

Claves en la Inhibición Selectiva Zanubrutinib

Desde la Creación hasta su efecto (2)

Raimundo Gazitúa

Hematólogo, FALP

Puerto Varas (Little Lugano), 19 de Marzo de 2026



Conflictos de intereses

Dr. Raimundo Gazitua

1) Type of Relationship	2) Company
Honoraria	No
Advisory/Consultancy	Roche, Abbvie
Speaker Bureau	Abbvie , Beone , Astellas , Roche
Expert Testimony	No
Leadership Role	No
Shareholder/Stockholder/Stock options	Eli Lilly, Novo nordisk
Research Grant/Funding	Merck, BMS, Sanofi , Regeneron , Pfizer, Abbvie
Travel/Accommodations/Expenses	Roche, Astellas , Abbvie , Johnsonn & Johnsonn
Patents/Licensing/Royalties/Other Intellectual Property	No
Full/Part-time employment	No
Officer/Board of Directors	No
Non-remunerated activity/ ies	No
Other (if needed)	

Descargo de responsabilidad de BeOne:

- La información aquí contenida está destinada a profesionales de la salud y se proporciona únicamente con fines educativos. Este documento no pretende ofrecer asesoramiento ni orientación profesional y no puede distribuirse sin el consentimiento previo por escrito de BeOne.
- La información sobre prescripción (IP) puede variar en función de la aprobación local en cada país. Por lo tanto, antes de prescribir cualquier producto, consulte siempre a las autoridades locales sobre la situación del reembolso y los materiales locales, como la IP y/o el resumen de las características del producto, para obtener orientación sobre la prescripción.
- Las opiniones expresadas en las presentaciones son responsabilidad de los ponentes y pueden no reflejar necesariamente la opinión de BeOne.

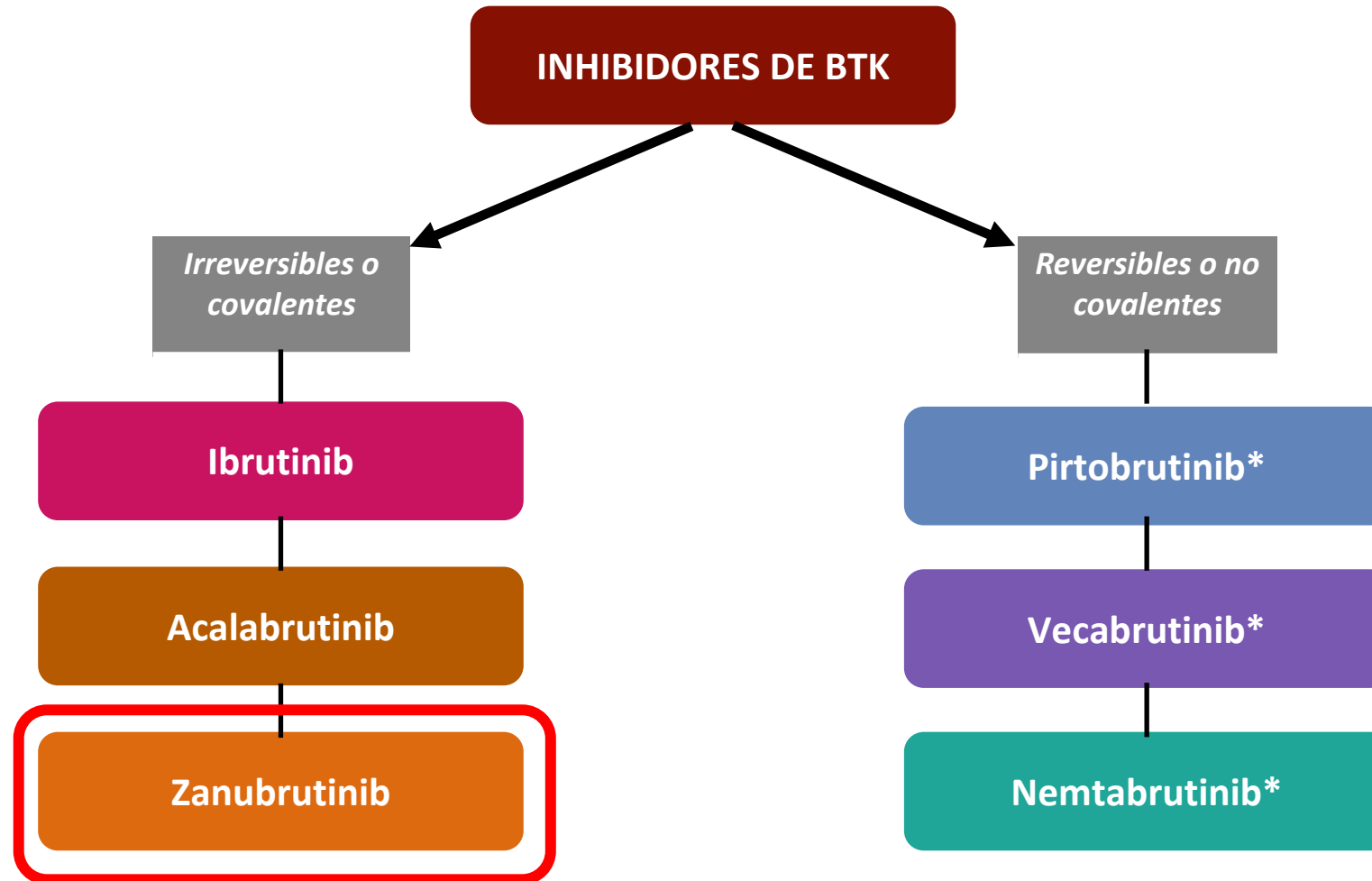




Como llegué aquí



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 indicaciones aprobadas en Chile

Estudios Pivotales

<p>Approved: US & EU (TN & R/R), CN (TN & R/R) and others</p>	<p>Approved (TN and/or R/R): US, CN, EU, & 10+ other countries</p>	<p>Approved (R/R): US, CN, & 15+ other countries</p>	<p>Approved (R/R): US, EU, & 10+ other countries</p>
<h3>CLL/SLL</h3>	<h3>WM</h3>	<h3>MCL r/r</h3>	<h3>MZL r/r</h3>
		<p>BGB-3111-206: Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study. <i>Blood</i> 2022</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Zanubrutinib versus ibr in relapsed/refractory CLL and SLL: interim analysis of a randomized phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> 2022, ASH meeting 2022 – LBA#6 and <i>NEJM</i>, ASH meeting 2023 – ePFS Global label with PFS superiority 	<p>A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. <i>Blood</i> 2020</p>		<p>BGB-3111-214: The MAGNOLIA Trial: zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. <i>Clin Cancer Res</i> 2021</p>
<p>Zanubrutinib versus BR in untreated CLL and SLL (SEQUOIA): a randomized, controlled, phase 3 trial</p>			

CN, Canada; EU, European Union; TN, treatment-naïve; R/R, relapsed/refractory; ORR, overall response rate; DOR, duration of response; BR, bendamustine

BeiG

Diseño del Ensayo

Identificador de estudio
BGB-3111-304, NCT03336333

Criterios de valoración principales: SLP según el IRC en la cohorte 1

Criterios de valoración secundarios clave: Cohorte 1: TRO, SG, DOR, seguridad; Cohorte 2: TRO, SG, SLP, DOR; Cohorte 3: TRO (INV), SLP (INV), tasa de uMRD4 (sensibilidad 10^{-4}), seguridad según CTCAE

Criterios clave de elegibilidad

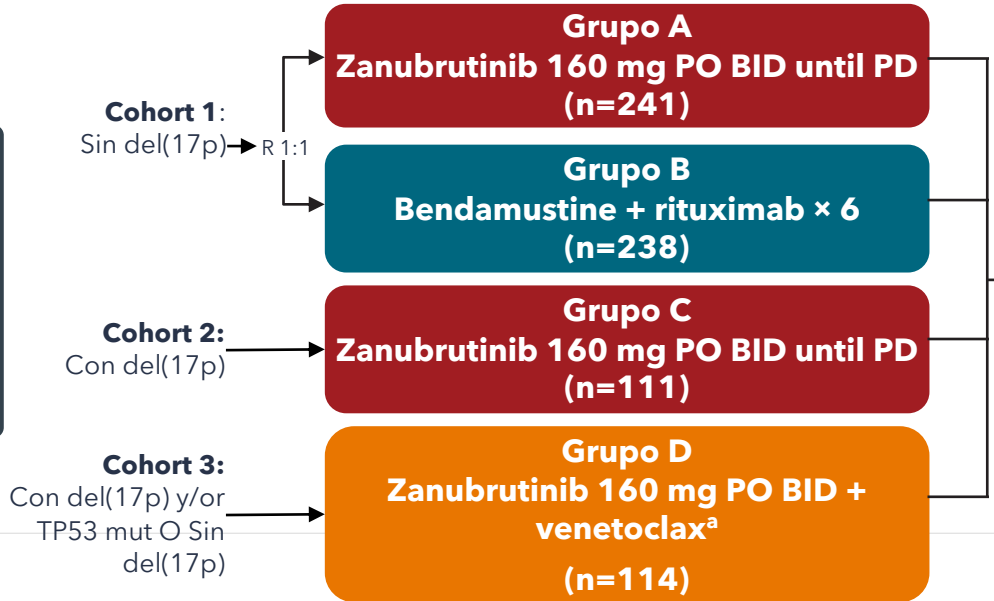
- LLC/LLCP TN con criterio de tratamiento
- ≥ 65 años o < 65 años y no apto para el tratamiento de FCR
- Enfermedad medible por TC/RM
- Sin antecedentes actuales ni pasados de transformación de Richter

Factores de estratificación

- Edad (< 65 vs. ≥ 65 años)
- Estadio de Binet (C vs. A o B)
- Estado mutacional (IGHV) (mutado vs. no mutado)
- Región geográfica (NA vs. UE vs. APAC)

Tratamiento

del(17p) FISH test



Seguimiento

Seguridad y Supervivencia

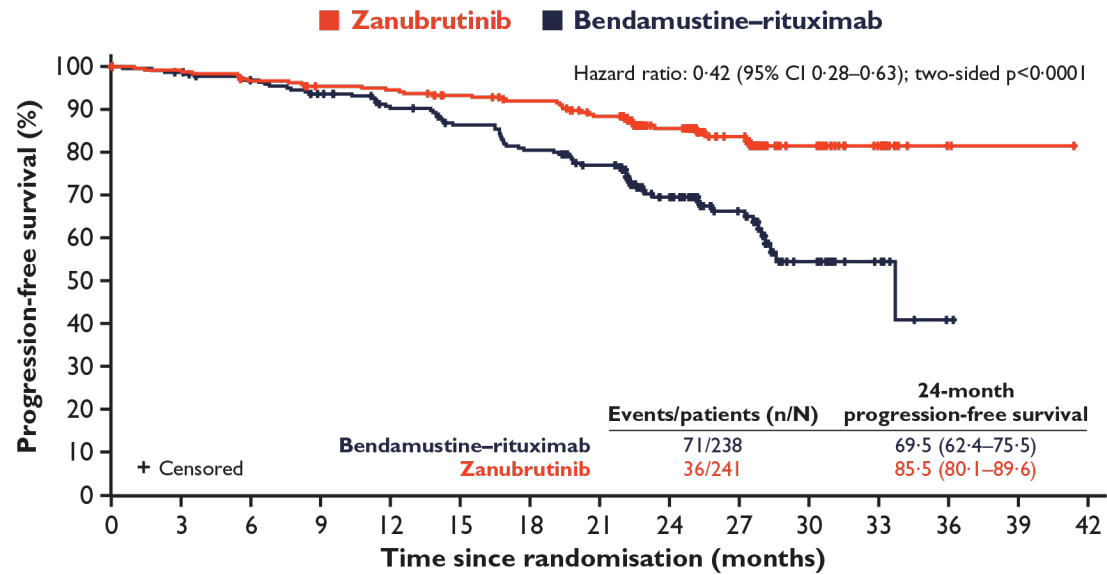
^aPreviously untreated patients.

1L=first line, APAC=Asia/Pacific, BID=twice daily, CLL=chronic lymphocytic leukemia, CT=computed tomography, DOR=duration of response, EU=European Union, FCR=fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (chemotherapy regimen), FISH=fluorescence in situ hybridization, IGHV=immunoglobulin heavy-chain variable region gene, IRC=independent review committee, MRD=minimal residual disease, MRI=magnetic resonance imaging, NA=North America, ORR=overall response rate, OS=overall survival, PD=progressive disease, PFS=progression-free survival, PO=per oral, R=randomized, SLL=small lymphocytic lymphomae. CTCAE Common Terminology Criteria Adverse Events

1. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03336333>. Accessed January 2021. 2. Tam et al. Lancet Oncology. 2022. 22;S1460-2045. 3. Brown JR et al. ASH 2020. Abstract 1306. 4. Tedeschi et al. ASH 2021 Abstract 67

SLP por la evaluacion del IRC para Pacientes sin del17(p)

SEQUOIA – Grupos A & B



Number at risk (number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Bendamustine-rituximab	238 (0)	218 (17)	210 (21)	200 (24)	187 (30)	176 (33)	164 (33)	150 (40)	89 (89)	54 (121)	20 (148)	8 (160)	1 (166)	0 (167)	
Zanutrutinib	241 (0)	237 (2)	230 (3)	224 (6)	222 (6)	214 (11)	208 (14)	195 (19)	123 (86)	79 (128)	31 (174)	17 (188)	2 (203)	1 (205)	0 (205)

- En el análisis intermedio se cumplió el endpoint principal de SEQUOIA.
- Tras una mediana de seguimiento de 26,2 meses
- PFS Zanutrutinib superior a BR.
- **La mediana de SLP no se alcanzó** en ninguno de los grupos (grupo A: IC del 95 %: NE a NE; grupo B: 28,1 meses a NE; HR: 0,42; IC del 95 %: 0,28 a 0,63; p bilateral < 0,0001).

Con una mediana de seguimiento de 26,2 meses (RIC: 23,7-29,6):

- 36 (15 %) pacientes del grupo A presentaron progresión o fallecimiento según el IRC.
- 71 (30 %) pacientes del grupo B presentaron progresión o fallecimiento según el IRC.
- La SLP estimada a los 24 meses fue del **85,5 %** (IC del 95 %: 80,1-89,6) en el grupo A y **del 69,5 %** (62,4-75,5) en el grupo B.

Figure adapted from Tam et al. Lancet Oncology. 2022. 22;S1460-2045
 Data cutoff: May 7, 2021
 CI=confidence interval, HR=hazard ratio, NE=not evaluable, IQR=interquartile range,
 IRC=independent review committee, PFS=progression-free survival.
 Tam et al. Lancet Oncology. 2022. 22;S1460-2045

ALPINE: CLL/SLL R/R Diseño

FASE 3

Identificador: BGB-3111-305,
NCT03734016

Objetivo primario: No inferioridad y superioridad en ORR (PR+CR) evaluada por el investigador

Objetivos secundarios de interés: PFS, incidencia de fibrilación auricular

Otros objetivos secundarios: OS, DoR, tiempo al fallo del tratamiento, PR-L o mayor, PRO, seguridad

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ▶ CLL/SLL R/R con criterio de tratamiento
- ▶ Enfermedad medible por CT/MRI
- ▶ Sin transformación de Richter's actual o pasada
- ▶ Sin tratamiento previo con inhibidor de BTK

FACTORES DE ESTRATIFICACIÓN

- ▶ Edad (<65 vs ≥65 años)
- ▶ Región geográfica
- ▶ Refractario (si/no)
- ▶ Del(17p)/p53 (presente vs. ausente)

TRATAMIENTO

SCREENING

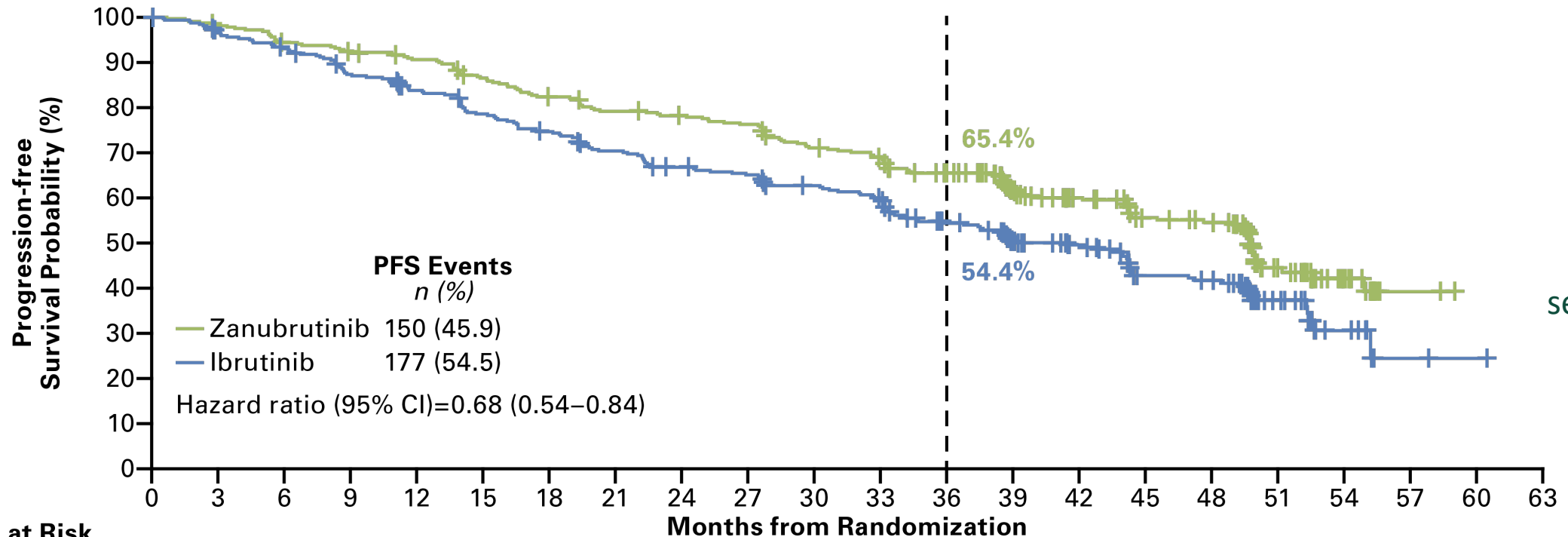
R
1:1

Brazo A:
Zanubrutinib 160 mg PO BID
(n=300)

Brazo B:
Ibrutinib 420 mg QD
(n=300)

Pacientes tratados hasta PD o toxicidad inaceptable

ALPINE: SLP



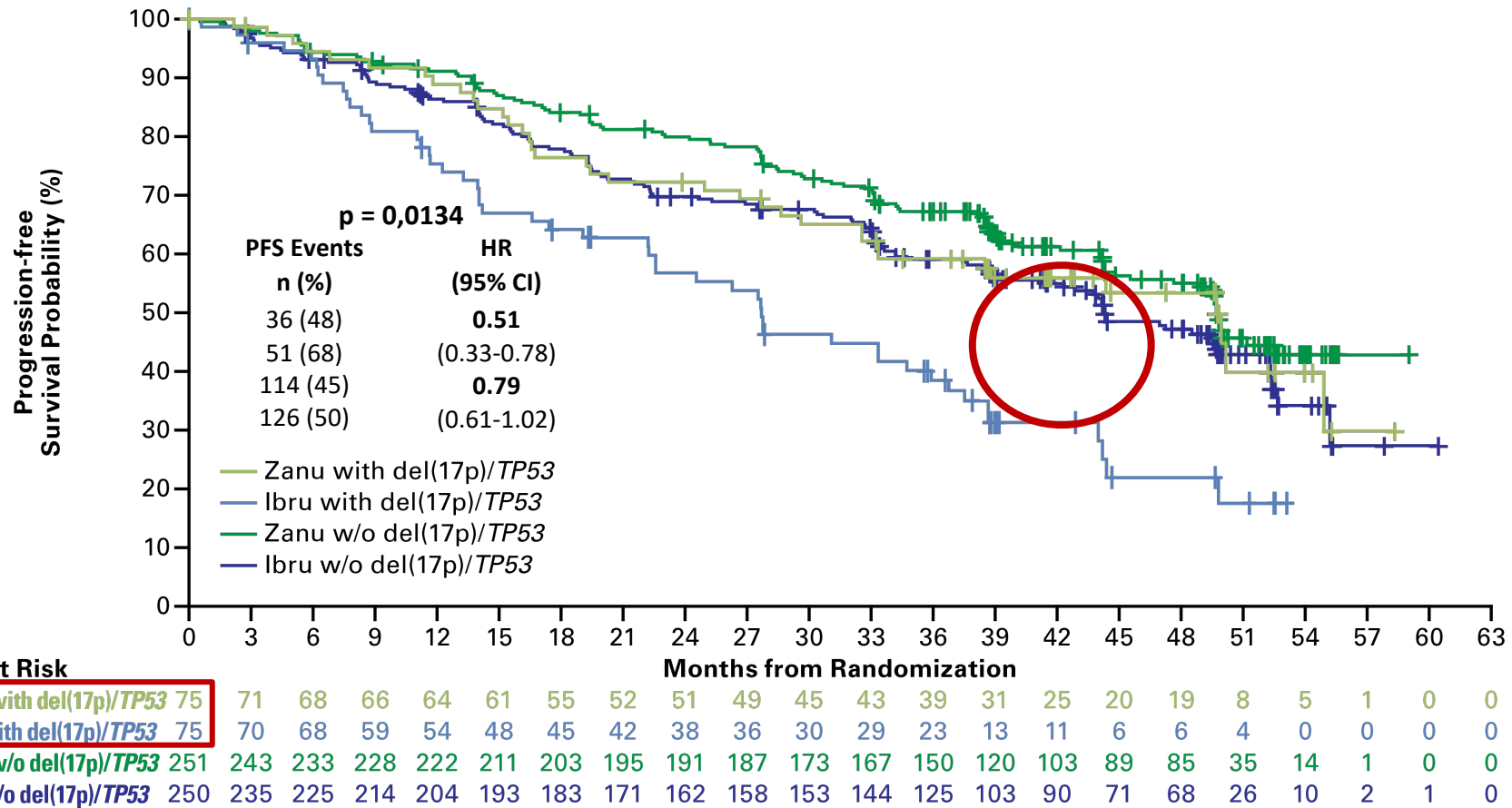
No. at Risk

Zanutrutinib	327	315	302	295	287	272	258	247	242	236	218	210	189	151	128	109	104	43	19	2	0	0
Ibrutinib	325	305	293	273	258	242	229	212	200	194	183	173	148	116	101	77	74	30	10	2	1	0

$p < 0.001$

Zanutrutinib mantiene el beneficio en SLP en comparación con el ibrutinib en el seguimiento prolongado

SLP por estado de mutación del(17p)/TP53



M de seguimiento
42,5 meses



Zanubrutinib demostró un beneficio sólido en SLP independientemente del estado mutacional del(17p)/TP53

Coutre SE et al. 2020
Brown JR et al. 2020

Eventos adversos de especial Interés (EAEI)

EAEI, n (%)	Any Grade		Grade ≥3	
	Zanubrutinib (n=324)	Ibrutinib (n=324)	Zanubrutinib (n=324)	Ibrutinib (n=324)
≥1 EAEI	294 (90.7)	300 (92.6)	186 (57.4)	184 (56.8)
Anemia	50 (15.4)	53 (16.4)	7 (2.2)	8 (2.5)
Fibrilación auricular / aleteo	17 (5.2)	43 (13.3)	8 (2.5)	13 (4.0)
Hemorragia	137 (42.3)	134 (41.4)	11 (3.4)	12 (3.7)
Hemorragia mayor	12 (3.7)	14 (4.3)	11 (3.4)	12 (3.7)
Hipertensión	76 (23.5)	74 (22.8)	49 (15.1)	44 (13.6)
Infecciones	231 (71.3)	237 (73.1)	86 (26.5)	91 (28.1)
Infección oportunista	7 (2.2)	10 (3.1)	5 (1.5)	5 (1.5)
Neutropenia [†]	95 (29.3)	79 (24.4)	68 (21.0)	59 (18.2)
Neoplasias malignas primarias secundarias	40 (12.3)	43 (13.3)	22 (6.8)	17 (5.2)
Cánceres de piel	21 (6.5)	28 (8.6)	7 (2.2)	4 (1.2)
Trombocitopenia	42 (13.0)	50 (15.4)	11 (3.4)	17 (5.2)
Síndrome de lisis tumoral	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0

- La mayoría de los pacientes experimentaron AESI ≥1
- En general, las tasas de los AESI más frecuentes fueron comparables entre los pacientes tratados con zanubrutinib y los tratados con ibrutinib:
 - Infecciones de cualquier grado: zanubrutinib – 71,3%; ibrutinib – 73,1%
 - Hemorragia de cualquier grado: zanubrutinib – 42,3%; ibrutinib – 41,4%
 - Hemorragia grave de cualquier grado: zanubrutinib – 3,7%; ibrutinib – 4,3%
- Neutropenia de cualquier grado: zanubrutinib – 29,3%; ibrutinib – 24,4%
- **Fibrilación/aleteo auricular** de cualquier grado y grado ≥3 zanubrutinib < ibrutinib
- Cualquier grado: zanubrutinib – 5,2%; ibrutinib: 13,3%
- **Grado ≥3: zanubrutinib – 2,5%; ibrutinib: 4,0%**

Brown J et al 2023

Perfil cardíaco más seguro que el ibrutinib con tasas significativamente más bajas de FA, eventos cardíacos graves, eventos cardíacos que condujeron a la interrupción del tratamiento y sin eventos cardíacos mortales

Linfoma del Manto

BGB-3111-206. Ensayo multicéntrico, abierto y de un solo brazo con zanubrutinib¹⁻⁴

Fase 2

Identificador del estudio:

BGB-3111-206,
NCT03206970

Endpoint Primario: ORR[†] medida por IRC usando PET según criterios Lugano ⁴

Endpoints Secundarios: ORR, PFS, DoR, TTR,, Seguridad.

Criterios claves de elegibilidad

- LCM confirmado patológicamente con enfermedad medible
- Recaída o imposibilidad de lograr al menos una respuesta parcial al último régimen
- ≥1 pero <5 líneas de tratamiento previas
- ECOG PS 0-2
- Un recuento absoluto de neutrófilos de al menos $1 \times 10^9/L$ y un recuento de plaquetas de al menos $75 \times 10^9/L^*$

Tratamiento

Hasta 3 años

Zanubrutinib 160 mg VO 2 veces por día
(N=86)

Tratamiento hasta toxicidad inaceptable, progresión de la enfermedad o fin del estudio

[†]defined as either a PR or CR

^{*} $50 \times 10^9/L$ for patients with bone marrow involvement; independent of growth factor support or transfusion for at least 7 days.

BID=twice daily, CR=complete response, DOR=duration of response, ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group performance status, IRC=independent review committee, MCL=mantle cell lymphoma, ORR=objective response rate, OS=overall survival, PET=positron emission tomography, PFS=progression-free survival, PO=per oral, PR=partial response, R/R=relapsed/refractory.

1. Song Y et al. Blood. 2022. 139 (21): 3148-3158.2. Song Y et al. Clin Cancer Res.

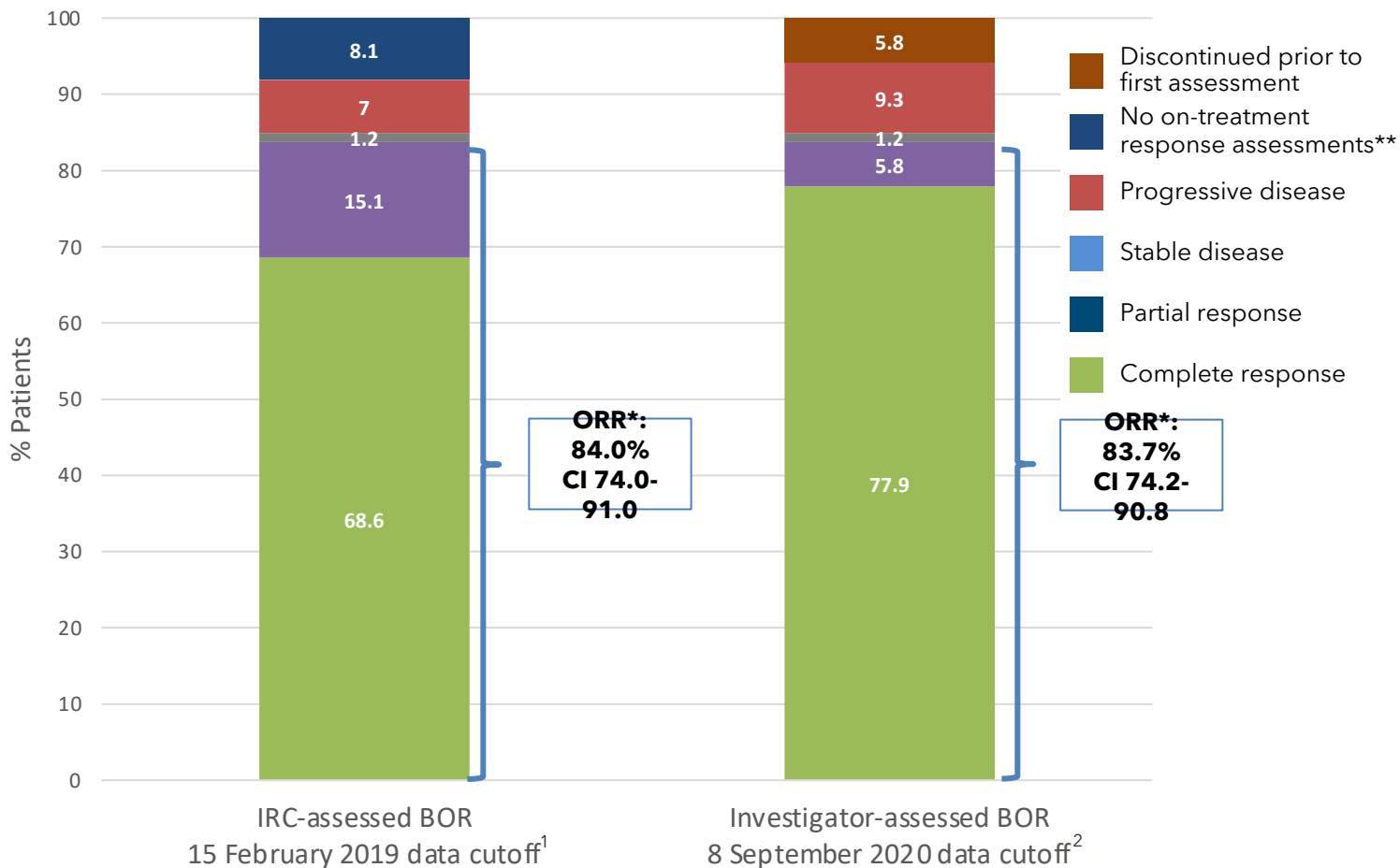
2020;26(16):4216-4224. 3. Song Y et al. ICML 2019. 4. ClinicalTrials.gov.

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206970>. Accessed January 29, 2021. 4.

Cheson BD et al. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3067.

Eficacia: Mejor respuesta global (BOR)

BGB-3111-206



IRC-assessed efficacy variable ¹ (15 February 2019 data cutoff)	N=86
Median time to response, months (range)	2.7 (2.5–16.6)
Median duration of response, months (95% CI)	19.5 (0.9–19.5)
Event-at risk free rate at 12 months, % (95% CI)	78.3 (67.0-86.0)

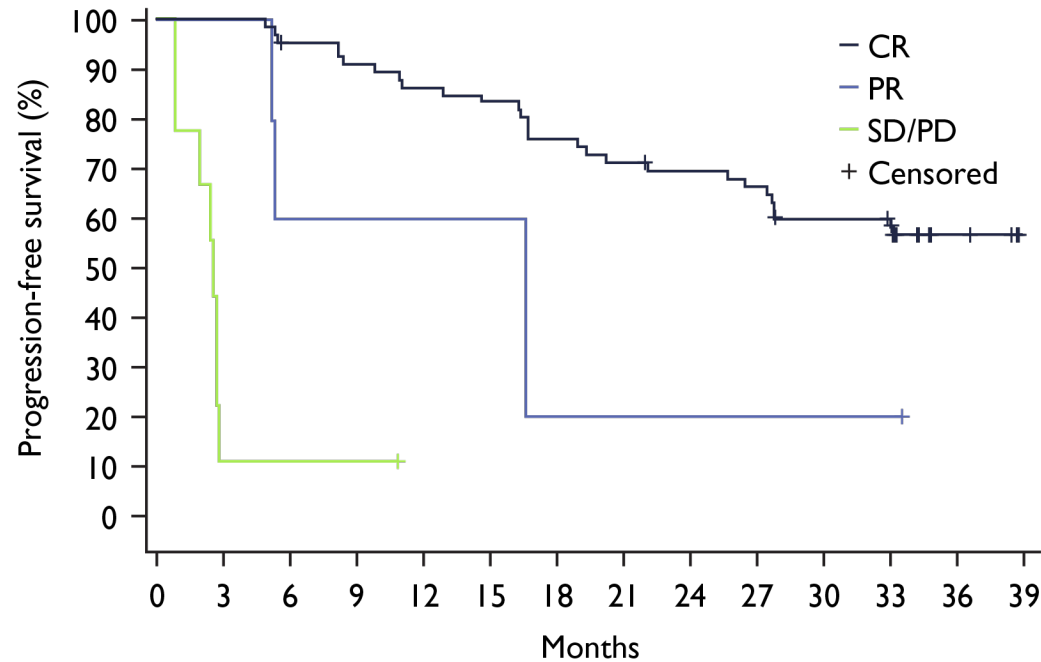
Investigator-assessed efficacy variable ² (8 September 2020 data cutoff)	N=86
Median time to response, months (range)	2.7 (2.5–3.0)
Median time to CR, months (range)	2.8 (2.5-16.7)
Median duration of response, months (95% CI)	NE (24.9-NE)
Event-at risk free rate at 30 months, % (95% CI)	57.3 (44.9-67.9)

*ORR calculated as complete responses + partial responses. **Includes one patient with no evidence of disease at baseline
 BID=twice daily, BOR=best overall response, CI=confidence interval, CR=complete response, IRC=independent review committee, PO=orally, ORR=overall response rate.
 1. Song Y et al. *Clin Cancer Res.* 2020;26(16):4216-4224 2. Song Y et al. *Blood.* 2022. 139 (21): 3148-3158

SLP y SG según la mejor respuesta evaluada por el investigador

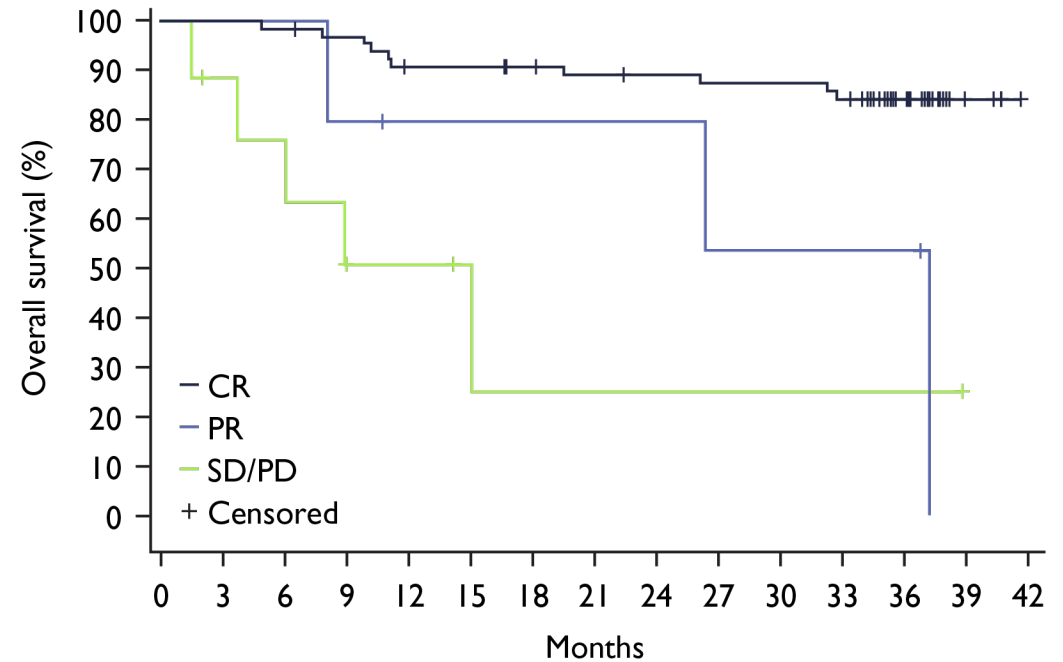
BGB-3111-206

- No se alcanzó la mediana de SLP en los pacientes que lograron RC (IC del 95%: 27,8-NE), fue de 16,6 meses (IC del 95%: 5,3-NE) en los pacientes que lograron RP y de 2,6 meses (IC del 95%: 0,8-2,9) en los pacientes que no respondieron (SD/PD)



No. of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
CR	67	67	63	60	57	55	50	47	44	42	37	35	9	0
PR	5	5	3	3	3	3	1	1	1	1	1	1	0	0
SD/PD	9	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



No. of patients at risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
CR	67	67	66	64	59	59	57	55	54	53	53	51	35	7	0
PR	5	5	5	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	0	0
SD/PD	9	7	5	3	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Data cutoff 8 September 2020.
 CI=confidence interval, CR=complete response, NE=not evaluable, OS=overall survival,
 PD=progressive disease, PFS=progression-free survival, PR=partial response, SD=stable
 disease
 Song Y et al. Blood. 2022. 139 (21): 3148-3158.

Linfoma de la Zona Marginal: Magnolia Trial

BGB-3111-214: The MAGNOLIA Trial

Zanubrutinib en LZM r/r

- ORR: 68%
- 12-m DOR rate: 93%
- 12-m PFS rate: 83%

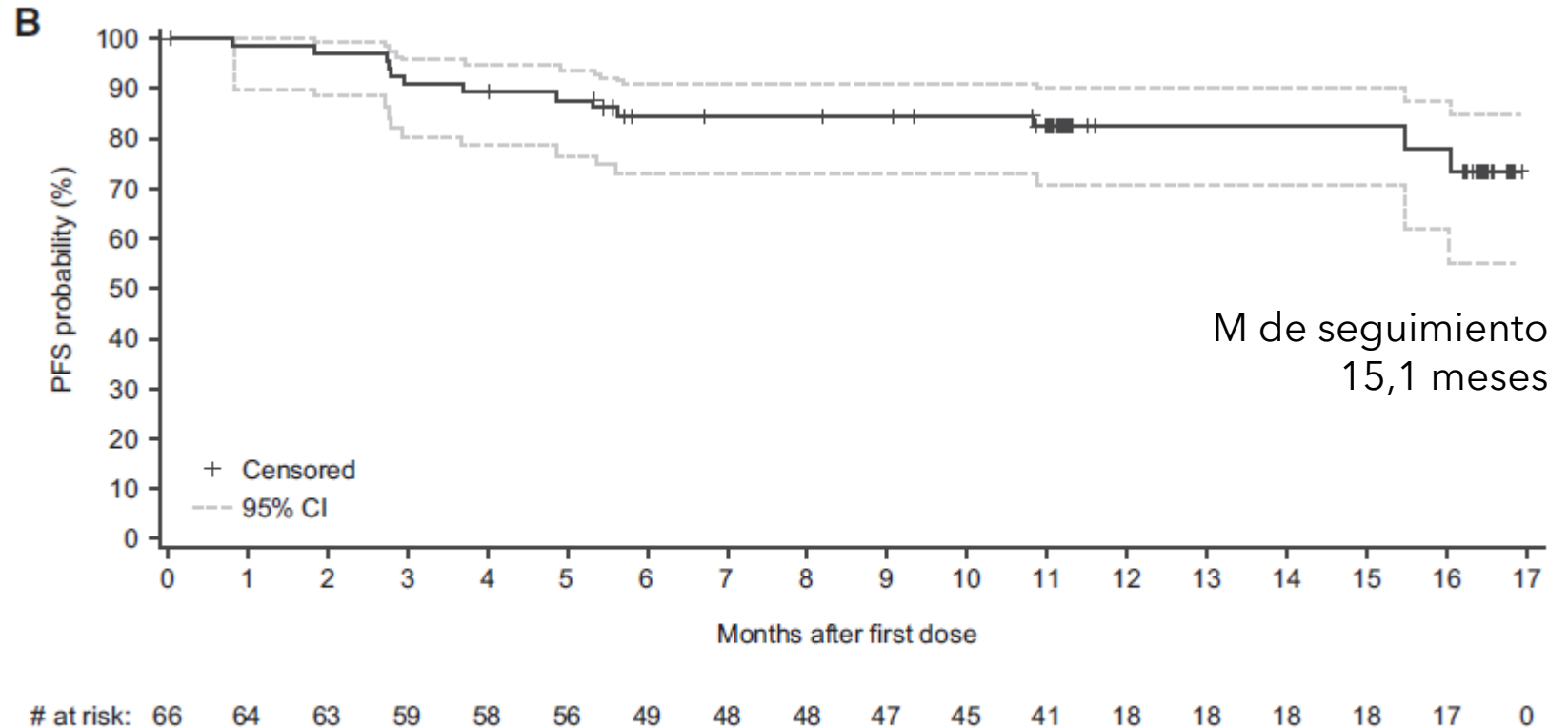
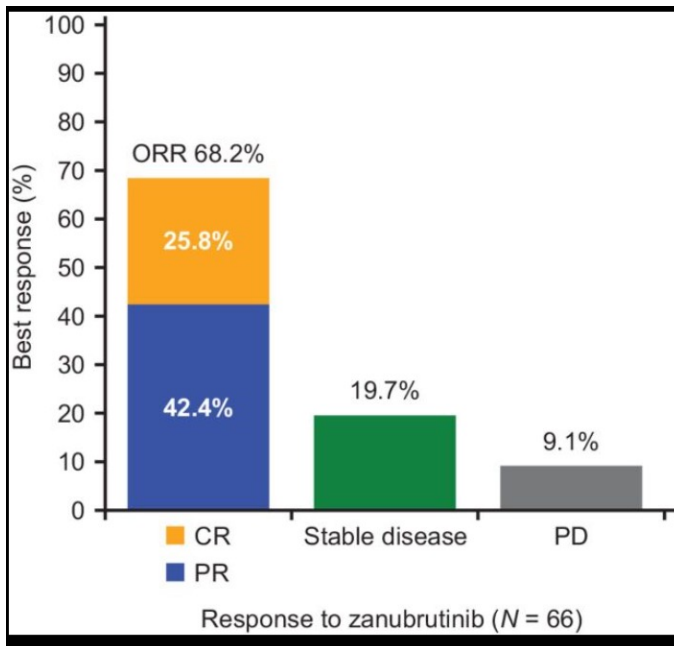


Figure 1.

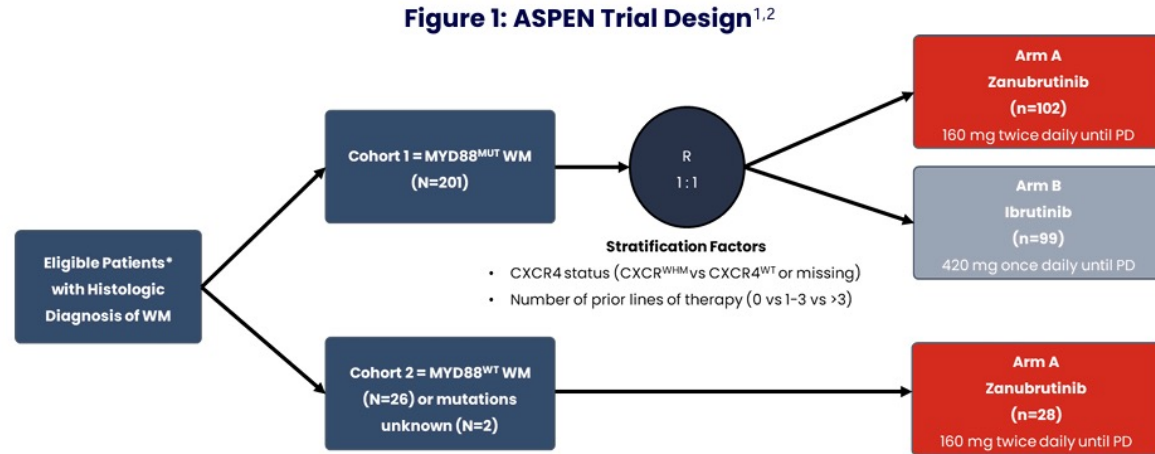
A, Kaplan-Meier plot of duration of response with zanubrutinib per IRC assessment based on Lugano classification (15) for patients with MZL in the MAGNOLIA study (BGB-3111-214). Only patients with either PR or CR were included. **B**, Kaplan-Meier plot of PFS with zanubrutinib per IRC assessment based on Lugano classification (15) for patients with MZL in the MAGNOLIA study (BGB-3111-214). CIs were calculated using a generalized Brookmeyer and Crowley method.

Clin Cancer Res 2021

WM. Aspen Trial

Phase 3, open-label, multicenter ASPEN trial (BGB-3111-302)

- Zanubrutinib vs Ibrutinib en Macroglobulinemia de Waldestrom. *Blood* 2020



- Cohorte Randomizada. VGPR o superior. Zanubrutinib 28% vs 19% , no hubo RC
- PFS 18 meses. 85 vs 84%, OS 97 vs 93 (NS)
- Mejor perfil de seguridad para Zanubrutinib. AE Grado ≥ 3 infecciones, hemorragia, HTA, espasmos musculares, FA/Flutter fueron menores con Zanubrutinib. Solo > inc. De Neutropenia.
- Tiempo > Rápido a resolución de Neuropatía relacionada a WM (4 vs 14 meses) que incide en > QoL

Estudios Pivotales Zanubrutinib en Linfoproliferativos / Cuadro resumen

Año publicación	Estudio / Indicación FDA	Revista	Autor principal	Diseño / Comparador	Outcome primario	PFS reportada
2020	BGB-3111-206 / AU-003 – MCL R/R (FDA 2019)	<i>Blood</i>	Yuqin Song	Fase II, single-arm	ORR (Lugano)	Mediana 33.0 meses
2020	ASPEN – WM (FDA 2021)	<i>Blood</i>	Constantine S. Tam	Fase III, zanu vs ibrutinib	CR + VGPR	Mediana no alcanzada; ~85% a 18 m
2021	MAGNOLIA – MZL R/R (FDA 2021)	<i>Clin Cancer Res</i>	Stephen Opat	Fase II, single-arm	ORR (IRC)	70.9% a 24 m
2022	SEQUOIA (no del17p) – CLL/SLL TN (FDA 2023)	<i>NEJM</i>	Constantine Tam	Fase III, zanu vs BR	PFS 85 vs 69 (24m)	Mediana no alcanzada (HR 0.42)
2022	SEQUOIA (del17p) – CLL/SLL TN (FDA 2023)	<i>NEJM</i>	Constantine Tam	Fase III, single-arm	ORR	Mediana no alcanzada
2023	ALPINE – CLL/SLL R/R (FDA 2023)	<i>NEJM</i>	Brown JR	Fase III, zanu vs ibrutinib	ORR (primario en análisis inicial)	PFS 78 vs 65 superior; mediana NR
2023	Rosewood – FL R/R + obinutuzumab (FDA 2024)	<i>JCO</i>	Pierluigi Zinzani	Fase II, Obi Zanu vs Obi	ORR 69 vs 46%	PFS 22 vs 10m

Yuqin Song, Blood 2020
Constantine Tam, Blood 2020
Stephen Opat, Clin Cancer Res, 2021

Constantine Tam, NEJM 2022
Jennifer Brown, NEJM 2023
Pierluigi Zinzani, JCO 2023

Conclusiones del Autor sobre estudios con Zanubrutinib

- Zanubrutinib es una molécula de eficacia demostrada para una gran variedad de indicaciones en Linfoproliferativos B (CLL/SLL, MCL, MZL y WM)
- Es el único IBTK con 5 indicaciones aprobadas en el mundo
- Ha demostrado mayor eficacia vs Ibrutinib en estudio H2H
- Ha demostrado más seguridad en estudio H2H versus ibrutinib (FA, Flutter, interrupción por AE)
- El futuro. Esperanza de mayor eficacia en combinación con otros agentes para indicaciones de Linfoproliferativos. A la espera de resultados de estudios en curso



Brukinsa[®]
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

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

