER, 2020

2. Mu et al., Cancer Chemother Pharmacol, 2019

# Concentración sérica con Inhibidores de BTK

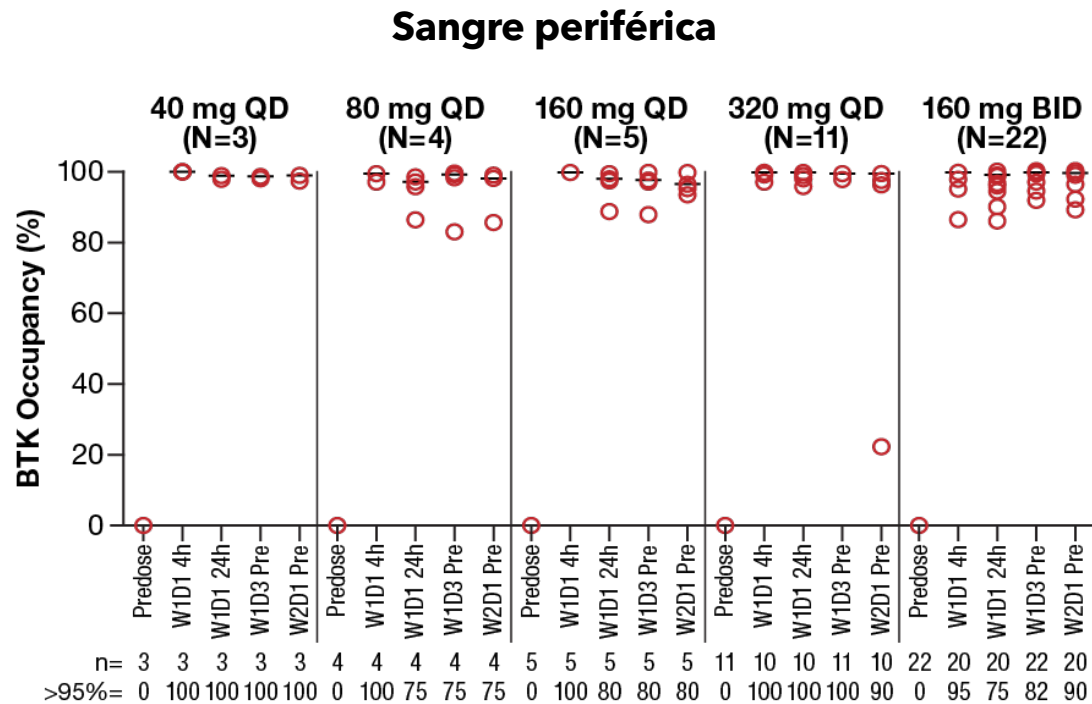
## Diferencias en IC50



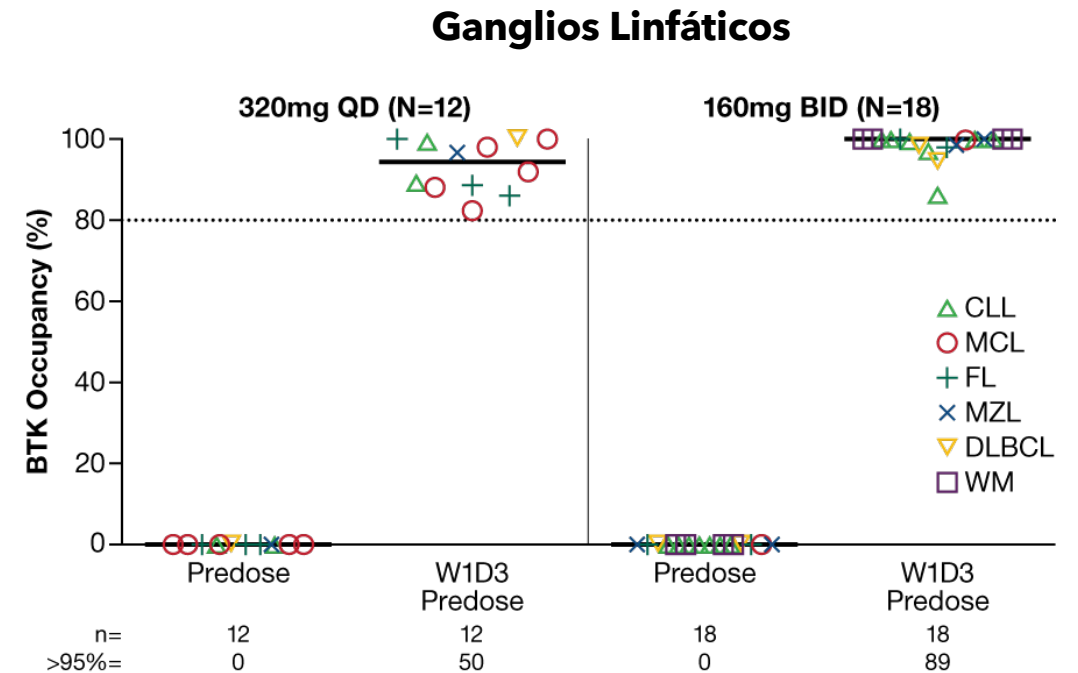
- **Zanubrutinib** mantiene una **exposición por encima de su IC<sub>50</sub>** durante todo el intervalo de dosificación, tanto para el esquema **BID** (dos veces al día) como para el **QD** (una vez al día).
- Esto se traduce en **concentraciones significativamente superiores al IC<sub>50</sub> durante 24 horas** en ambos esquemas.

# Zanubrutinib Ensayo FIH BGB-3111 Fase 1

Alta ocupación de BTK = mayor eficacia observada para zanubrutinib



- Se logró una ocupación completa o casi completa (>95%) de BTK a partir de dosis de 40 mg por día.



- M Ocupación de BTK a día 3 de la semana 1 en 30 pares de tejido ganglionar: 94 % (82,4 %-100 %) con 320 mg QD frente a 100 % (86,3 %-100 %) con 160 mg BID,  $p = 0,0189$ .

# Modelo cuantitativo farmacológico para predecir la ocupación de BTKs en pacientes con neoplasias de células B

	<b>Predose</b> (trough steady state)	<b>48 hours</b> (post last dose)
<b>% Patients with BTK occupancy in PBMC &gt; 95%</b>		
Zanubrutinib 160 mg BID	93.7	37.2
Acalabrutinib 100 mg BID	55.2	2.7
Ibrutinib 420 mg QD	64.9	28.2
<b>% Patients with BTK occupancy in Lymph Nodes &gt; 95%</b>		
Zanubrutinib 160 mg BID	97.2	43.2
Acalabrutinib 100 mg BID	68.9	5.7
Ibrutinib 420 mg QD	74.3	36.8
<b>% Patients with BTK occupancy in Bone Marrow &gt; 95%</b>		
Zanubrutinib 160 mg BID	99.6	60.3
Acalabrutinib 100 mg BID	93.0	18.3
Ibrutinib 420 mg QD	89.3	57.5



*Just published*  
**PEER REVIEWED**

“ Quantitative systems pharmacology model to predict target occupancy by Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in patients with B-Cell malignancies:

The present work suggests that a numerically higher BTK occupancy (e.g., 95% vs 99%) at steady-state trough may meaningfully contribute to higher efficacy. Moreover, treatment interruption and withholding of a dose can greatly impact the durability of response due to a decline in target engagement.<sup>1</sup>



*CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*

“Trough steady state” = nivel mínimo del fármaco justo antes de la dosis siguiente

# Zanubrutinib (BGB-3111): Highlights

---

## Perfil farmacológico

- Alta selectividad BTK, sin metabolito activo.
- Alta ocupación BTK (>95%) en SP, ganglios y médula ósea.
- Concentraciones sostenidas por encima de IC50.

## Eficacia y seguridad

- Mejor perfil beneficio–riesgo.
- Menos efectos off-target y menor tasa de discontinuación.
- Mayor adherencia.

## Posología

- 160 mg VO cada 12 h o 320 mg VO una vez al día con o sin alimentos

1. Shadman et al. ASH 2021
2. Tam CS, et al. 2023
3. Tam CS et al., Expert Rev Clin Pharmacol 2021

# Seguridad de Zanubrutinib vs Ibrutinib: Vida real CLL-ZANU2024

---



RESEARCH ARTICLE | JANUARY 7, 2026

## Real-World Safety and Effectiveness of Zanubrutinib versus Ibrutinib in CLL: The CLL-ZANU2024 Italian Cohort

### Diseño:

- Estudio multicéntrico retrospectivo (52 centros italianos)
- 934 pacientes con CLL (Zanubrutinib 393 | Ibrutinib 541)

**Endpoint primario:** Time to Treatment Discontinuation (TTD)

### A evaluar:

- Mayor tiempo de tratamiento y mejor perfil de tolerabilidad en vida real con zanubrutinib.

# Seguridad de Zanubrutinib vs Ibrutinib: Vida real

## Tasa de discontinuación a 12 meses:

- Zanubrutinib: 12.6%
- Ibrutinib: 21.4% (p < 0.001)
- HR 0.45 (IC95% 0.31–0.65)
- 55% reducción de discontinuación

## Eventos más frecuentes con ibrutinib:

- Fibrilación auricular
- Diarrea
- Artralgias
- Sangrado e infecciones

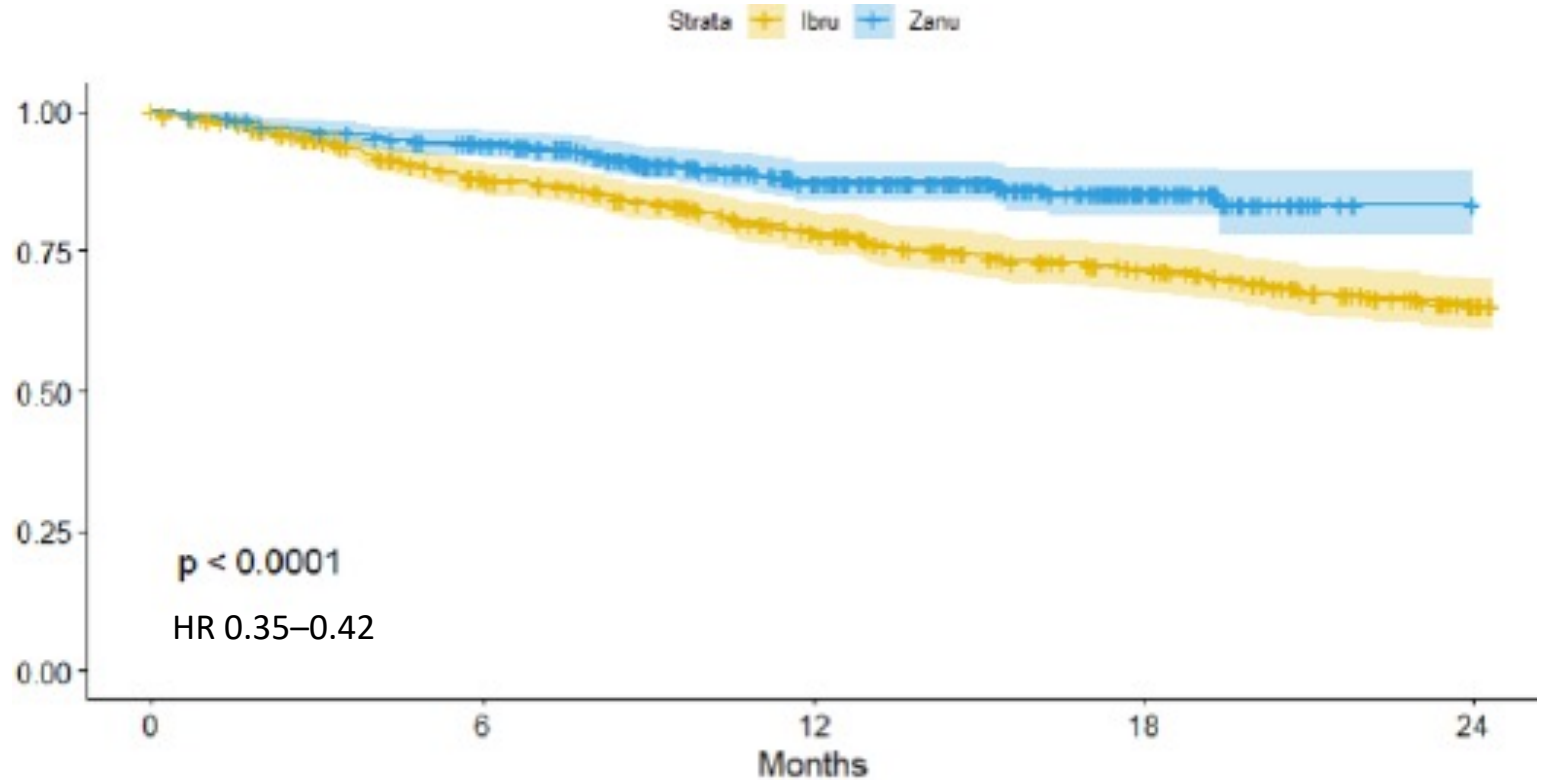
Reasons for zanubrutinib or ibrutinib discontinuation in patients with CLL

	Zanubrutinib	Ibrutinib
Total patients	393	541
Patients who discontinued treatment. n (%)	49 (12.5)	155 (28.6)
Median follow-up (months)	13	18
Reasons for discontinuation		
<b>Toxic effect of therapy</b>	<b>14 (3.6)</b>	<b>95 (17.6)</b>
Arthralgia/myalgia/arthritis	0	26 (4.8)
Atrial fibrillation	1 (0.3)	15 (2.8)
Bleeding episodes	5 (1.3)	20 (3.7)
Rash	1 (0.3)	18 (3.3)
Infection	6 (1.6)	6 (1.1)
Diarrhea	0	10 (1.8)
Hepatitis B virus reactivation	1 (0.3)	0
<b>Disease progression</b>		
CLL	16 (4.1)	60 (11.1)
Richter syndrome	1 (0.3)	24 (4.4)
Second neoplasia	3 (0.8)	7 (1.7)
Patient request	1 (0.3)	0
Other	1 (0.3)	1 (0.2)
non-CLL-related death	6 (1.5)	6 (1.1)
Death from unknown causes	7 (1.8)	12 (2.2)

# Resultados clínicos (TTNTD)

## TTNTD a 12 meses:

- Zanubrutinib: 91.9%
- Ibrutinib: 83.0%
  
- Beneficio independiente de edad, TP53, ECOG y comorbilidades



# Zanubrutinib: un inhibidor diferente

---

## Conclusiones

**Más seguridad, menos interferencias:** Su perfil selectivo minimiza los efectos **off-target** —menos fibrilación auricular, hipertensión y sangrados—, lo que se traduce en tratamientos más tolerables y duraderos.

**Potencia y constancia:** Mantiene **niveles plasmáticos estables por encima del IC<sub>50</sub> durante 24 h**, asegurando inhibición continua de BTK y una acción clínica predecible, sin picos ni caídas.

**Eficacia dirigida:** Muestra una **potente respuesta tumoral en ganglios** permitiendo un marcado control en áreas voluminosas afectadas.

**Mejor adherencia & calidad de vida:** Con menos toxicidad y mayor control de enfermedad se obtiene **mayor tiempo hasta un nuevo tratamiento**, marcando una diferencia tangible en la vida real.

**Muchas gracias**





**Brukinsa**<sup>®</sup>  
zanubrutinib 80 mg  
cápsulas



Material exclusivo para el uso del profesional médico.  
Para consultas, solicitudes, pedidos de búsqueda  
bibliográfica, por favor comunicarse a:

✉ [medicalinformationlatam@beigene.com](mailto:medicalinformationlatam@beigene.com)

Reg. I.S.P. N° F-26255

**Titular e Importador: BeiGene Chile Limitada,**  
Miraflores 222, piso 28, Santiago, Chile.  
Bajo licencia de BeOne Medicines: Switzerland GmbH, Basilea Suiza  
Fabricado en USA

