

## **Rezidiertes/refraktäres follikuläres Lymphom: Europäische Kommission erteilt Zulassungserweiterung für Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab**

**München, 20. November 2023** - BeiGene (NASDAQ: BGNE; HKEX: 06160; SSE: 688235), ein weltweit tätiges Biotechnologieunternehmen, gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission (EK) Zanubrutinib in Kombination mit Obinutuzumab für die Behandlung des rezidierten/refraktären (R/R) follikulären Lymphoms (FL) nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien zugelassen hat.

Grundlage der Zulassung war die als ROSEWOOD bezeichnete randomisierte Phase-II-Studie von Zanubrutinib plus Obinutuzumab im Vergleich zur Obinutuzumab-Monotherapie. Patient:innen, die Zanubrutinib mit Obinutuzumab (ZO) erhielten, sprachen in der Phase-II-Studie ROSEWOOD signifikant besser auf die Behandlung an als unter der Monotherapie mit Obinutuzumab (O) und zeigten auch beim progressionsfreien Überleben (PFS) Vorteile.<sup>1</sup> Insgesamt konnte für ZO ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil nachgewiesen werden. Zanubrutinib ist in der Europäischen Union bereits für die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) und bestimmte Fälle des des Marginalzonenlymphoms (MZL), sowie bei Morbus Waldenström (MW) zugelassen.<sup>2,3</sup>

Martin Völkl, General Manager BeiGene Deutschland und Österreich kommentiert: "Wir sind sehr stolz auf diese Indikationserweiterung. BeiGene's Mission ist es, innovative Arzneimittel schnell und so vielen Patient:innen wie möglich zur Verfügung zu stellen. Diese Zulassung ist ein weiterer Beweis unseres Engagements. Wir hoffen, dass diese Therapieoption einen positiven Einfluss auf das Leben vieler Menschen in Europa haben wird."

Das follikuläre Lymphom ist eines der häufigsten B-Zell Non-Hodgkin-Lymphome (NHL).<sup>4</sup> Die Prävalenz variiert signifikant nach geografischen Regionen und Altersgruppen. In Deutschland erkranken jährlich ca. 3.100 Personen am follikulären Lymphom, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer.<sup>4</sup> Die Erstdiagnose findet durchschnittlich im Alter von 66 Jahren und in 80 % der Fälle in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium statt.<sup>4</sup> Abhängig von der vorliegenden klinischen Symptomatik werden Patient:innen in der Erstlinie meist mit einer Kombination eines anti-CD20-Antikörpers (Rituximab oder Obinutuzumab) plus Chemotherapie behandelt.<sup>4</sup> Dabei kann es auch bei vollständiger Remission zu Rückfällen und Resistenzen kommen. Zudem ist eine Transformation des FL zu einem aggressiven B-Zell-Lymphom möglich.<sup>4</sup> Vor diesem Hintergrund sehen Experten den Bedarf für neue Therapieoptionen. „Das follikuläre Lymphom ist nach wie vor eine unheilbare Krankheit und daher eine medizinische Herausforderung. Trotz Fortschritten in der Behandlungslandschaft erleiden die Patienten regelmäßig Rückfälle und die Dauer des Therapieansprechens verkürzt sich mit der Zahl der nachfolgenden Behandlungen“, erläutert Prof. Dr. med. Martin Dreyling, Leiter Zentrum für maligne Hämatologie an der Medizinischen Klinik III der LMU München: „Mit Zanubrutinib steht nun erstmals ein gut verträglicher BTK-Inhibitor in Kombinationstherapie zur Verfügung, der den Patient:innen eine weitere wirksame Therapieoption im fortgeschrittenen Rezidiv bietet.“

### **BTK-Inhibitor der nächsten Generation**

Das FL entwickelt sich aus den B-Zellen, die in den Keimzentren der Lymphknoten lokalisiert sind. Als BTK-Inhibitor setzt Zanubrutinib genau dort an. Er blockiert die Aktivität des Enzyms Bruton-Tyrosinkinase, welches eine zentrale Rolle bei der Signalübertragung in B-Zellen spielt.

Durch diese Hemmung wird die Proliferation von B-Zellen unterdrückt. Als BTK-Inhibitor der nächsten Generation verfügt Zanubrutinib über ein spezifischeres Bindungsprofil als frühere Wirkstoffe und weist so eine andere Kinasen-Selektivität auf. Verringerte Off-Target-Effekte können dabei das vorteilhafte Sicherheitsprofil erklären. Zanubrutinib zeigt ein differenziertes pharmakokinetisches Profil im Vergleich zu BTK-Inhibitoren der früheren Generation, wie z. B. Ibrutinib.

### **ROSEWOOD-Studie vergleicht ZO-Kombinationstherapie mit O-Monotherapie**

Die Zulassungserweiterung basiert auf den Daten der offenen, randomisierten Phase-II-ROSEWOOD-Studie.<sup>1</sup> Untersucht wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der ZO-Kombinationstherapie vs. O-Monotherapie bei Patient:innen mit r/r FL. In die Studie waren insgesamt 217 Patient:innen (ZO n = 145; O n = 72) im Alter von median 64 Jahren (31-88 Jahre) eingeschlossen. 99 % hatten mindestens eine vorherige Immunochemotherapie erhalten und im Durchschnitt bereits drei Therapiezyklen durchlaufen. Die überwiegende Mehrheit zeigte ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium (83 % mit Ann-Arbor-Stadium III-IV). Mehr als die Hälfte hatten eine hohe Tumorlast und eine ungünstige Prognose.

Der primäre Studienendpunkt ORR wurde erreicht. Patient:innen sprachen signifikant besser auf die ZO-Kombination an. Beim Follow-up nach 20,2 Monaten betrug die ORR 69% unter ZO vs. 46% unter O ( $p = 0.001$ ) gemäß unabhängiger zentraler Überprüfung (ICR). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) nach 18 Monaten war bei ZO 69% im Vergleich zu 42% O. Insgesamt war die Kombinationstherapie auch bei den sekundären Endpunkten überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 28,0 Monate für ZO vs. 10,4 Monate für O (Hazard Ratio (HR), 0.50 [95% CI, 0.33 to 0.75];  $p < 0.001$ ). Während es unter O bei 19% der Studienteilnehmer:innen zu einer vollständigen Remission kam, war das unter ZO bei 39% der Patient:innen der Fall. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen auf die Behandlung war mit 2,8 Monaten in beiden Studienarmen vergleichbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Behandlung mit ZO waren Thrombozytopenie (15 % im ZO-Arm vs. 7 % im O-Arm), Neutropenie (24% vs. 23%) und Durchfall (3% vs. 1%). Insgesamt konnte für die Kombinationstherapie mit ZO ein gut handhabbares Sicherheitsprofil mit einem günstigeren Nutzen-Risiko-Profil im Vergleich zu einer O-Monotherapie nachgewiesen werden.

### **Über Zanubrutinib (BRUKINSA)**

Zanubrutinib ist ein von BeiGene-Wissenschaftler:innen entdeckter niedermolekularer Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), der derzeit weltweit in einem breit angelegten klinischen Programm als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapien zur Behandlung verschiedener maligner B-Zell-Erkrankungen geprüft wird. Zanubrutinib wurde speziell für eine gezielte und anhaltende Hemmung des BTK-Proteins entwickelt, indem Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und Selektivität optimiert wurden. Mit einer differenzierten Pharmakokinetik im Vergleich zu anderen zugelassenen BTK-Inhibitoren hemmt Zanubrutinib nachweislich die Vermehrung maligner B-Zellen in einer Reihe von krankheitsrelevanten Geweben.

Zanubrutinib wird in einem breit angelegten klinischen Programm untersucht, das mehr als 4.500 Probanden in 35 Studien in 28 Ländern umfasst. BRUKINSA ist derzeit in mehr als 65 Ländern zur Behandlung verschiedener B-Zell-Lymphome zugelassen, darunter die EU, USA, China, Großbritannien, Kanada, Australien und die Schweiz. Derzeit werden weltweit mehr als 40 weitere Zulassungsanträge geprüft.

## **BeiGene Onkologie**

BeiGene ist bestrebt, die besten und ersten klinischen Kandidaten intern oder mit gleichgesinnten Partnern voranzutreiben, um wirksame und bezahlbare Medikamente für Patient:innen in aller Welt zu entwickeln. Wir verfügen über ein wachsendes Forschungs- und Entwicklungsteam von mehr als 3.000 Kollegen, die sich der Durchführung von mehr als 100 klinischen Studien mit über 16.000 Probanden widmen. Unser umfangreiches Portfolio wird überwiegend von unseren internen Mitarbeitern geleitet, die klinische Studien in mehr als 45 Ländern und Regionen durchführen. Hämatologie-Onkologie und zielgerichtete Therapien für solide Tumore sowie Immun-Onkologie sind Schlüsselbereiche für das Unternehmen, wobei sowohl Mono- als auch Kombinationstherapien in unserer Forschung und Entwicklung Priorität haben. BeiGene verfügt derzeit über drei zugelassene Medikamente, die in unseren eigenen Labors entdeckt und entwickelt wurden: Der BTK-Inhibitor Zanubrutinib (Brukinsa<sup>®</sup>) in mehr als 65 Ländern, ; der Anti-PD-1-Antikörper Tislelizumab (Tevimbra<sup>®</sup>) in der EU sowie der PARP-Inhibitor Pamiparib in China.

BeiGene geht auch Partnerschaften mit innovativen Unternehmen ein, die das gleiche Ziel verfolgen wie wir: die Entwicklung von Therapien für globale Gesundheitsbedürfnisse. Wir vermarkten in China eine Reihe von Onkologie-Medikamenten, die von Amgen, Bristol Myers Squibb, EUSA Pharma und Bio-Thera lizenziert wurden. Außerdem planen wir, durch unsere anderen Kooperationen, u. a. mit Mirati Therapeutics, Seagen und Zymeworks, weltweit weitere Bereiche mit ungedecktem Bedarf zu erschließen.

## **Über BeiGene**

BeiGene ist ein globales Biotechnologieunternehmen, das innovative und bezahlbare Krebsmedikamente entwickelt und vermarktet, um die Behandlungsergebnisse und den Zugang für weit mehr Patient:innen weltweit zu verbessern. Mit einem breit gefächerten Portfolio treiben wir die Entwicklung unserer vielfältigen Pipeline neuartiger Therapeutika durch unsere internen Fähigkeiten und Kooperationen voran. Wir setzen uns dafür ein, den Zugang zu Medikamenten für noch mehr Patient:innen, die sie benötigen, radikal zu verbessern. Unser wachsendes globales Team von mehr als 8.500 Mitarbeitern ist auf fünf Kontinenten vertreten und verfügt über Niederlassungen in Peking, China, Cambridge, USA, und Basel, Schweiz, sowie in München, Deutschland. Um mehr über BeiGene zu erfahren, besuchen Sie bitte [www.beigene.com](http://www.beigene.com) und folgen Sie uns auf Twitter unter [@BeiGeneGlobal](https://twitter.com/BeiGeneGlobal).

## **Zukunftsgerichtete Aussagen**

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen im Sinne des Private Securities Litigation Reform Act von 1995 und anderer bundesstaatlicher Wertpapiergesetze, einschließlich Aussagen über, die Einreichung und Zulassung, die Vermarktung und den Marktzugang von BRUKINSA in der Europäischen Union und anderen Märkten, die potenziellen kommerziellen Möglichkeiten für BRUKINSA sowie die Pläne, Verpflichtungen, Bestrebungen und Ziele von BeiGene unter den Überschriften "BeiGene Oncology" und "Über BeiGene". Die tatsächlichen Ergebnisse können aufgrund verschiedener wichtiger Faktoren erheblich von den in den zukunftsgerichteten Aussagen genannten abweichen. Dazu gehören die Fähigkeit von BeiGene, die Wirksamkeit und Sicherheit seiner Arzneimittelkandidaten nachzuweisen; die klinischen Ergebnisse für seine Arzneimittelkandidaten, die möglicherweise die weitere Entwicklung oder die Marktzulassung nicht unterstützen; Maßnahmen der Aufsichtsbehörden, die sich auf die Einleitung, den Zeitplan und den Fortschritt der klinischen Studien und die Marktzulassung

auswirken können; die Fähigkeit von BeiGene, einen kommerziellen Erfolg für seine vermarkteten Arzneimittel und Arzneimittelkandidaten zu erzielen, falls diese zugelassen werden; die Fähigkeit von BeiGene, den Schutz des geistigen Eigentums für seine Arzneimittel und seine Technologie zu erhalten und aufrechtzuerhalten; BeiGenes Abhängigkeit von Dritten bei der Entwicklung, Herstellung und anderen Dienstleistungen; BeiGenes begrenzte Erfahrung bei der Erlangung von behördlichen Genehmigungen und der Vermarktung von pharmazeutischen Produkten sowie seine Fähigkeit, zusätzliche Finanzmittel für den Betrieb zu erhalten und die Entwicklung und Vermarktung seiner Arzneimittelkandidaten abzuschließen und die Rentabilität zu erreichen und zu erhalten; und die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die klinische Entwicklung, die Zulassung, den Handel, die Herstellung und andere Tätigkeiten von BeiGene sowie die Risiken, die im Abschnitt "Risikofaktoren" in BeiGenes jüngstem Quartalsbericht auf Formular 10-Q ausführlicher beschrieben werden, sowie die Erörterung potenzieller Risiken, Ungewissheiten und anderer wichtiger Faktoren in BeiGenes späteren Einreichungen bei der U.S. Securities and Exchange Commission. Alle Informationen in dieser Pressemitteilung entsprechen dem Stand zum Zeitpunkt dieser Pressemitteilung, und BeiGene ist nicht verpflichtet, diese Informationen zu aktualisieren, sofern dies nicht gesetzlich vorgeschrieben ist.

<sup>1</sup> Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR et al. ROSEWOOD: A Phase II Randomized Study of Zanubrutinib Plus Obinutuzumab Versus Obinutuzumab Monotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023. doi: 10.1200/JCO.23.00775.

<sup>2</sup> Eine Monotherapie mit Zanubrutinib wird bisher bereits 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. Außerdem zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben, und zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).

<sup>3</sup> Fachinformation Brukinsa®, November 2022

<sup>4</sup> Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, Kurzversion 1.0, 2020, AWMF-Registernummer: 018/033OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/follikulaeres-lymphom/> (abgerufen am: 1.11.2023)

Pressekontakt Deutschland

Kevin Rieger

+4916091109654

[Kevin.rieger@beigene.com](mailto:Kevin.rieger@beigene.com)