BeOne

BRUKINSA 160 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BRUKINSA 160 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 160 mg Zanubrutinib

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede 160-mg-Filmtablette enthält 312,2 mg Lactose-Monohydrat, 0,2 mg Brilliantblau FCF (E 133) und 0,14 mg Indigokarmin (E 132).

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Ovale, blaue Filmtabletten von 16 mm Länge und 7,8 mm Breite mit der Prägung „zanu“ auf einer Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite. Die Tablette kann in zwei gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben.

Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

BRUKINSA wird in Kombination mit Obinutuzumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem follikulärem Lymphom (FL), die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Anwendung von Arzneimitteln zur Krebsbehandlung hat.

Dosierung

Die empfohlene Gesamttagesdosis von Zanubrutinib beträgt 320 mg. Die Tagesdosis kann entweder einmal täglich (zwei Tabletten mit 160 mg einmal täglich) oder zweimal täglich (eine Tablette mit 160 mg zweimal täglich) eingenommen werden. Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab

Zanubrutinib muss vor der Obinutuzumab-Infusion verabreicht werden. Die empfohlene Dosis von Obinutuzumab beträgt an den Tagen 1, 8 und 15 von Zyklus 1 und an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus ab Zyklus 2 und bis Zyklus 6 1 000 mg intravenös. Nach Ermessen des Arztes darf Obinutuzumab auch folgendermaßen verabreicht werden: 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2 von Zyklus 1 anstatt 1 000 mg an Tag 1 von Zyklus 1. Eine Obinutuzumab-Erhaltungstherapie (bis zu zwei Jahre lang eine Infusion alle zwei Monate) kann verschrieben werden. In der Fachinformation von Obinutuzumab finden Sie weitere Informationen zur Dosierung, einschließlich der Prämedikation vor jeder Infusion.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Empfohlene Dosisanpassungen für Zanubrutinib bei Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Eine asymptomatische Lymphozytose sollte nicht als Nebenwirkung betrachtet werden und diese Patienten sollten BRUKINSA weiterhin einnehmen.

Siehe die Obinutuzumab-Fachinformation für Anpassungen der Obinutuzumab-Dosis bei Nebenwirkungen.

Dosisanpassungen bei Begleittherapie

Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A-Inhibitoren oder -Induktoren (siehe Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.2):

Siehe Tabelle 2

Versäumte Dosis

Es darf keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine versäumte Dosis nachzuholen. Wenn eine Dosis nicht zur vorgesehenen Zeit eingenommen wird, sollte die nächste Dosis gemäß dem üblichen Einnahmeschema eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist keine spezifische Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 15 ml/min, geschätzt nach Cockcroft-Gault) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Es liegen nur begrenzte Daten bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und terminaler Nieren-

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Auftreten der Nebenwirkung	Dosisanpassung (Anfangsdosis: 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich)
Nicht-hämatologische Toxizitäten ≥ Grad 3 Febrile Neutropenie ≥ Grad 3 Thrombozytopenie Grad 3 mit signifikanten Blutungen Neutropenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage) Thrombozytopenie Grad 4 (anhaltend > 10 aufeinanderfolgende Tage)	Zum ersten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich
	Zum zweiten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
	Zum dritten Mal	Behandlung mit BRUKINSA unterbrechen Sobald die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder zum Ausgangswert abgeklungen ist: Wiederaufnahme mit 80 mg einmal täglich
	Zum vierten Mal	BRUKINSA absetzen

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln

CYP3A	Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel	Empfohlene Dosis
Inhibition	Starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Posaconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir)	80 mg einmal täglich
	Mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen)	160 mg einmal täglich oder 80 mg zweimal täglich
Induktion	Starker CYP3A-Induktor (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) Mäßiger CYP3A-Induktor (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin)	Vermeiden Sie die gleichzeitige Anwendung; erwägen Sie die Anwendung alternativer Arzneimittel mit geringerer CYP3A-Induktion

insuffizienz vor (n = 12). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder Dialysepatienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh Klasse A) oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse B) sind keine Dosisanpassungen erforderlich. Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung wurden in klinischen Studien mit BRUKINSA behandelt. Die empfohlene Dosis von BRUKINSA für Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung (Child-Pugh Klasse C) beträgt 80 mg oral zweimal täglich. Die Sicherheit von BRUKINSA wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Diese Patienten sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden *(siehe Abschnitt 5.2)*.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BRUKINSA ist zum Einnehmen bestimmt. Die Filmtabletten können mit oder ohne Nahrungsmittel eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, die Tabletten mit Wasser einzunehmen und sie nicht zu zerkauen oder zu zerkleinern. Die Tabletten können in zwei gleiche Hälften geteilt werden, wenn eine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Schwerwiegende und tödlich verlaufende Blutungsereignisse traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden. Blutungsereignisse vom Grad 3 oder höher, einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Hämaturie und Hämothorax wurden bei Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Blutungsereignisse jeglichen Grades, einschließlich Purpura und Petechien, traten bei Patienten mit hämatologischen Malignomen auf. Der Mechanismus, der den Blutungen zugrunde liegt, ist nicht vollständig geklärt (siehe Abschnitt 5.2).

BRUKINSA kann das Risiko für Blutungen bei Patienten, die eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzien erhalten, erhöhen. Patienten sollten auf Anzeichen von Blutungen überwacht werden. Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher können Dosisanpassungen wie empfohlen (siehe Abschnitt 4.2) erforderlich machen. Warfarin oder andere Vitamin-K-Antagonisten sollten nicht gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet werden. Patienten sollten auf Anzeichnen und Symptome von Blutungen überwacht und das große Blutbild kontrolliert werden. Die Risiken und Nutzen einer Therapie mit Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmern, die gleichzeitig mit BRUKINSA angewendet wird, sollten gegeneinander abgewogen werden.

Der Nutzen und das Risiko einer Unterbrechung der Anwendung von Zanubrutinib für 3 bis 7 Tage vor und nach einer Operation sollten abhängig von der Art des Eingriffs und des Blutungsrisikos gegeneinander abgewogen werden.

Infektionen

Infektionen mit tödlichem und nicht tödlichem Ausgang (einschließlich bakterielle, virale, Pilzinfektionen oder Sepsis) und opportunistische Infektionen (z. B. mit Herpesvirus, Kryptokokken, Aspergillus und Pneumocystis jiroveci) traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden. Infektionen vom Grad 3 oder höher traten bei Patienten auf (siehe Abschnitt 4.8). Die am häufigsten aufgetretene Infektion vom Grad 3 oder höher war Pneumonie. Es traten auch Infektionen aufgrund einer Hepatitis B-Virus (HBV)-Reaktivierung auf. Vor Beginn der Behandlung mit BRUKINSA sollte der HBV-Status des Patienten erhoben werden. Bei Patienten, die positiv auf HBV getestet werden oder eine positive Hepatitis B-Serologie aufweisen, wird vor Beginn der Behandlung die Konsultation eines Spezialisten für Lebererkrankungen empfohlen. Die Patienten sollten gemäß den medizinischen Standards zur Vermeidung einer Hepatitis B-Reaktivierung überwacht und behandelt werden.
Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Infektionen ist eine Prophylaxe gemäß Behandlungsstandard in Betracht zu ziehen. Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden.

Zytopenien

Zytopenien vom Grad 3 oder 4, einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie anhand von Laborwerten, wurden bei Patienten berichtet, die mit BRUKINSA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Das große Blutbild sollte während der Behandlung monatlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Sekundäre Primärmalignome

Sekundäre Primärmalignome, einschließlich Karzinomen, die nicht die Haut betrafen, traten bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden. Die häufigsten sekundären Primärmalignome waren Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelzellkarzinom der Haut). Patienten sollten auf die Anwendung von Sonnenschutz hingewiesen werden.

Vorhofflimmern und -flattern

Vorhofflimmern und Vorhofflattern trat bei Patienten auf, die mit BRUKINSA behandelt wurden, insbesondere bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren, Hypertonie und akuten Infektionen, sowie bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Vorhofflimmern und Vorhofflattern überwacht und entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Tumorlysesyndrom

Die Anwendung einer Zanubrutinib-Monotherapie kann gelegentlich zum Tumorlysesyndrom führen, insbesondere bei Patienten, die wegen chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Relevante Risiken (z. B. hohe Tumorlast oder Harnsäurespiegel im Blut) sollten bewertet und geeignete Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Die Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend behandelt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Anwendung von BRUKINSA eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Enzym 3A (CYP3A) metabolisiert.

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration erhöhen können

Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mäßig hemmen, kann die Zanubrutinib-Exposition erhöhen.

Starke CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen von Itraconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) bei gesunden Freiwilligen erhöhte die C_{max} von Zanubrutinib um das 2,6-fache und die AUC um das 3,8-fache.
Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen der starken CYP3A-Inhibitoren Voriconazol und Clarithromycin bei Patienten mit B-Zell-Malignomen führte bei der dosisnormalisierten $AUC_{0-24\,h}$ zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Zanubrutinib um das 3,30-fache bzw. 1,92-fache und bei der dosisnormalisierten C_{max} zu einer Erhöhung um das 3,29-fache bzw. 2,01-fache.

Wenn ein starker CYP3A-Inhibitor (z. B. Voriconazol, Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Telaprevir) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 80 mg (eine halbe Tablette) zu reduzieren. Patienten sollten engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Mäßige CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von mehreren Dosen der moderaten CYP3A-Inhibitoren Fluconazol und Diltiazem bei Patienten mit

B-Zell-Malignomen führte bei der dosisnormalisierten $AUC_{0-24\,h}$ zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Zanubrutinib um das 1,88-fache bzw. 1,62-fache und bei der dosisnormalisierten C_{max} zu einer Erhöhung um das 1,81-fache bzw. das 1,62-fache.

Wenn ein mäßiger CYP3A-Inhibitor (z. B. Erythromycin, Ciprofloxacin, Diltiazem, Dronedaron, Fluconazol, Verapamil, Aprepitant, Imatinib, Grapefruitsaft, Bitterorangen) angewendet werden muss, ist die Dosis von BRUKINSA für den Zeitraum der Anwendung des Inhibitors auf 160 mg (eine Tablette) zu reduzieren. Die Patienten sollten engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Schwache CYP3A-Inhibitoren

Simulationen unter nüchternen Bedingungen wiesen darauf hin, dass die schwachen CYP3A-Inhibitoren (z. B. Cyclosporin, Fluvoxamin und Cimetidin) die AUC von Zanubrutinib um das < 1,5-Fache erhöhen können. In Kombination mit schwachen Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Patienten sollten engmaschig auf Toxizität überwacht werden und bei Bedarf sind die Anweisungen zur Dosisanpassung zu beachten.

Wirkstoffe, die die Zanubrutinib-Plasmakonzentration verringern können

Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren kann die Plasmakonzentration von Zanubrutinib verringern.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Rifampicin (ein starker CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um 92 % und die AUC um 93 %. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren (Carbamazepin, Phenytoin, Rifampin, Johanniskraut) und mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Rifabutin (mäßiger CYP3A-Induktor) verringerte bei gesunden Probanden die C_{max} von Zanubrutinib um 48 % und die AUC um 44 %. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib mit starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (z. B. Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2). Schwache CYP3A-Induktoren (z. B. Pioglitazon) können mit Vorsicht während der Behandlung mit BRUKINSA angewendet werden.

Magensäurereduzierende Wirkstoffe

Bei gleichzeitiger Anwendung mit magensäurereduzierenden Wirkstoffen (Protonenpumpenhemmer, H2-Rezeptor-Antagonisten) wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Zanubrutinib beobachtet.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentration durch Zanubrutinib verändert werden kann.

Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP3A und CYP2C19. Die gleichzeitige Anwendung von Zanubrutinib kann die Plasmakonzentration dieser Substrate verringern.

CYP3A-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{max} von Midazolam (ein CYP3A-Substrat) um 30 % und die AUC von Midazolam um 47 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP3A metabolisiert werden (z. B. Alfentanil, Cyclosporin, Dihydroergotamin, Ergotamin, Fentanyl, Pimozid, Quinidin, Sirolimus und Tacrolimus), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

CYP2C19-Substrate

Die gleichzeitige Anwendung von mehreren Dosen von Zanubrutinib verringerte die C_{max} von Omeprazol (ein CYP2C19-Substrat) um 20 % und die AUC von Omeprazol um 36 %. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. S-Mephenytoin), sollten mit Vorsicht angewendet werden, da Zanubrutinib die Plasmaexposition dieser Arzneimittel verringern kann.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Zanubrutinib erhöhte die C_{max} von Digoxin (ein P-gp-Substrat) um 34 % und die AUC von Digoxin um 11 %. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Zanubrutinib wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Rosuvastatin (ein BCRP-Substrat) beobachtet.

Die gleichzeitige Anwendung mit oralen P-gp-Substraten- mit geringer therapeutischer Breite (z. B. Digoxin) sollte mit Vorsicht erfolgen, da Zanubrutinib deren Konzentrationen erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Frauen

Basierend auf Befunden bei Tieren kann BRUKINSA zur Schädigung des Fötus führen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.3). Frauen müssen während der Anwendung von BRUKINSA und bis zu einem Monat nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Anwendung von BRUKINSA und bis zu einem Monat nach der Beendigung der Behandlung hochwirksame Verhütungsmethoden anwenden. Derzeit ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern kann. Aus diesem Grund müssen Frauen, die hormonelle Verhütungsmethoden anwenden, zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Bei Frauen im gebärfähigen Alter wird vor Beginn der Therapie ein Schwangerschaftstest empfohlen.

Schwangerschaft

BRUKINSA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Zanubrutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zanubrutinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen, und es wurden keine präklinischen Studien durchgeführt. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit BRUKINSA unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Ratten beobachtet, bei 300 mg/kg/Tag wurden jedoch morphologische Spermienanomalien und ein erhöhter Postimplantationsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BRUKINSA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die BRUKINSA einnahmen, wurde über Müdigkeit, Schwindel und Asthenie berichtet. Dies soll berücksichtigt werden, wenn die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen eines Patienten beurteilt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zanubrutinib-Monotherapie

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) einer Zanubrutinib-Monotherapie waren Infektionen der oberen Atemwege§ (36 %), Blutergüsse§ (32 %), Blutungen/Hämatome§ (30 %), Neutropenie§ (30 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems§ (27 %), Ausschlag§ (25 %), Pneumonie§ (24 %), Durchfall§ (21 %) und Husten§ (21 %) (Tabelle 3).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher (> 3 %) einer Zanubrutinib-Monotherapie waren Neutropenie§ (21 %), Pneumonie§ (14 %), Hypertonie§ (8 %), Thrombozytopenie§ (6 %), Anämie (6 %) und Blutungen/Hämatome§ (4 %).

Von den 1550 Patienten, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, brachen 4,8 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch geführt hat, war Pneumonie§ (2,6 %). Bei 5,0 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Reduktion von Zanubrutinib führten, waren Neutropenie§ (0,9 %), Durchfall (0,7 %) und Pneumonie§ (0,6 %).

Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab

Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %) von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab waren Thrombozytopenie§ (37 %), Neutropenie§ (31 %) und Erschöpfung§ (27 %) (Tabelle 4).

Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher (> 3 %) von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab waren

Neutropenie§ (25 %), Thrombozytopenie§ (16 %), Pneumonie§ (15 %) und Anämie (5 %).

Von den 143 Patienten, die mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, brachen 4,9 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Behandlungsabbruch geführt hat, war Pneumonie§ (4,2 %). Bei 7,7 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Reduktion von Zanubrutinib führten, waren Thrombozytopenie§ (4,9 %) und Neutropenie (1,4 %).

Eine Verringerung der Blutplättchenzahl† (basierend auf Laborwerten) wurde bei 65 % (alle Grade) und 12 % (Grad 3 oder 4) bei Patienten beobachtet, die Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab erhielten; im Vergleich dazu wurde dies bei 43 % (alle Grade) und 11 % (Grad 3 oder 4) bei Patienten beobachtet, die Obinutuzumab erhielten. Eine Verringerung der Blutplättchenzahl aller Grade und von Grad 3 oder 4 wurde bei 39 % bzw. 7,8 % der Patienten berichtet, die eine Zanubrutinib-Monotherapie erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil basiert auf gepoolten Daten von 1550 Patienten mit B-Zell-Malignomen, darunter Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (N = 938), Morbus Waldenström (N = 249), Mantelzell-Lymphom (N = 140), Marginalzonenlymphom (N = 93), follikulärem Lymphom (N = 59) und anderen B-Zell-Malignomen (N = 71), die mit BRUKINSA in klinischen Studien mit einer medianen Expositionsdauer von 34,41 Monaten behandelt wurden.

Das Sicherheitsprofil von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab basiert auf Daten der ROSEWOOD-Studie von 143 Patienten mit FL, die mit BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden und eine mediane Exposition von 12,35 Monaten hatten.

Nebenwirkungen bei Patienten, deren B-Zell-Malignome mit BRUKINSA als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, sind in Tabelle 3 bzw. Tabelle 4 nach Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 3 und Tabelle 4 auf Seite 5

Tabelle 3: Nebenwirkungen der Zanubrutinib-Monotherapie, die bei Patienten mit B-Zell-Malignomen in klinischen Studien berichtet wurden (n = 1 550)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	MedDRA-Begriffe	Alle Grade* (%)	Grad 3 oder höher (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege§	Sehr häufig (36)	2
	Pneumonie§ #	Sehr häufig (24)	14
	Pneumonie	Sehr häufig (15)	8
	Infektion der unteren Atemwege	Häufig (5)	< 1
	Harnwegsinfektion§	Sehr häufig (14)	2
	Bronchitis	Häufig (4)	< 1
	Hepatitis-B-Reaktivierung	Gelegentlich (< 1)	< 1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie§	Sehr häufig (30)	21
	Thrombozytopenie§	Sehr häufig (18)	6
	Febrile Neutropenie	Häufig (2)	2
	Anämie§	Sehr häufig (16)	6
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Tumorlysesyndrom§#	Gelegentlich (< 1)	< 1
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel§	Sehr häufig (12)	< 1
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern und -flattern	Häufig (5)	2
Gefäßerkrankungen	Blutergüsse§	Sehr häufig (32)	< 1
	Prellung	Sehr häufig (20)	0
	Petechien	Häufig (7)	< 1
	Purpura	Häufig (5)	< 1
	Ekchymose	Häufig (3)	< 1
	Blutungen/Hämatome§ #	Sehr häufig (30)	3
	Hämaturie	Sehr häufig (11)	< 1
	Epistaxis	Häufig (8)	< 1
	Gastrointestinale Blutungen	Gelegentlich (< 1)	< 1
	Hypertonie§	Sehr häufig (17)	8
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten§	Sehr häufig (21)	< 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Sehr häufig (21)	2
	Verstopfung	Sehr häufig (14)	< 1
	Übelkeit	Sehr häufig (12)	< 1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag§	Sehr häufig (25)	< 1
	Pruritus	Häufig (8)	< 1
	Generalisierte exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA	MedDRA-Begriffe	Alle Grade* (%)	Grad 3 oder höher (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems§	Sehr häufig (27)	2
	Arthralgie	Sehr häufig (15)	< 1
	Rückenschmerzen	Sehr häufig (12)	< 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung§	Sehr häufig (18)	1
	Erschöpfung	Sehr häufig (14)	1
	Asthenie	Häufig (4)	< 1
	peripheres Ödem	Häufig (9)	< 1
Untersuchungen†	Verringerung der Neutrophilenzahl†±	Sehr häufig (52)	22
	Verringerung der Blutplättchenzahl†±	Sehr häufig (39)	8
	Verringerter Hämoglobinspiegel†±	Sehr häufig (26)	4

* Die Bewertung des Grades erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) (NCI-CTCAE) Version 4.03.
† Anhand von Laborwerten
± Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl an Patienten, für die eine Baseline-Beurteilung sowie mindestens eine Beurteilung nach der Baseline verfügbar sind.
§ Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.
# Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.

Tabelle 4: Nebenwirkungen von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab, die in der klinischen Studie BGB-3111-212 bei Patienten mit follikulärem Lymphom berichtet wurden (n = 143)

Systemorganklassen gemäß MedDRA	MedDRA-Begriffe	Alle Grade* (%)	Grad 3 oder höher (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege§	Sehr häufig (14)	< 1
	Pneumonie§#	Sehr häufig (20)	15
	Pneumonie	Sehr häufig (13)	11
	Infektion der unteren Atemwege	Häufig (4)	< 1
	Harnwegsinfektion§	Häufig (10)	2
	Bronchitis	Häufig (2)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie§	Sehr häufig (37)	16
	Neutropenie§	Sehr häufig (31)	25
	Anämie§	Sehr häufig (12)	5
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel§	Häufig (4)	0
Herzerkrankungen	Vorhofflimmern und -flattern§	Häufig (3)	1
Gefäßerkrankungen	Blutungen/Hämatome§	Sehr häufig (16)	< 1
	Epistaxis	Häufig (5)	0
	Hämaturie	Häufig (< 1)	0
	Blutergüsse§	Sehr häufig (15)	0
	Prellung	Sehr häufig (8)	0
	Petechien	Häufig (6)	0
	Purpura	Häufig (2)	0
	Ekchymose	Häufig (1)	0
	Hypertonie§	Häufig (4)	< 1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten§	Sehr häufig (13)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Sehr häufig (19)	3
	Verstopfung	Sehr häufig (13)	0
	Übelkeit	Häufig (9)	0
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag§	Sehr häufig (10)	0
	Pruritus	Häufig (7)	0
	generalisierte exfoliative Dermatitis	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems§	Sehr häufig (18)	2
	Rückenschmerzen	Sehr häufig (11)	< 1
	Arthralgie	Häufig (4)	0

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA	MedDRA-Begriffe		
		Alle Grade* (%)	Grad 3 oder höher (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Erschöpfung§	Sehr häufig (27)	1
	Erschöpfung	Sehr häufig (15)	0
	Asthenie	Häufig (12)	< 1
	peripheres Ödem	Häufig (2)	0
Untersuchungen±	Verringerung der Blutplättchenzahl†±	Sehr häufig (65)	12
	Verringerung der Neutrophilenzahl†±	Sehr häufig (48)	18
	Verringerter Hämoglobinspiegel†±	Sehr häufig (31)	< 1

* Die Bewertung des Grades erfolgte gemäß der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institutes (NCI) (NCI-CTCAE) Version 5.0.
† Anhand von Laborwerten
§ Schließt mehrere Begriffe für diese Nebenwirkungen ein.
# Schließt Ereignisse mit tödlichem Ausgang ein.
± Die Prozentwerte basieren auf der Anzahl an Patienten, für die eine Baseline-Beurteilung sowie mindestens eine Beurteilung nach der Baseline verfügbar sind.

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Von den 1550 Patienten, die mit einer BRUKINSA-Monotherapie behandelt wurden, waren 61,3 % 65 Jahre alt oder älter. Die Inzidenz von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher war bei älteren Patienten, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, leicht höher (69,9 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren gegenüber 62,7 % der Patienten im Alter von < 65 Jahren). Im Hinblick auf die Sicherheit wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten ≥ 65 Jahre und jüngeren beobachtet.

Von den 143 Patienten, die mit BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, waren 42,0 % 65 Jahre alt oder älter. Die Inzidenz von Nebenwirkungen vom Grad 3 oder höher war bei älteren Patienten, die mit Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab behandelt wurden, leicht höher (70,0 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren gegenüber 62,7 % der Patienten im Alter von < 65 Jahren). Im Hinblick auf die Sicherheit wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Patienten ≥ 65 Jahre und jüngeren beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für BRUKINSA. Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollten engmaschig überwacht werden und eine angemessene, unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitoren, ATC-Code: L01EL03.

Wirkmechanismus

Zanubrutinib ist ein Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor. Zanubrutinib bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK, was zu einer Hemmung der BTK-Aktivität führt. BTK ist ein Signalmolekül im Signalweg des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR) und des Zytokin-Rezeptors. In B-Zellen führt die BTK-Signalübertragung zur Aktivierung von Signalwegen, die für die Proliferation, Migration, Chemotaxis und Adhäsion von B-Zellen notwendig sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

BTK-Rezeptorbesetzung in PBMC und Lymphknotenbiopsien

Bei Patienten mit B-Zell-Malignomen und einer Gesamttagesdosis von 320 mg blieb der mediane Steady State der BTK-Rezeptorbelegung in peripheren mononukleären Blutzellen über 24 Stunden bei 100 %. Der mediane Steady State der BTK-Rezeptorbesetzung in Lymphknoten betrug nach der empfohlenen Dosierung 94 % bis 100 %.

Einfluss auf das QT/QTc-Intervall und die kardiale Elektrophysiologie

Bei den empfohlenen Dosen (320 mg einmal täglich oder 160 mg zweimal täglich) traten keine klinisch relevanten Auswirkungen auf das QTc-Intervall auf. Bei einer Einzeldosis des 1,5-Fachen der maximal empfohlenen Dosis (480 mg) führte Zanubrutinib zu keiner klinisch relevanten Verlängerung (d. h. ≥ 10 ms) des QT-Intervalls.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit Morbus Waldenström (MW)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von BRUKINSA bei MW wurden in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei BTK-Inhibitor-naiven Patienten beurteilt (ASPEN-Studie, BGB-3111-302). Geeignete Patienten waren mindestens 18 Jahre alt mit einer klinischen und histologisch eindeutigen Diagnose eines rezidivierten/refraktären MW oder nicht vorbehandelt, wenn diese Patienten durch ihren behandelnden Arzt als nicht geeignet für standardmäßige Chemo-Immuntherapie-Regime erachtet wurden. Die Patienten mussten mindestens ein Behandlungskriterium gemäß den Consensus Panel Criteria des Seventh International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia (IWWM) erfüllen und eine messbare Erkrankung, definiert als IgM-Spiegel im Serum > 0,5 g/dl, aufweisen. Patienten mit MYD88-Mutation ($MYD88^{MUT}$) wurden Kohorte 1 (N = 201) zugewiesen. Sie wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich (Arm A) oder 420 mg Ibrutinib einmal täglich (Arm B) bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Patienten, bei denen durch Gensequenzierung ein Wildtyp-MYD88 ($MYD88^{WT}$) festgestellt wurde (geschätzt bei etwa 10 % der aufgenommenen Patienten), wurden in Kohorte 2 (N = 28) aufgenommen und erhielten 160 mg Zanubrutinib zweimal täglich in einem dritten, nicht-randomisierten Studienarm (Arm C).

In Kohorte 1 ($MYD88^{MUT}$) betrug das mediane Alter 70 Jahre (Bereich: 38 bis 90 Jahre), wobei 71 % bzw. 60 % der mit Ibrutinib bzw. Zanubrutinib behandelten Patienten > 65 Jahre waren. 33 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm und 22 % im Ibrutinib-Arm waren > 75 Jahre. 67 % waren männlich und 91 % waren weiße Europäer. Bei Studieneintritt waren 44 % der Patienten im Ibrutinib-Arm und 46 % der Patienten im Zanubrutinib-Arm nach dem International Prognostic Scoring System (IPSS) mit „hoch" eingestuft. Bei 164 Patienten lag eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung vor; die mediane Anzahl der vorherigen Therapien betrug 1 (Bereich: 1 bis 8).

Die primäre Ergebnismessgröße war die Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response, CR) oder eines sehr guten partiellen Ansprechens (Very Good Partial Response, VGPR), bewertet durch eine unabhängige Prüfkommission (Independent Review Committee, IRC) mit Anpassung an die beim Sixth IWWM aktualisierten An-

sprechkriterien. Die sekundären Endpunkte für Kohorte 1 beinhalten Rate des guten Ansprechens (Major Response Rate, MRR), Dauer des Ansprechens, durch den Prüfarzt bestimmte CR oder VGPR-Rate und progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS).

Für die Testung des primären Endpunkts, die VGPR- oder CR-Rate, auf Überlegenheit war vor der Testung im ITT-Analyse-Set die Testung im Rezidivierten/refraktären-Analyse-Set erforderlich. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 19,4 Monate. Von den rezidivierten/refraktären Patienten erreichten 19,8 % bzw. 28,9 % im Ibrutinib- bzw. Zanubrutinib-Arm ein VGPR oder CR. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war im Rezidivierten/refraktären-Analyseset nicht signifikant (zweiseitig, p = 0,1160). In Tabelle 5 ist das Ansprechen gemäß IRC für das Rezidivierte/refraktäre- und das ITT-Analyse-Set zusammengefasst. In allen Subgruppen wurde mit Zanubrutinib ein Ansprechen beobachtet, einschließlich MYD88^{WT}-Patienten (Kohorte 2), die eine VGPR- oder CR-Rate von 26,9 % und eine MRR von 50 % aufwiesen.

Siehe Tabelle 5

Bei einer zusätzlichen Nachbeobachtung im Rahmen der Studie in Monat 30 betrug die ereignisfreie Rate für das progressionsfreie Überleben basierend auf der Bewertung des Prüfarztes 77,6 % vs. 84,9 in Monat 30 (Ibrutinib vs. Zanubrutinib) mit einer Gesamt-Hazard-Ratio von 0,734 (95 %-KI: 0,380; 1,415).

Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL)

Die Wirksamkeit von Zanubrutinib wurde in einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie an 68 MZL-Patienten untersucht, die mindestens eine vorherige anti-CD-20-basierte Therapie erhalten hatten (MAGNOLIA-Studie, BGB-3111-214). Sechsundzwanzig (38,2 %) Patienten hatten extranodales MZL, 26 (38,2 %) hatten nodales MZL, 12 (17,6 %) hatten splenisches Marginalzonenlymphom, und bei 4 (6 %) Patienten war der Subtyp unbekannt. Zanubrutinib wurde oral in einer Dosis von 160 mg zweimal täglich bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zum Auftreten einer unzumutbaren Toxizität verabreicht. Das mediane Alter betrug 70 Jahre (Bereich: 37 bis 95), und 53 % der Patienten waren männlich. Die Zeit seit der Erstdiagnose betrug im Median 61,5 Monate (Bereich: 2,0 bis 353,6). Die Anzahl der vorherigen Behandlungen war im Median 2 (Bereich: 1 bis 6), wobei 27,6 % der Patienten 3 oder mehr systemische Therapielinien erhalten hatten; 98,5 % (n = 67) der Patienten hatten zuvor eine Rituximab-basierte Chemotherapie erhalten und 85,3 % (n = 58) der Patienten hatten eine Behandlung mit alkylierenden Substanzen erhalten; 5,9 % der Patienten (n = 4) hatten zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten. Dreiundsechzig (92,6 %) Patienten hatten zu Beginn der Studie einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1. Bei zweiundzwanzig (32,4 %) Patienten lag bei Studienbeginn eine refraktäre Erkrankung vor.

Das Tumoransprechen wurde nach der Lugano-Klassifikation von 2014 beurteilt, und der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Gesamtansprechrate, die durch ein unabhängiges Beurteilungsgremium (Independent Review Committee, IRC) beurteilt wurde (Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6

In BGB-3111-214 betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 2,79 Monate (Bereich: 1,7 bis 11,1 Monate). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 28,04 Monaten (Bereich: 1,64 bis 32,89 Monate) wurde die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRC-Bewertung nicht erreicht

Tabelle 5: Primäranalyse des Krankheitsansprechens gemäß unabhängiger Prüfungskommission (ASPEN-Studie)

	Rezidiviert/refraktär		ITT	
Ansprechkategorie	**Ibrutinib N = 81**	**Zanubrutinib N = 83**	**Ibrutinib N = 99**	**Zanubrutinib N = 102**
Mediane Nachbeobachtungsdauer, Monate (Bereich)	18,79 (0,5; 30,0)	18,73 (0,4; 28,7)	19,38 (0,5; 31,1)	19,47 (0,4; 31,2)
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
VGPR	16 (19,8)	24 (28,9)	19 (19,2)	29 (28,4)
PR	49 (60,5)	41 (49,4)	58 (58,6)	50 (49,0)
VGPR- oder CR-Rate, n (%)	**16 (19,8)**	**24 (28,9)**	19 (19,2)	29 (28,4)
95 %-KI [a]	(11,7; 30,1)	(19,5;39,9)	(12,0; 28,3)	(19,9; 38,2)
Risikodifferenz (%) [b]	10,7		10,2	
95 %-KI [a]	(–2,5; 23,9)		(–1,5; 22,0)	
p-Wert [c]	**0,1160**			
MRR (PR oder besser), n (%)	65 (80,2)	65 (78,3)	77 (77,8)	79 (77,5)
95 %-KI [a]	69,9; 88,3	67,9; 86,6	68,3; 85,5	68,1; 85,1
Risikodifferenz (%) [b]	–3,5		–0,5	
95 %-KI	(–16,0; 9,0)		(–12,2; 11,1)	
Dauer des guten Ansprechens				
Ereignisfreie Rate nach 18 Monaten, % (95 %-KI)[d]	85,6 (73,1; 92,6)	87,0 (72,5; 94,1)	87,9 (77,0; 93,8)	85,2 (71,7; 92,6)

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl (N).

[a] Zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson.

[b] Allgemeine Risikodifferenz nach Mantel-Haenszel mit Berechnung des 95 %-Konfidenzintervalls unter Verwendung einer Normalapproximation und des Standardfehlers nach Sato stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT (Strata CXCR4-WT und -UNK kombiniert) und Altersgruppe (≤ 65 und > 65). Ibrutinib ist die Referenzgruppe.

[c] Basierend auf CMH-Test, stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren gemäß IRT (Strata CXCR4-WT und -UNK kombiniert) und Altersgruppe (≤ 65 und > 65)

[d] Ereignisfreien Raten geschätzt mittels Kaplan-Meier--Methode mit 95 %-KI unter Verwendung der Greenwood-Formel.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit MZL gemäß IRC-Beurteilung (MAGNOLIA-Studie)

	Studie BGB-3111-214 (N = 66)[a]
ORR (95 %-KI)	68 % (55,6; 79,1)
CR	26 %
PR	42 %
Mediane DoR in Monaten (95 %-KI)	NE (25,0, NE)
DOR ereignisfreie Rate[b] nach 24 Monaten, % (95 %-KI)	72,9 (54,4; 84,9)
Mediane Nachbeobachtungszeit in Monaten (Min, Max)	28,04 (1,64; 32,89)

[a] Zwei Patienten in BGB-3111-214 waren hinsichtlich der Wirksamkeit nicht auswertbar, da eine zentrale Bestätigung einer Transformation von MZL in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vorlag.

[b] Die ereignisfreien Raten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Greenwood-Formel.

ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate), CR: vollständiges Ansprechen (Complete Response), PR: partielles Ansprechen (Partial Response), DoR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response), KI: Konfidenzintervall, NE: nicht schätzbar (not estimable)

(95 %-KI 25,0 Monate bis NE), und insgesamt 72,9 % (95 %-KI 54,4 bis 84,9) der Responder wurden 24 Monate nach dem ersten Ansprechen als ereignisfrei eingeschätzt.

Die beobachteten Gesamtansprechraten waren bei drei verschiedenen MZL-Subtypen (extranodal, nodal und splenisch) vergleichbar.

Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)
Die Wirksamkeit von BRUKINSA bei Patienten mit CLL wurde in zwei randomisierten kontrollierten Studien untersucht.

SEQUOIA-Studie (BGB-3111-304): Eine internationale, offene, randomisierte Phase-III-Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Bendamustin plus Rituximab (BR) bei Patienten mit zuvor unbehandelter CLL
Die SEQUOIA-Studie (BGB-3111-304) ist eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase–III-Studie mit Zanubrutinib-Monotherapie und Bendamustin in Kombination mit Rituximab bei 479 Patienten mit zuvor unbehandelter CLL ohne 17p-Deletion (del(17p)) (Arm A und B; Kohorte 1). Arm C (Kohorte 2) ist eine multizentrische, einarmige Studie mit Zanubrutinib-Monotherapie bei 110 Patienten mit zuvor unbehandelter CLL mit zentral bestätigter del(17p).

In beiden Kohorten nahmen Patienten ab 65 Jahren sowie Patienten zwischen 18 und 65 Jahren teil, die für eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) nicht geeignet waren.

Die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale waren im Allgemeinen zwischen Arm A (Zanubrutinib) und Arm B (BR) der Kohorte 1 auswogen. In beiden Armen lag das Durchschnittsalter bei 70,0 Jahren, wobei der Anteil der Patienten ≥ 75 Jahre (26,1 %) in Arm A etwas höher war als in Arm B (22,3 %) und der Anteil der Patienten im Alter von 65 bis 75 Jahren (55,2 %) in Arm A etwas niedriger als in Arm B (58,4 %). In Kohorte 1 hatten 92,7 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 (93,7 % in Arm A und 91,6 % in Arm B). In Kohorte 2 (Arm C – Zanubrutinib) hatten 87,3 % der Patienten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 vor Beginn der Behandlung.

Auch die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale waren im Allgemeinen zwischen Arm A (Zanubrutinib) in Kohorte 1 und Arm C (Zanubrutinib) in Kohorte 2 vergleichbar.

In Kohorte 1 wurde die Randomisierung nach Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre), Binet-Stadium (C vs. A oder B), Mutationsstatus des variablen Abschnitts der schweren Immunglobulinkette (IGHV) (mutiert vs. nicht mutiert) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien-Pazifik) stratifiziert. Insgesamt wurden 479 Patienten randomisiert (Intent-to-treat[ITT]-Analyseset), 241 für eine kontinuierliche Zanubrutinib-Monotherapie und 238 für 6 Zyklen Therapie mit Bendamustin und Rituximab (BR).

In Kohorte 1 erhielten die Patienten im Zanubrutinib-Arm A zweimal täglich 160 mg bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität. In Arm B erhielten die Patienten Bendamustin in einer Dosis von 90 mg/m2/Tag an den ersten beiden Tagen jedes Zyklus für 6 Zyklen und Rituximab in einer Dosis von 375 mg/m2 für Zyklus 1 und in einer Dosis von 500 mg/m2 für Zyklus 2 bis 6. Jeder Behandlungszyklus umfasste etwa 28 Tage. In Kohorte 2 (Arm C) erhielten die Patienten zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität.

Für Kohorte 1 war der primäre Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS), das von einer unabhängigen zentralen Prüfkommission (IRC) bewertet wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörte die Gesamtansprechrate auf der Grundlage der IRC-Bewertung.

In Kohorte 1 betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung des PFS 25,0 Monate (Bereich: 0,0 bis 41,4). Die PFS-Rate nach 24 Monaten war 85,5 % (95 %-KI: 80,1; 89,6) für Zanubrutinib und 69,5 % (95 %-KI: 62,4; 75,5) für BR. In Kohorte 2 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für das PFS 27,9 Monate (Bereich: 1,0 bis 38,8) und die PFS-Rate nach 24 Monaten 88,9 % (95 %-KI: 81,3; 93,6). Die von der IRC bewertete ORR war in Kohorte 2 90,0 % (95 %-KI: 82,8; 94,9). Die mediane Zeit bis zum partiellen Ansprechen oder höher laut IRC-Bewertung war 2,89 Monate (Bereich: 1,8; 14,2) bzw. 2,86 Monate (Bereich: 1,9; 13,9) im Zanubrutinib-Arm von Kohorte 1 und Kohorte 2.

Die Wirksamkeitsergebnisse für Kohorte 1 sind in Tabelle 7 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS beider Arme in Kohorte 1 sehen Sie in Abbildung 1.

Siehe Tabelle 7

In einer aktualisierten Ad-hoc-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit für PFS von 33,5 Monaten entsprach das vom Prüfarzt bewertete PFS weiterhin der primären Analyse mit einer HR von 0,33 (95 %-KI: 0,22 bis 0,48, deskriptiver p < 0,0001) im Zanubrutinib-Arm im Vergleich zum BR-Arm. Das mediane PFS wurde mit dem Zanubrutinib-Arm nicht erreicht und lag im BR-Arm bei 39,2 Monaten. 36 Monate nach der Randomisierung wurden 83,6 % der mit Zanubrutinib und 55,1 % der mit BR behandelten Patienten als progressionsfrei und lebend eingeschätzt. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,8 Monaten wurde das mediane OS in keinem Arm erreicht; im Zanubrutinib-Arm lag die Schätzung der 36-monatigen OS-Rate bei 90,9 % (95 %-KI: 86,3 bis 94,0) und im BR-Arm bei 89,5 % (95 %-KI: 84,2 bis 93,1).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 9

ALPINE-Studie (BGB-3111-305): Eine randomisierte Phase-III-Studie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib bei Patienten mit rezidivierter/refraktärer (R/R) CLL
Die ALPINE-Studie (BGB-3111-305) ist eine randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. An der Studie nahmen 652 Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie teil. Die Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit entweder zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib oder einmal täglich 420 mg Ibrutinib zugewiesen, die sie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität erhielten.

Die Randomisierung wurde nach Alter (< 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre), geografischer Region (China versus Nicht-China), Refraktärstatus (ja oder nein) und del(17p)/

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse in der SEQUOIA-Studie

	Kohorte 1* Patienten ohne Del(17p)	
Endpunkt	**Zanubrutinib (N = 241)**	**Bendamustine + Rituximab (N = 238)**
Progressionsfreies Überleben†		
Anzahl Ereignisse, n (%)	36 (14,9)	71 (29,8)
Fortschreiten der Erkrankung, n (%)	27 (11,2)	59 (24,8)
Tod, n (%)	9 (3,7)	12 (5,0)
Median (95 %-KI), Monate [a]	NE (NE, NE)	33,7 (28,1, NE)
Hazard Ratio (95 %-KI) [b]	0,42 (0,28; 0,63)	
p-Wert [c]	< 0,0001	
Gesamtansprechrate† % (95 %-KI)	94,6 % (91,0; 97,1)	85,3 % (80,1; 89,5)

Gesamtansprechrate: CR+CRi+nPR+PR+PR-L, CR: vollständiges Ansprechen, CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatopoetischer Regeneration, nPR: noduläres partielles Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, PR-L: partielles Ansprechen mit Lymphozytom, KI: Konfidenzintervall, NE: nicht schätzbar, die mediane Nachbeobachtungszeit für PFS war 25,0 Monate (95 %-KI: 24,6; 25,2).
* ITT-Analyseset
† Bewertet von einer unabhängigen zentralen Prüfkommission.
a Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung.
b Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Bendamustin + Rituximab als Referenzgruppe.
c Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

TP53-Mutationsstatus (liegt vor oder nicht) stratifiziert.

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn waren im ITT-Analyseset und bei den ersten 415 randomisierten Patienten im Allgemeinen zwischen den Behandlungsarmen ausgewogen.

Im ITT-Analyseset betrug das Durchschnittsalter 67,0 Jahre in der Zanubrutinib-Gruppe und 68,0 Jahre in der Ibrutinib-Gruppe. Die Mehrheit der Patienten in beiden Armen hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 (97,9 % im Zanubrutinib-Arm; 96,0 % im Ibrutinib-Arm). Die ersten 415 randomisierten Patienten wiesen ähnliche demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale auf. Die mediane Anzahl der vorangegangenen systemischen Therapielinien ist 1,0 im Zanubrutinib-Arm (Bereich 1 bis 6) und 1,0 im Ibrutinib-Arm (Bereich 1 bis 8) sowohl im ITT-Analyseset als auch bei den ersten 415 randomisierten Patienten.

Patienten, die zuvor mit einem BTK-Inhibitor behandelt worden waren, wurden von der Studie 305 ausgeschlossen, und es liegen nur begrenzte Daten für Zanubrutinib nach vorheriger Behandlung mit einem BCL-2-Inhibitor vor.

Von insgesamt 652 Patienten wurden 327 einer Zanubrutinib-Monotherapie und 325 einer Ibrutinib-Monotherapie zugewiesen. Die Wirksamkeitsbeurteilung basiert auf der vorab festgelegten Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten der ITT-Population. Von diesen wurden 207 auf eine Zanubrutinib-Monotherapie und 208 auf eine Ibrutinib-Monotherapie randomisiert. Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR, definiert als partielles Ansprechen oder besser).

Bei der vorab festgelegten ORR-Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten zeigte Zanubrutinib Nichtunterlegenheit (einseitiger p < 0,0001) und Überlegenheit (zweiseitiger p = 0,0006) gegenüber Ibrutinib in dem im Prüfplan festgelegten primären Endpunkt ORR, bewertet durch den Prüfarzt. Das Ansprechen gemäß IRC-Beurteilung zeigte ebenfalls die Nichtunterlegenheit von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib (einseitiger p < 0,0001). Bei der abschließenden ORR-Auswertung war die vom Prüfarzt ermittelte ORR im Zanubrutinib-Arm weiterhin höher als im Ibrutinib-Arm (79,5 % gegenüber 71,1 %) (deskriptiver p = 0,0133); die von der IRC ermittelte ORR war im Zanubrutinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Ibrutinib-Arm, was die Überlegenheit belegt (80,4 % beziehungsweise 72,9 %; zweiseitiger p = 0,0264).

Siehe Tabelle 8

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen basierend auf der Bewertung des Prüfarztes lag in der ORR-Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten bei 5,59 Monaten (Bereich: 2,7; 14,1) im Zanubrutinib-Arm und 5,65 Monaten (Bereich: 2,8; 16,7) im Ibrutinib-Arm. Die Ergebnisse der Bewertung durch die IRC waren gleich (5,55 Monate und 5,63 Monate im Zanubrutinib- bzw. im Ibrutinib-Arm). In der abschließenden ORR-Auswertung aller 652 randomisierten Patienten blieb die mediane Zeit bis zum Ansprechen unverändert (5,59 Monate und 5,65 Monate nach Bewertung durch den Prüfarzt sowie 5,52 Monate und 5,62 Monate nach Bewertung durch die IRC im Zanubrutinib- bzw. Ibrutinib-Arm).
Bei Patienten mit del(17p)-Mutation unter den ersten 415 randomisierten Patienten betrug die vom Prüfarzt bewertete ORR 83,3 % (95 %-KI 62,5, 95,3; 20 von 24 Patienten) im Zanubrutinib-Arm und 53,8 % (95 %-KI 33,4, 73,4; 14 von 26 Patienten) im Ibrutinib-Arm. Basierend auf der IRC-Bewertung betrug die ORR 79,2 % (95 %-KI 57,8, 92,9; 19 von 24 Patienten) im Zanubrutinib-Arm und 61,5 % (95 %-KI 40,6, 79,8; 16 von 26 Patienten) im Ibrutinib-Arm. Bei der abschließenden ORR-Auswertung aller 652 randomisierten Patienten betrug die vom Prüfarzt bewertete ORR 86,7 % (95 %-KI 73,2, 94,9; 39 von 45 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Zanubrutinib-Arm und 56,0 % (95 %-KI 41,3, 70,0; 28 von 50 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Ibrutinib-Arm. Basierend auf der IRC-Bewertung betrug die ORR 86,7 % (95 %-KI 73,2, 94,9; 39 von 45 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Zanubrutinib-Arm und 64,0 % (95 %-KI 49,2, 77,1; 32 von 50 Patienten mit del(17p)-Mutation) im Ibrutinib-Arm.

Zum vordefinierten Zeitpunkt der endgültigen PFS-Analyse (Stichtag 8. August 2022) waren insgesamt 652 Patienten eingeschlos-

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des IRC-bewerteten PFS in der SEQUOIA-Studie Kohorte 1 (ITT-Population)

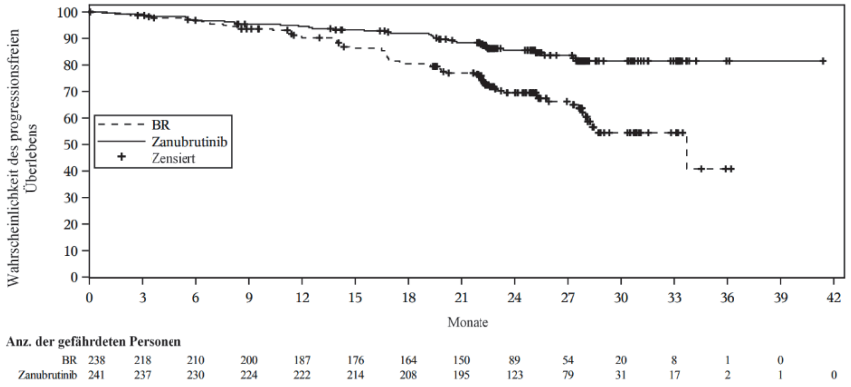


Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse in der ALPINE-Studie (vorab festgelegte Interimsanalyse der ersten 415 randomisierten Patienten) durch den Prüfarzt (im Prüfplan definierter primärer Endpunkt) und IRC-Beurteilung

	Vom Prüfarzt beurteilt (im Prüfplan definierter primärer Endpunkt)		Von der IRC beurteilt	
Endpunkt	**Zanubrutinib (N = 207)**	**Ibrutinib (N = 208)**	**Zanubrutinib (N = 207)**	**Ibrutinib (N = 208)**
Gesamtansprechrate§ n (%)	162 (78,3)	130 (62,5)	158 (76,3)	134 (64,4)
(95 %-KI)	(72,0; 83,7)	(55,5; 69,1)	(69,9; 81,9)	(57,5; 70,9)
Ansprechrate [a] (95 %-KI)	1,25 (1,10; 1,41)		1,17 (1,04; 1,33)	
Nichtunterlegenheit [b]	einseitiger p-Wert < 0,0001		einseitiger p-Wert < 0,0001	
Überlegenheit [c]	zweiseitiger p-Wert 0,0006		zweiseitiger p-Wert 0,0121	
Dauer des Ansprechens [d]: Ereignisfreie Rate nach 12 Monaten % (95 %-KI)	89,8 (78,1; 95,4)	77,9 (64,7; 86,7)	90,3 (82,3; 94,8)	78,0 (66,1; 86,2)

Gesamtansprechrate: CR+CRi+nPR+PR, CR: vollständiges Ansprechen, CRi: vollständiges Ansprechen mit unvollständiger hämatopoetischer Regeneration, nPR: noduläres partielles Ansprechen, PR: partielles Ansprechen, KI: Konfidenzintervall
Die mediane Dauer des Ansprechens basierend auf der Bewertung des Prüfarztes wurde im Zanubrutinib-Arm bei der abschließenden Auswertung nicht erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Studie betrug 15,31 Monate (Bereich: 0,1; 23,1) im Zanubrutinib-Arm und 15,43 Monate (Bereich: 0,1; 26,0) im Ibrutinib-Arm.

§ Der Hypothesentest zur Nichtunterlegenheit der ORR zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse basiert nur auf den ersten 415 randomisierten Patienten und hat ein einseitiges Signifikanzniveau von 0,005.

[a] Ansprechrate: geschätztes Verhältnis der Gesamtansprechrate im Zanubrutinib-Arm dividiert durch jene im Ibrutinib-Arm.

[b] Stratifizierter Test gegen eine Null–Response-Rate von 0,8558.

[c] Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test.

[d] Kaplan-Meier-Schätzung.

sen. Die mediane PFS-Nachbeobachtungszeit betrug 28,1 Monate nach Bewertung durch den Prüfarzt und 30,7 Monate nach Bewertung durch das IRC. Zanubrutinib zeigte eine Überlegenheit beim PFS gegenüber Ibrutinib, sowohl nach Bewertung durch den Prüfarzt als auch durch das IRC. Die Wirksamkeitsergebnisse für das PFS sind in Tabelle 9 dargestellt, und ein Kaplan-Meier-Diagramm nach Bewertung durch das IRC findet sich in Abbildung 2.

Siehe Tabelle 9 und Abbildung 2

Bei Patienten mit del(17p)/TP53-Mutation betrug die Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben nach Einschätzung des Prüfarztes 0,53 (95 % CI 0,31, 0,88). Nach unabhängiger Überprüfung betrug die Hazard Ratio 0,52 (95 % KI 0,30, 0,88) (Abbildung 3).

Siehe Abbildung 3

Bei einer geschätzten medianen Nachbeobachtung von 32,8 Monate wurde die mediane Gesamtüberlebenszeit in beiden Armen nicht erreicht, wobei bei 17 % der Patienten ein Ereignis auftrat.

Patienten mit follikulärem Lymphom (FL)
In der ROSEWOOD-Studie (BGB-3111-212), einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie, wurde die Wirksamkeit von Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab im Vergleich zu Obinutuzumab beurteilt. Insgesamt wurden 217 Patienten mit rezidiviertem (definiert als Krankheitsprogression nach Abschluss der aktuellsten Therapie) oder refraktärem (definiert als Versagen, ein CR oder PR in der aktuellsten Behandlung zu erreichen) follikulärem Lymphom (FL) Grad 1 – 3a, die zuvor mindestens zwei vorherige systemische Therapien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und einer geeigneten Alkylans-basierten Kombinationstherapie, erhalten haben, in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib, die sie bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität erhielten, in Kombination mit 1 000 mg intravenösem Obinutuzumab (Arm A) oder nur Obinutuzumab (Arm B) zugewiesen. Obinutuzumab wurde an den Tagen 1, 8 und 15 des ersten Zyklus und danach an Tag 1 von Zyklus 2 – 6 verabreicht. Jeder Zyklus war 28 Tage lang. Die Patienten erhielten eine optionale Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab: eine Infusion jeden zweiten Zyklus, maximal 20 Dosen.

Für die in den Obinutuzumab-Arm randomisierten Patienten war ein Crossover möglich und sie konnten die Kombination aus Zanubrutinib und Obinutuzumab im Fall eines Fortschreitens der Krankheit oder des Ausbleibens eines Ansprechens (definiert als stabile Erkrankung als bestes Ansprechen) nach 12 Zyklen erhalten.

Die Randomisierung wurde nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 bis 3 versus > 3), Rituximab-Refraktärstatus (ja oder nein) und geografischer Region (China versus andere Länder) stratifiziert.

Die demografischen Merkmale und Krankheitsmerkmale vor Behandlungsbeginn waren bei den 217 randomisierten Patienten im Allgemeinen zwischen dem Arm mit der Zanubrutinib-Kombination und dem Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie ausgewogen. Das mediane Alter betrug 64 Jahre (Bereich: 31 bis 88), 49,8 % waren männlich und 64,1 % weiß. Die Mehrheit (97,2 %) der Patienten hatte einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 vor Behandlungsbeginn.

Die Erkrankung der meisten Patienten war beim Screening im Stadium III oder IV nach der Ann-Arbor-Klassifikation (179 Patienten [82.5 %]). Achtundachtzig Patienten (40,6 %) hatten eine große Tumormasse (definiert als > 1 Baseline-Zielläsion mit einem Durchmesser von > 5 cm). Einhundertdreiundzwanzig Patienten (56,7 %) erfüllten die GELF-Kriterien.

Die mediane Anzahl der vorangegangenen Krebstherapien war 3 Therapielinien (Bereich 2 bis 11 Linien). Alle 217 Patienten hatten > 2 vorherige Therapielinien, die eine Rituximab-Therapie (als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) umfassten, erhalten; und 59 der 217 Patienten (27,7 %) hatten > 3 vorherige Therapielinien erhalten. Von den 217 Patienten waren 114 (52,5 %) gegenüber Rituximab refraktär (de-

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse in der ALPINE-Studie (vordefinierte abschließende PFS-Analyse aller 652 randomisierten Patienten) durch Prüfarzt- und IRC-Beurteilung (Stichtag: 8. August 2022)

	Vom Prüfarzt beurteilt		Unabhängig beurteilt*	
Endpunkt	**Zanubrutinib (N = 327)**	**Ibrutinib (N = 325)**	**Zanubrutinib (N = 327)**	**Ibrutinib (N = 325)**
Progressionsfreies Überleben				
Ereignisse, n (%)	87 (26,6)	118 (36,3)	88 (26,9)	120 (36,9)
Hazard-Ratio[a] (95 %-KI)	0,65 (0,49; 0,86)		0,65 (0,49; 0,86)	
2-seitiger p-Wert[b]	0,0024		0,0024	

* Von einem unabhängigen zentralen Prüfkomitee
a Basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Ibrutinib als Referenzgruppe.
b Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens nach ICR Überprüfung (Stichtag: 8. August 2022)

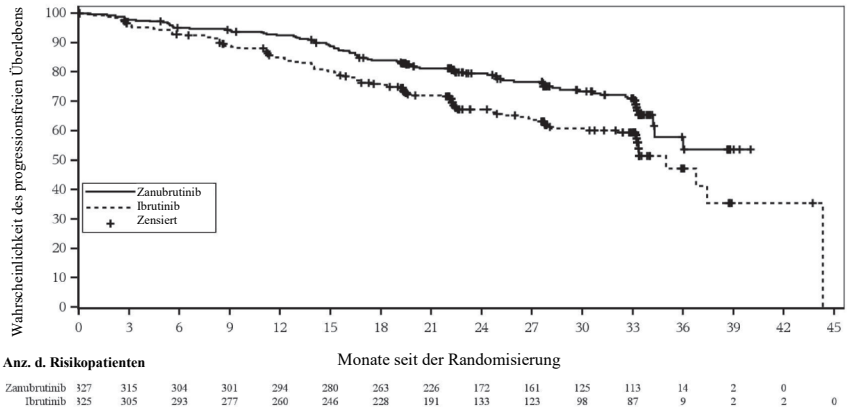
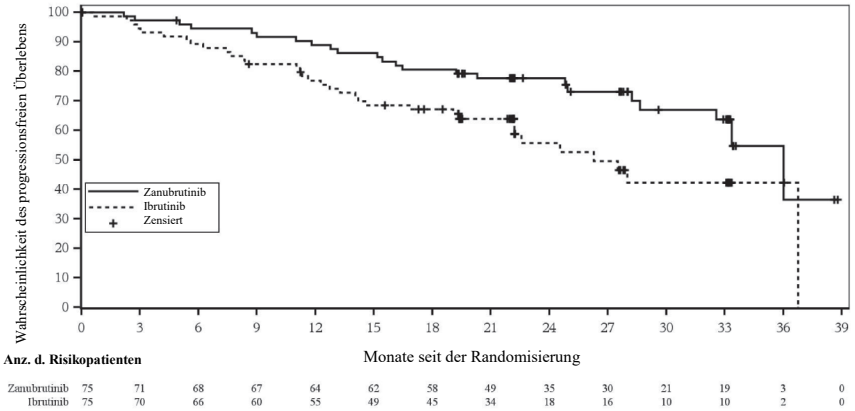


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens gemäß unabhängiger zentraler Prüfung für Patienten mit del(17p) oder TP53 (ITT) (Stichtag: 8. August 2022)



finiert als Versagen, auf ein vorheriges Rituximab enthaltendes Regime [Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie] anzusprechen, oder ein Fortschreiten der Erkrankung während eines solchen Regimes oder Fortschreitender Erkrankung innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Rituximab-Dosis oder während der Induktions- oder Erhaltungstherapie). Zwölf (5,5 %) Patienten hatten zuvor Obinutuzumab erhalten.

Von insgesamt 217 Patienten wurden 145 dem Arm mit der Zanubrutinib-Kombination und 72 dem Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie randomisiert zugewiesen. Die mediane Nachbeobachtung ist in Tabelle 10 dargestellt. Die mediane Dauer der Zanubrutinib-Exposition betrug 12,4 Monate zum Datenstichtag am 31. Dezember 2024.

Von den 72 Patienten, die randomisiert dem Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie zugewiesen wurden, wechselten 36 zur Kombinationstherapie.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (definiert als partielles Ansprechen oder vollständiges Ansprechen) gemäß unabhängiger zentraler Bewertung mittels der Lugano-Klassifikation für NHL. Die wichtigsten sekundären Endpunkte umfassten die Dauer des Ansprechens (DoR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS).
Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 10 und Abbildung 4 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 und Abbildung 4 auf Seite 12

Gesamtüberleben
Einundfünfzig Patienten (35,2 %) im Kombinationsarm und 33 Patienten (45,8 %) im Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie starben bis zum 31. Dezember 2024. Die Gesamtüberlebensrate lag nach 18 Monaten im Kombinationsarm bei 84,1 % (95 %-KI: 76,6; 89,3) und im Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie bei 71,5 % (95 %-KI: 59,0; 80,8). Die OS-Analyse kann durch die 36 Patienten (50,0 %), die vom Arm mit der Obinutuzumab-Monotherapie zum Kombinationsarm gewechselt haben, verzerrt sein.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BRUKINSA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des lymphoplasmazytischem Lymphoms und bei der Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Brukinsa ist als Hartkapseln (80 mg) und Filmtabletten (160 mg) erhältlich. Vergleichende Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien zeigten, dass die C_{max} unter Nüchternbedingungen 1,2-mal höher ist und die AUC für die Tablettenformulierung gegenüber der Kapselformulierung bioäquivalent ist. Postprandial war die C_{max} bei der Tablettenformulierung 1,5- bis 1,8-fach höher und die AUC 1,1- bis 1,2-fach höher als bei der Kapselformulierung. Die Expositions-Sicherheits-Beziehung zeigte, dass die höhere Exposition bei der Tablettenformulierung nicht zu zusätzlichen Sicherheitsproblemen führt.

Die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Plasma-Wirkstoffkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Zanubrutinib steigen proportional über einen Dosisbereich von 40 mg bis 320 mg (das 0,13- bis 1-fache der empfohlenen Tagesdosis). Nach wiederholter Anwendung von Zanubrutinib für eine Woche wurde eine begrenzte systemische Akkumulation beobachtet.

Das geometrische Mittel (CV%) der täglichen AUC von Zanubrutinib im Steady State beträgt 2.099 (42 %) ng h/ml nach 160 mg zweimal täglich und 1.917 (59 %) ng h/ml nach 320 mg einmal täglich. Das geometrische Mittel (CV%) der C_{max} von Zanubrutinib im Steady-State beträgt 299 (56 %) ng/ml nach 160 mg zweimal täglich und 533 (55 %) ng/ml nach 320 mg einmal täglich.

Resorption

Die mediane t_{max} von Zanubrutinib beträgt 2 Stunden. Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der AUC oder der C_{max} von Zanubrutinib nach einer fettreichen Mahlzeit (etwa 1.000 Kalorien mit 50 % des Gesamtkaloriengehalts als Fett) bei gesunden Probanden beobachtet.

Verteilung

Das geometrische Mittel (CV%) des scheinbaren Verteilungsvolumens von Zanubrutinib im Steady-State während der terminalen Phase (Vz/F) betrug 522 l (71 %). Die Plasmaproteinbindung von Zanubrutinib beträgt ungefähr 94 % und der Blut/Plasma-Quotient betrug 0,7 – 0,8.

Biotransformation

Zanubrutinib wird hauptsächlich durch Cytochrom-P450-(CYP) 3A metabolisiert.

Elimination

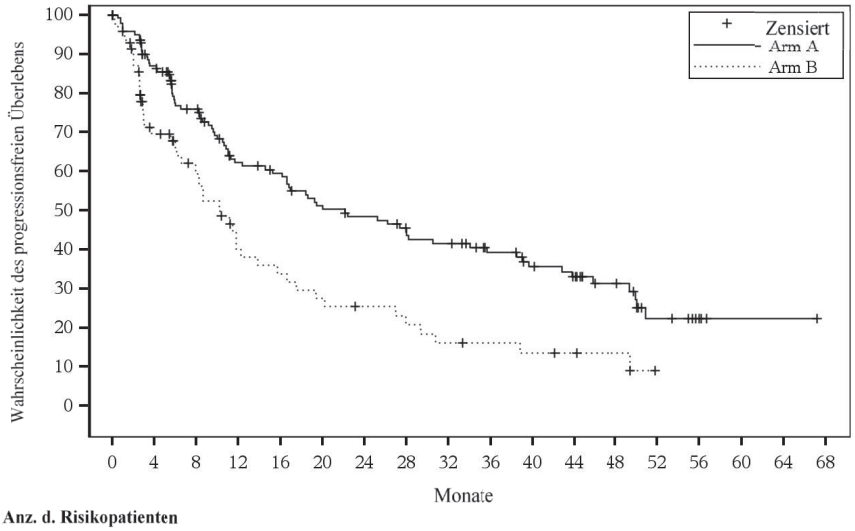
Die mittlere Halbwertszeit ($t_{½}$) von Zanubrutinib beträgt etwa 2 bis 4 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von Zanubrutinib von 160 mg oder 320 mg. Das geometrische Mittel (CV%) der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) von Zanubrutinib betrug während der terminalen Phase 128 (61 %) l/h. Nach einer einzelnen radioaktiv markierten Dosis von Zanubrutinib von 320 mg, verabreicht an gesunde Probanden, wurden etwa 87 % der Dosis im Stuhl (38 % unverändert) und 8 % im Urin (weniger als 1 % unverändert) zurückgewonnen.

Tabelle 10: Wirksamkeitsergebnisse gemäß unabhängiger zentraler Bewertung (ITT) (ROSEWOOD-Studie)

	Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145) n (%)	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**	**Zanubrutinib + Obinutuzumab (N = 145) n (%)**	**Obinutuzumab (N = 72) n (%)**
Datenstichtag	31DEZ2024		25JUN2022	
Mediane Nachbeobachtungsdauer (Monate)	36,83	31,52	20,21	20,40
Gesamtansprechrate, n (%) (95 %-KI[a])	102 (70,3) (62,2; 77,6)	32 (44,4) (32,7; 56,6)	100 (69,0) (60,8; 76,4)	33 (45,8) (34,0; 58,0)
p-Wert[b]	0,0003		0,0012	
CR	61 (42,1)	14 (19,4)	57 (39,3)	14 (19,4)
PR	41 (28,3)	18 (25,0)	43 (29,7)	19 (26,4)
Dauer des Ansprechens (Monate)				
Median (95 %-KI)[c]	32,9 (19,6; 43,1)	14,0 (9,2; 26,5)	NE (25,3, NE)	14,0 (9,2; 25,1)
Progressionsfreies Überleben (Monate)				
Median (95 %-KI)[c]	22,1 (16,1; 34,0)	10,3 (6,5; 13,8)	28,0 (16,1; NE)	10,4 (6,5; 13,8)

Gesamtansprechrate: CR+PR, CR: vollständiges Ansprechen, PR: partielles Ansprechen
[a] Schätzung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode.
[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Methode, stratifiziert nach Rituximab-Refraktärstatus, Anzahl vorheriger Therapielinien und geografischer Region gemäß IRT.
[c] Die Medianwerte wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Brookmeyer-Crowley-Methode.
[d] Die DoR-Raten wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, die 95 %-KI nach der Greenwood-Formel; die DoR wurde nicht hinsichtlich Fehler 1. Art kontrolliert und die KI waren nominal.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens gemäß unabhängiger zentraler Prüfung (ITT)



Anz. d. Risikopatienten

Arm A	145	135	117	95	93	80	70	68	65	59	55	54	51	50	44	43	42	39	34	34	28	27	24	17	17	13	8	7	3	1	1	1	1	1	0
Arm B	72	61	41	35	31	27	19	17	16	14	13	12	11	11	9	8	7	6	6	6	5	5	4	3	3	1	0								

Arm A: Zanubrutinib + Obinutuzumab; Arm B: Obinutuzumab

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Das Alter (19 bis 90 Jahre, mittleres Alter 65 ± 12,5) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib (N = 1291).

Geschlecht

Das Geschlecht (872 Männer und 419 Frauen) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib.

Ethnische Zugehörigkeit

Die ethnische Zugehörigkeit (964 weiß, 237 asiatisch, 30 schwarz und 25 kategorisiert als Andere) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib.

Körpergewicht

Das Körpergewicht (36 bis 149 kg, mittleres Gewicht 76,5 ± 16,9 kg) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib (N = 1291).

Nierenfunktionsstörung

Die renale Elimination von Zanubrutinib ist minimal. Eine leichte, mäßige oder schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 15 ml/min, geschätzt durch die Cockcroft-Gault-Formel) hatte basierend auf der populationsbezogenen PK-Analyse keinen Einfluss auf die Exposition zu Zanubrutinib. Die Analyse beruhte auf 362 Patienten mit normaler Nierenfunktion, 523 mit leichter Nierenfunktionsstörung, 303 mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, 11 mit schwerer Nierenfunktionsstörung und einem mit terminaler Niereninsuffizienz. Die Auswirkungen einer terminalen Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) und der Dialyse auf die Pharmakokinetik von Zanubrutinib sind nicht bekannt.

Leberfunktionsstörung

Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die Gesamt-AUC von Zanubrutinib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) um 11 %, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) um 21 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) um 60 % erhöht. Im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion war die AUC von freiem Zanubrutinib bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A) um 23 %, bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) um 43 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) um 194 % erhöht. Es wurde eine signifikante Korrelation zwischen den Child-Pugh-Scores, dem Serumalbumin-Ausgangswert, dem Serumbilirubin-Ausgangswert, dem Prothrombinzeit-Ausgangswert und der AUC von ungebundenem Zanubrutinib beobachtet.

In-vitro-Studien

CYP-Enzyme

Zanubrutinib ist ein schwacher Induktor von CYP2B6 und CYP2C8. CYP1A2 wird nicht durch Zanubrutinib induziert.

Gleichzeitige Anwendung mit Transporter-Substraten/Inhibitoren

Zanubrutinib ist wahrscheinlich ein P-gp-Substrat. Zanubrutinib ist kein Substrat oder Inhibitor von OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1 oder OATP1B3.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

In einer *In-vitro*-Studie wurde gezeigt, dass eine potenzielle pharmakodynamische Wechselwirkung zwischen Zanubrutinib und Rituximab gering ist und dass es unwahrscheinlich ist, dass Zanubrutinib mit der Anti-CD20-antikörperinduzierten ADCC-Wirkung interagiert.

In vitro, *ex vivo* und in tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Zanubrutinib keine oder nur minimale Auswirkungen auf die Thrombozytenaktivierung, Glykoproteinexpression und Thrombusbildung hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Allgemeine Toxizität

Das allgemeine toxikologische Profil von Zanubrutinib wurde in Sprague-Dawley-Ratten über eine 6-monatige Behandlung und in Beagle-Hunden über eine 9-monatige Behandlung nach oraler Verabreichung charakterisiert.

In 6-monatigen Studien mit wiederholter Verabreichung an Ratten wurde eine Testprodukt bezogene Mortalität mit histologischen Befunden im Gastrointestinaltrakt bei einer Dosis von 1.000 mg/kg/Tag (das 81-fache der klinischen AUC) festgestellt. Andere Befunde wurden insbesondere im Pankreas (Atrophie, Fibroplasie, Blutungen und/oder Infiltration mit Entzündungszellen) bei Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag (das 3-Fache der klinischen AUC), in der Haut um die Nase/den Mund/die Augen (Infiltration mit Entzündungszellen, Erosion/Ulcus) ab einer Dosis von 300 mg/kg/Tag (das 16-fache der klinischen AUC) und in den Lungen (Vorhandensein von Makrophagen in den Alveolen) bei einer Dosis von 300 mg/kg/Tag festgestellt. Mit Ausnahme der Pankreasbefunde, die nicht als klinisch relevant angesehen wurden, waren alle diese Befunde nach einer 6-wöchigen Erholungszeit vollständig oder teilweise reversibel.

In 9-monatigen Studien mit wiederholter Verabreichung an Hunden traten Testprodukt bezogene Befunde insbesondere im Gastrointestinaltrakt (weicher/wässriger/schleimiger Stuhl), der Haut (Hautausschlag, rote Verfärbung und Verdickung/Abschuppung) und in den Mesenterial-, Unterkiefer- und Bauchlymphknoten sowie in der Milz (lymphoide Depletion oder Erythrophagozytose) bei einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (3-fache der klinischen AUC) bis 100 mg/kg/Tag (18-fache der klinischen AUC) auf. All diese Befunde waren nach einer 6-wöchigen Erholungszeit vollständig oder teilweise reversibel.

Karzinogenität/Genotoxizität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu Zanubrutinib durchgeführt.
Zanubrutinib war in einem bakteriellen Mutagenitätstest (Ames-Test) nicht mutagen und war weder in einem Chromosomenaberrationstest in Säugetierzellen (CHO-Zellen) noch in einem *In-vivo*-Mikrokerntest im Knochenmark von Ratten clastogen.

Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität

Eine kombinierte Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität sowie zur frühen embryofetalen Entwicklung wurde bei Zanubrutinib-Dosen von 30, 100 und 300 mg/kg/Tag oral an Ratten durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt, jedoch wurden bei der höchsten getesteten Dosis morphologische Spermienanomalien und erhöhte Postimplantationsverluste beobachtet. Die Dosis von 100 mg/kg/Tag beträgt etwa das 13-fache der humantherapeutischen Exposition.

Toxizitätsstudien zur embryofötalen Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen

durchgeführt. Zanubrutinib wurde im Zeitraum der Organogenese in Dosen von 30, 75 und 150 mg/kg/Tag oral an trächtige Ratten verabreicht. Bei allen Dosisstufen wurden Herzmissbildungen (2- oder 3-kammerige Herzen mit der Inzidenz von 0,3 % – 1,5 %) in Abwesenheit von maternaler Toxizität beobachtet. Die Dosis von 30 mg/kg/Tag beträgt etwa das 5-fache der humantherapeutischen Exposition.

Die Anwendung von 30, 70 und 150 mg/kg/Tag Zanubrutinib im Zeitraum der Organogenese führte bei trächtigen Kaninchen bei der höchsten Dosis zu Postimplantationsverlusten. Die Dosis von 70 mg/kg beträgt etwa das 25-fache der humantherapeutischen Exposition und war mit maternaler Toxizität assoziiert.

In einer Toxizitätsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung an Ratten wurde Zanubrutinib von der Implantation bis zur Entwöhnung in Dosen von 30, 75 und 150 mg/kg/Tag oral verabreicht. Die Nachkommen der mittleren und hohen Dosisgruppen hatten vor der Entwöhnung ein verringertes Körpergewicht und alle Dosisgruppen wiesen unerwünschte Augenbefunde (z. B. Katarakt, hervorstehendes Auge) auf. Die Dosis von 30 mg/kg/Tag beträgt etwa das 5-fache der humantherapeutischen Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Natriumdodecylsulfat (E 487)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Povidon
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Brilliantblau FCF (E 133)
Indigokarmin (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem kindergesicherten Verschluss aus Polypropylen. Jeder Umkarton enthält eine Flasche mit 60 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

BeOne Medicines Ireland Limited.
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2
D02 T380
Irland
Tel.: +353 1 566 7660
E-Mail beone.ireland@beonemed.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1576/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22. November 2021
Datum der letzten Verlängerung:
15. Juli 2026

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTDATEN

BeOne Medicines Germany GmbH
Theresienhöhe 12, 80339 München
E-Mail: info.de@beonemed.com
Servicehotline für Rückfragen zum Produkt:
0800 2008144

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt