



FACTSHEET

ZANUBRUTINIB (BRUKINSA®)

Zanubrutinib (Brukinsa®) ist ein niedermolekularer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTKi), der gegenwärtig als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapien weltweit im Rahmen eines umfassenden klinischen Programms in der fortgeschrittenen Entwicklung bei verschiedenen B-Zell-Malignomen geprüft wird. In der Europäischen Union (EU) ist Zanubrutinib von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Morbus Waldenström (MW) seit 22. November 2021 zugelassen, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder als Erstlinienbehandlung für Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.¹ In den USA ist Zanubrutinib von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von Mantelzelllymphom (MCL), vorbehandeltem Marginalzonenlymphom (MZL) und Erwachsenen mit Morbus Waldenström (MW) zugelassen.*²

Entdeckt und entwickelt wurde Zanubrutinib von BeiGene, einem globalen Biotechnologieunternehmen, das sich auf die Entwicklung innovativer und bezahlbarer Medikamente konzentriert, um die Behandlungsergebnisse und den Zugang der Patienten zur Krebstherapie weltweit zu verbessern.

FAKTEN AUF EINEN BLICK: ZANUBRUTINIB BEI MW

- BTKi der nächsten Generation mit hoher Wirksamkeit bei Patienten mit MW.
- Die besonderen molekularen Merkmale, die hohe BTK-Selektivität und das günstige pharmakokinetische/pharmakodynamische (PK/PD) Profil führten zu einer besseren Sicherheit insgesamt und zu einem einfacheren Therapiemanagement im Vergleich zu BTKi der ersten Generation und stützen zudem die Wirksamkeit von Zanubrutinib.^{3,4}
- Die groß angelegte, randomisierte Phase-III-Studie ASPEN ist die erste Studie zum direkten Vergleich zweier BTKi. Sie konnte zeigen, dass Zanubrutinib bei Patienten mit MW hochwirksam war, unabhängig von der Therapielinie (unvorbehandelt (TN), rezidiert/refraktär (R/R)), Mutationsstatus (myeloid differentiation primary response 88 (MYD88), Chemokinrezeptor Typ 4 (CXCR4)), Alter oder Komorbiditäten.^{3,4}
- Die Behandlung mit Zanubrutinib führte zu einem tiefen und langanhaltenden Ansprechen verbunden mit einem besseren Sicherheitsprofil als Ibrutinib.^{3,4}
- In der EU ist Zanubrutinib seit November 2021 zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder als Erstlinienbehandlung für Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind.¹



WIE WIRKT ZANUBRUTINIB?

Die BTK ist eine Schlüsselkomponente des B-Zell-Rezeptor-(BCR-)Signalwegs und ein wichtiger Regulator der Zellproliferation und des Zellüberlebens in verschiedenen B-Zell-Malignomen.²

Wenn Krebs in B-Zellen entsteht, ist in diesen häufig zu viel BTK vorhanden, was zum Wachstum der Krebszellen führt.⁵ Zanubrutinib ist ein BTKi, der eine vermehrte BTK-Aktivität in Verbindung mit dem Wachstum und Überleben maligner B-Zellen blockiert. Da neue BTK kontinuierlich synthetisiert wird, wurde Zanubrutinib speziell dafür entwickelt, die vollständige und nachhaltige Hemmung des BTK-Proteins durch Optimierung der Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und Selektivität zu ermöglichen.^{6, 7}

Aufgrund seiner Spezifität und der verbesserten Besetzung der Zielstruktur könnte Zanubrutinib verglichen mit BTKi der ersten Generation eine verbesserte Verträglichkeit bieten und die Häufigkeit des Auftretens bestimmter unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse reduzieren.⁷

DOSIERUNG UND VERABREICHUNG⁸

Die empfohlene Dosierung von Zanubrutinib beträgt 160 mg oral zweimal täglich oder 320 mg oral einmal täglich bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.⁹ Aufgrund der besonderen molekularen Merkmale von Zanubrutinib ist eine flexible orale Dosierung und die gleichzeitige Einnahme mit säurereduzierenden Mitteln (Protonenpumpeninhibitoren (PPI), H2-Rezeptorantagonisten) und die Einnahme mit oder ohne Nahrung möglich. Zanubrutinib kann Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörung, mit leichten Dosisanpassungen nur für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung, zur Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder bei Auftreten von unerwünschten Ereignissen verabreicht werden.

ZANUBRUTINIB BEI MORBUS WALDENSTRÖM

MW ist eine maligne Erkrankung der B-Zellen, die gekennzeichnet ist durch eine Infiltration des Knochenmarks mit monoklonalen Immunglobulin M (IgM) sezernierenden lymphoplasmozytischen Zellen, die eine konstitutive Aktivierung des Signalübertragungskomplex von B-Zell-Rezeptoren aufweisen. Der entscheidende Bestandteil ist BTK.^{10, 11} Somatische Mutationen im MYD88 und CXCR4 spielen bei MW eine pathogenetische Rolle.¹² MYD88, ein Bestandteil von Interleukin-1 und des Signalübertragungskomplexes von Toll-like-Rezeptoren, ist bei bis zu 90 % der Patienten mit MW mutiert.¹³ Mutationen im CXCR4 führen zu konstitutiver CXCR4-Signalübertragung und werden bei ca. 40 % der Patienten mit MW beobachtet.¹⁴

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ASPEN zum Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib erreichte Zanubrutinib keine statistische Signifikanz in Bezug auf den primären Endpunkt, war aber mit einer numerisch höheren Rate einer sehr guten partiellen Remission (VGPR) assoziiert. In keinem der Behandlungsarme erreichte ein Patient eine komplette Remission (CR).^{3, 4}



Design der Studie ASPEN:^{3, 4}

KOHORTE 1 201 PATIENTEN MIT MYD88-MUTATION				KOHORTE 2 28 PATIENTEN MIT MYD88- WILDTYP-STATUS ODER UNBEKANNTER MUTATION
ARM A: 102 Patienten, randomisiert, Behandlung mit zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib		ARM B: 99 Patienten, randomisiert, Behandlung mit einmal täglich 420 mg Ibrutinib		ARM C: Nicht randomisiert, alle Patienten sollten zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib erhalten; frühere Studien zeigten ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung mit Ibrutinib für Patienten mit diesen Mutationen
83 rezidierte/ refraktäre Patienten	19 unvorbehandelte Patienten	81 rezidierte/ refraktäre Patienten	18 unvorbehandelte Patienten	

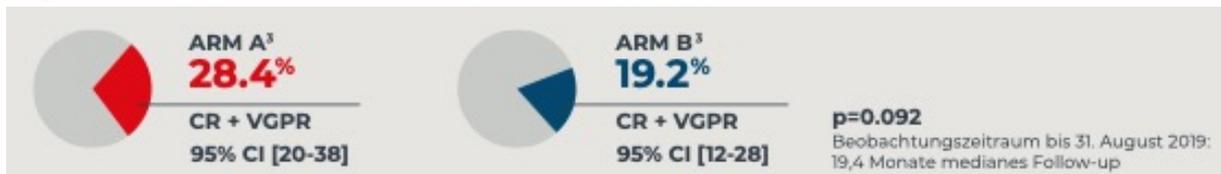
- **Primärer Wirksamkeitsendpunkt:**^{3, 4}

Der Anteil der Patienten in Kohorte 1, die laut der Bewertung eines unabhängigen Prüfungsausschusses eine CR oder VGPR gemäß aktualisierter IWWM-6-Remissionskriterien erreichten.⁷

- **Wichtigste sekundäre Endpunkte:**^{3, 4}

Major Response Rate (MRR), progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer der Remission (DoR), Tumorlast und Sicherheit.

- **Ergebnisse:**^{3, 4}



- **Sicherheit:**^{3, 4}

Im Vergleich zu Ibrutinib war Zanubrutinib im Allgemeinen gut verträglich und mit weniger unerwünschten Ereignissen (UEs) verbunden, die zum Abbruch der Behandlung führten, sowie mit einer geringeren Inzidenz für Vorhofflimmern und -flattern oder schweren Blutungen. Von den 101 Patienten mit MW, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, brachen 4 % die Behandlung UE-bedingt ab und bei 14 % der Patienten führten UEs zu einer Dosisreduktion.

Zanubrutinib zeigte ein günstigeres Sicherheitsprofil als Ibrutinib bei einer niedrigeren Inzidenz bestimmter UEs, darunter Vorhofflimmern/-flattern (2,0 % vs. 15,3 %), leichte Blutungen (48,5 % vs. 59,2 %), Pneumonie (2 % vs. 12,2 %) und schwere Blutungen (5,9 % vs. 9,2 %). Weitere UEs wie Hypertonie (10,9 % vs. 16,3 %), Diarrhö (20,8 % vs. 31,6 %) und Muskelkrämpfe (9,9 % vs. 23,5 %) traten im Zanubrutinib-Arm seltener auf.



Die Infektionsrate insgesamt war vergleichbar. Bei Patienten unter Zanubrutinib wurden höhere Neutropenieraten berichtet (29,7 % vs. 13,3 %), die früh im Verlauf der Behandlung auftraten, aber nicht mit einer Infektion assoziiert waren. Neutropenien konnten mit Wachstumsfaktoren oder einer Dosisreduktion behandelt werden und traten im weiteren Behandlungsverlauf meist nicht erneut auf.

KLINISCHES ENTWICKLUNGSPROGRAMM

Im Rahmen von Studien konnte für Zanubrutinib die Hemmung der Proliferation bösartiger B-Zellen in einer Reihe tumorspezifischer Gewebe nachgewiesen werden.¹⁵ Durch das Engagement von BeiGene in der klinischen Entwicklung, das zwei Head-to-Head-Studien umfasst,^{4, 16} werden weitere Daten generiert, die das Potenzial von Zanubrutinib verdeutlichen.

Zulassungsrelevante Studien zu Zanubrutinib	
Phase-III-Studie ASPEN bei MW-Patienten zum Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib, Rekrutierung abgeschlossen (NCT03053440)	Phase-II-Studie MAGNOLIA bei Patienten mit R/R MZL (NCT03846427)
Phase-III-Studie SEQUOIA zum Vergleich von Zanubrutinib mit Bendamustin plus Rituximab bei TN-Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) (NCT03336333)	Phase-III-Studie ALPINE zum Vergleich von Zanubrutinib mit Ibrutinib bei Patienten mit R/R CLL oder SLL (NCT03734016)
Phase-II-Studie in Kombination mit Obinutuzumab (Gazyva) bei Patienten mit R/R follikulärem Lymphom (FL) (NCT03332017)	Phase-II-Studie (NCT03332173) in China bei Patienten mit MW
Phase-III-Studie zum Vergleich von Zanubrutinib und Rituximab mit Bendamustin und Rituximab bei TN-Patienten mit MCL (NCT04002297)	Abgeschlossene Phase-II-Studien bei Patienten mit R/R MCL (NCT03206970) und R/R CLL oder SLL (NCT03206918)



Zanubrutinib ist in folgenden Indikationen und Regionen zugelassen	
Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (USA, November 2019) ^a	Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (China, Juni 2020) ^b
Zur Behandlung von CLL oder SLL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (China, Juni 2020) ^b	Zur Behandlung von R/R MCL (Vereinigte Arabische Emirate, Februar 2021)
Zur Behandlung von MW bei erwachsenen Patienten (Kanada, März 2021)	Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (China, Juni 2021) ^b
Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Kanada, Juli 2021)	Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Chile, Juli 2021)
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Brasilien, August 2021)	Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MW (USA, August 2021)
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MZL, die mindestens eine Anti-CD20-basierte Therapie erhalten haben (USA, September 2021) ^a	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Singapur, Oktober 2021)
Zur Behandlung von MCL bei Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Israel, Oktober 2021)	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung für Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind (Australien, Oktober 2021)
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Australien, Oktober 2021)	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Russland, Oktober 2021)
Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Saudi-Arabien, November 2021)	Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung von Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind (EU, November 2021)

a. Diese Indikation wurde im Rahmen der beschleunigten Zulassung basierend auf der Gesamtansprechrate zugelassen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung in dieser Indikation kann vom Nachweis und der Beschreibung des klinischen Nutzens im Rahmen einer konfirmatorischen Studie abhängig sein.

b. Diese Indikation wurde im Rahmen einer bedingten Zulassung zugelassen. Die uneingeschränkte Zulassung für diese Indikation kann von den Ergebnissen der laufenden randomisierten, kontrollierten konfirmatorischen klinischen Studien abhängig sein.



* In den Vereinigten Staaten wurde Zanubrutinib von der Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung von MCL, MZL und Erwachsenen mit MW zugelassen.

Referenzen:

1. EMA. European Public Assessment Report – Brukinsa. Stand: 15. Dezember 2021. Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/brukinsa>.
2. Moore DC, et al. A Review of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors in B-Cell Malignancies. *J Adv Pract Oncol* 2021; 12(4): 439447.
3. Tam CS, et al. ASPEN: Results of a Phase 3 Randomized Trial of Zanubrutinib versus Ibrutinib for Patients with Waldenström Macroglobulinemia (WM). Presented at the American Society of Clinical Oncology, May 2020. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006844>.
4. Tam CS, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. October 2020. 136(18): 2038-2050.
5. Cancer.org. Targeted Therapy Drugs for Non-Hodgkin Lymphoma." Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/treating/targeted-therapy.html>.
6. Ou YC, et al. Population Pharmacokinetic Analysis of the BTK Inhibitor Zanubrutinib in Healthy Volunteers and Patients With B-Cell Malignancies. *Clin Transl Sci* 2021;14(2):764-772.
7. Guo Y, et al. Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a Novel, Potent, and Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *J Med Chem*. 2019. 12;62(17):7923-7940.
8. BeiGene, Ltd. BRUKINSA (zanubrutinib) Prescribing Information. 2019. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: www.beigene.com/PDF/BRUKINSAUSPI.pdf.
9. BeiGene, Ltd. BRUKINSA (Zanubrutinib). Summary of Product Characteristics. 2021.
10. Singh SP, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. [veröffentlichte korrigierte Fassung erscheint in *Mol Cancer*. 2019;18(10):79]. *Mol Cancer* 2018;17(1):57.
11. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2019;94(2):266-276.
12. Treon SP, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-833.
13. Treon SP, et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2755-2761.
14. Treon SP, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-1440.
15. Rhodes JM, Mato AR. Zanubrutinib (BGB-3111), a Second-Generation Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase and Its Utility in Treating Chronic Lymphocytic Leukemia. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021. 15:919-926.
16. Hillmen P, et al. ALPINE: zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Future Oncology*. 2020. Letzter Zugriff: November 2021. Abrufbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32207333/>.