

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Zanubrutinib (BRUKINSA®)*

BeiGene Germany GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-3: Zanubrutinib Kinase Selektivität .....	10
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Zanubrutinib; Quelle: Honigberg et al. (2010). ..... 9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie (engl. chronic lymphocytic leukemia)
CYP3A	CYP3A4 ist ein Isoenzym aus dem Cytochrom P450-System
Cys	Cystein
DLBCL	Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. diffuse large B-cell lymphoma)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
et al.	Et alii (und andere)
EU	Europäische Union
FL	Follikuläres Lymphom
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration (engl. half maximal inhibitory concentration)
IgM	Immunglobulin M
ITK	Interleukin-2-induzierbare T-Zell Kinase
JAK3	Januskinase
MCL	Mantelzell-Lymphom (engl. mantle cell lymphoma)
MYD88	Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
MW	Morbus Waldenström
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SLL	Kleines lymphatisches Lymphom (engl. small lymphocytic lymphoma)
TEC	Tyrosin-Protein-Kinase Tec
z. B.	Zum Beispiel

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Zanubrutinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>BRUKINSA®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01EL03</b>

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	<b>Zulassungsnummer</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>
17507588	EU/1/21/1576/001	80 mg	120 Stück

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Zanubrutinib ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW) indiziert, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. (European Medicines Agency (EMA), 2021a)

Niedrig-maligne, indolente Lymphome entwickeln sich langsam über Jahre bis Jahrzehnte. Es handelt sich um chronische Krankheiten, die sich durch Behandlung meist gut zurückdrängen lassen, dauerhaft heilbar sind sie in der Regel nicht. Die Waldenström's Makroglobulinämie (auch bekannt als lymphoplasmozytisches Lymphom oder Morbus Waldenström, MW) gehört zu den indolenten B-Zell Non-Hodgkin-Lymphomen, deren klinischer Verlauf durch langsames Wachstum mit regelmäßigen Rezidiven gekennzeichnet ist. Der MW ist eine Malignität reifer, klonaler, Immunglobulin M (IgM) sezernierender B-Lymphozyten, die durch die Überproduktion von IgM durch maligne Lymphoplasmazyten gekennzeichnet ist. Bisher konnte keine für Morbus Waldenström ursächliche Mutation identifiziert werden. 90 % der Patienten mit Morbus Waldenström zeigen jedoch eine somatische Mutation im MYD88-Gen (Treon et al., 2012). MYD88 ist ein Adapterprotein im Signalweg der Toll-like-Rezeptoren und an der Aktivierung von Nuclear Factor-Kappa B beteiligt (Klapper und Kreipe, 2015). Bei der Mutation des MYD88-Gens kommt es zu einem Aminosäureaustausch von Leucin zu Prolin an der Position 265 im MYD88-Molekül (MYD88<sup>L265P</sup>). Durch die MYD88<sup>L265P</sup>-Mutation kommt es zu einer Aktivierung der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), des Nuclear Factor-Kappa B-Signalübertragungswegs und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) und somit zur Proliferation der Morbus Waldenström-Zellen (Poulain et al., 2013). Eine Mutation im CXCR4-Gen (CXCR4-WHIM), einem Chemokin-Rezeptor, der das Überleben von MW Zellen unterstützt, zeigen ca. 30 % der Patienten (Hunter et al., 2014). Basierend auf den beiden Mutationen treten drei Genotypen auf (MYD88 mutiert mit oder ohne CXCR4 Mutation; MYD88-Wildtyp und CXCR4-Wildtyp). Patienten mit der Mutation MYD88-Wildtyp weisen eine signifikant höhere Mortalität auf als Patienten mit der Mutation MYD88<sup>L265P</sup> (Treon et al., 2014). Darüber hinaus wurden vor kurzem Daten einer Langzeit-Beobachtungsstudie zur Therapie des MW mit Ibrutinib als Einzelsubstanz veröffentlicht. In die Studie wurden nur wenige Patienten mit MYD88-Wildtyp (n = 4) eingeschlossen. Die Daten zeigen, dass die Patienten mit einem MYD88-Wildtyp nicht auf die Therapie mit Ibrutinib ansprechen. Die „Very good partial response“ Rate (VGPR) und die „partial response“ Rate lagen mit Ibrutinib für diese Patienten bei 0 % (Treon et al., 2021).

Als Folge dieser Mutationen kommt es zu einer ungehemmten klonalen Vermehrung von zum Teil reifen plasmazellulär differenzierten aber funktionsgestörten B-Lymphozyten mit obligatem Knochenmarkbefall sowie zu einer Infiltration verschiedener Gewebe und zur Überproduktion von IgM (Gammopathie). Von der Infiltration sind vor allem die Milz und die Lymphknoten betroffen. Seltener werden andere Organsysteme wie die Leber, die Augen oder

das zentrale Nervensystem (Bing-Neel-Syndrom) befallen. Die Infiltration des Knochenmarks führt unter anderem zur Verdrängung der hämatopoetischen Stammzellen. Die Überproduktion von IgM kann zu einem Hyperviskositätssyndrom führen. (Buske et al., 2019)

### **Funktion von Proteinkinasen**

Proteinkinasen stellen Enzymklassen dar, die die Phosphorylierung von Proteinen katalysieren und dadurch die Aktivität oder Fähigkeit ihres Substrats verändern und mit anderen Proteinen interagieren. Kinase-Signalwege stellen die häufigste Form reversibler posttranslationaler Modifikationen dar, die viele Zellfunktionen steuern. Eine abnorme Aktivierung von Proteinkinasen führt zu Merkmalen maligner Erkrankungen wie z. B. Veränderungen der Zellproliferation -und motilität, des Zellüberlebens sowie eines Ausweichens der Antitumor-Immunantwort. (Gross et al., 2015, Hanahan und Weinberg, 2011, Pal Singh et al., 2018)

### **Funktion der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)**

Eine solche Kinase ist die Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welche ein Teil der TEC-Familie der Tyrosinproteinkinasen ist (die Tyrosinproteinkinase TEC ist ein Enzym, das beim Menschen durch das TEC-Gen kodiert wird) und eine entscheidende Rolle in der Signalkaskade des B-Zell-Rezeptors spielt. Als zentrale Komponente des B-Zell-Rezeptor-Signalweges ist die BTK an der Reifung, Differenzierung, Proliferation und Überleben von B-Zellen beteiligt. Die Aktivierung der B-Zell-Rezeptor-Signalübertragung ist für das Zellüberleben und die klonale Expansion bei vielen B-Zell-Malignomen entscheidend. Auf Grundlage klinischer Daten zu verschiedenen B-Zell-Malignomen, die sich durch eine B-Zell-Rezeptor-Aktivierung auszeichnen, wurde BTK generell als therapeutisches Zielmolekül validiert. Die Hemmung von BTK hat sich als vielversprechende Strategie zur Behandlung von MW und anderen B-Zell-Lymphomen herausgestellt. (Choe und Ruan, 2016, Pal Singh et al., 2018, Rickert, 2013, Seiler und Dreyling, 2017, Yang et al., 2013)

### **Rationale für die Entwicklung eines BTK-Inhibitors der zweiten Generation**

Ibrutinib als Einzelsubstanz ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. Ibrutinib in Kombination mit Rituximab ist auch zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW. Unerwünschte Ereignisse bei der gegenwärtigen Behandlung mit Ibrutinib, insbesondere kardiotoxische Nebenwirkungen wie Vorhofflimmern und Hypertonie, für welche eine Metaanalyse von 8 randomisierten kontrollierten Studien einen Zusammenhang zu der Ibrutinib-Therapie zeigte, können diese einschränken (Caldeira et al., 2019, Dickerson et al., 2019, Palomba, 2016). Die Häufigkeit des Behandlungsabbruchs mit Ibrutinib bei MW ist hoch und unterstreicht die Bedeutung der Aufrechterhaltung der Therapie (Gustine et al., 2018). Es wird angenommen, dass die Hemmung von Off-Target-Kinasen wie EGFR, TEC, Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (ITK) und weitere Kinasen (Li et al., 2015, Tam et al., 2015) für einen Großteil des



Toxizitätsprofils von Ibrutinib verantwortlich ist, darunter Diarrhoe, Blutungen (Kamel et al., 2015, Levade et al., 2014) und Vorhofflimmern (Tang et al., 2018).

Ibrutinib-assoziierte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln mit dem CYP3A (CYP3A4 ist ein Isoenzym aus dem Cytochrom P450-System) -vermittelten Metabolismus können bei Patienten mit B-Zell-Malignität eine Herausforderung darstellen, da diese Patienten aufgrund der zugrundeliegenden krankheitsbedingten Immundysfunktion und der therapiebedingten Immunsuppression einem Risiko für systemische Infektionen ausgesetzt sind. Die prophylaktische oder therapeutische Anwendung von Azol-Antimykotika, bei denen es sich um mäßig bis starke Inhibitoren von CYP3A handelt, die die Expositionswerte von Ibrutinib signifikant erhöhen, ist in diesen Bevölkerungsgruppen weit verbreitet (European Medicines Agency (EMA), 2021b). Diese Arzneimittelwechselwirkung könnte zu einer suboptimalen Wirksamkeit aufgrund einer Unterbrechung der Ibrutinib-Behandlung oder zu potenziellen Sicherheitsbedenken aufgrund der beträchtlichen Zunahme der Ibrutinib-Exposition führen.

Des Weiteren wurde in der zulassungsrelevanten Studie von Ibrutinib berichtet, dass die Ansprechraten bei Patienten mit dem Genotyp MYD88<sup>L265P</sup> CXCR4-Wildtyp am höchsten waren, gefolgt von MYD88<sup>L265P</sup> CXCR4-WHIM und MYD88-Wildtyp CXCR4-Wildtyp. Verbesserungen der Ansprechraten traten in allen drei genomischen Untergruppen bei längerer Therapie (> 6 Zyklen) auf, waren jedoch bei Patienten mit MYD88<sup>L265P</sup> CXCR4-WHIM-Mutationen ausgeprägter. Die Verbesserungen waren bei Patienten mit MYD88-Wildtyp CXCR4-Wildtyp am wenigsten ausgeprägt. Somit beeinflusst der Mutationsstatus der MDY88- und CXCR4-Gene das Ansprechen auf Ibrutinib (Treon et al., 2015). In der Publikation von Treon et al. (2021) wird beschrieben, dass die Patienten mit einem MYD88-Wildtyp nicht auf die Therapie mit Ibrutinib ansprechen. Die VGPR und die „partial response“ Rate liegen mit Ibrutinib für diese Patienten bei 0 % (Treon et al., 2021).

Für Patienten mit MYD88-Wildtyp-Mutationen, die somit schlechtere Prognosen mit niedrigeren Ansprechraten haben, gibt es noch einen Bedarf an einem hochwirksamen und selektiven BTK-Inhibitor, der die BTK-Hemmung aufrechterhalten und Off-Target-Effekte reduzieren kann.

Insgesamt legen die obigen Ausführungen nahe, dass nach wie vor Bedarf an BTK-Inhibitoren mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften und größerer Selektivität besteht, mit einem im Vergleich zu Ibrutinib überlegenen Sicherheitsprofil.

### **Die Inhibition der BTK durch Zanubrutinib**

Zanubrutinib (BRUKINSA®) ist ein neuartiger, oral verfügbarer, niedermolekularer BTK-Inhibitor, der zweiten Generation mit der Molekülformel C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> und einem Molekulargewicht von 471,55 Dalton, dessen chemische Struktur in Abbildung 2-1 dargestellt ist.

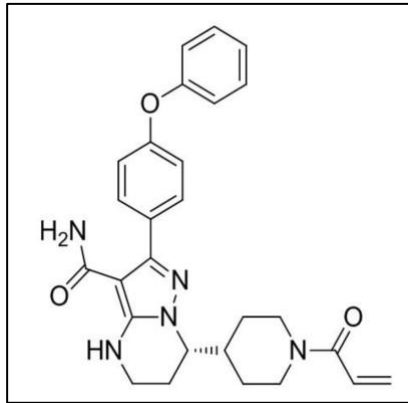


Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Zanubrutinib; Quelle: Honigberg et al. (2010).

Zanubrutinib bildet eine irreversible kovalente Bindung an Cys481 innerhalb der Adenosintriphosphat-Bindungstasche des BTK-Proteins (European Medicines Agency (EMA), 2021a). Zanubrutinib ist hinsichtlich der BTK-Inhibition selektiver als der zugelassene BTK-Inhibitor der ersten Generation, Ibrutinib, wobei die Kinase-Inhibition außerhalb des Zielbereichs weniger stark ausgeprägt ist. Es ist mindestens zehnmal schwächer als Ibrutinib bei der Hemmung der Rituximab-induzierten antigenabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität, wodurch das Potential für einen Antagonismus mit Rituximab, das präklinisch mit anderen weniger selektiven BTK-Inhibitoren beobachtet wurde, aufgehoben wird.

Zanubrutinib weist im Vergleich zu Ibrutinib günstigere pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften auf. Im Gegensatz zu Ibrutinib, das eine geringe Bioverfügbarkeit von nur 3,9 % aufweist (de Vries et al., 2016), kann Zanubrutinib eine höhere Plasma-Exposition erreichen, und bei der empfohlenen Dosis (320 mg Gesamtdosis täglich) ist die freie Arzneimittel Exposition von Zanubrutinib bei Patienten mit B-Zell-Malignität 6- bis 8-fach höher als die von Ibrutinib (Tam et al., 2019).

Darüber hinaus weist Zanubrutinib vorteilhafte Eigenschaften hinsichtlich der Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf. So kann Zanubrutinib sowohl mit starken und moderaten CYP3A-Inhibitoren (z. B. Antimykotika) in einer reduzierten Dosis als auch mit Protonenpumpeninhibitoren und säurereduzierenden Mitteln sowie mit antithrombotischen Mitteln verabreicht werden.

Toxizitäten durch Off-target Effekte sind der häufigste Grund für Therapieabbrüche. Die konstante und hoch selektive BTK Inhibition durch Zanubrutinib in Blut und Gewebe führt zu einem günstigen Toxizitätsprofil (Guo et al., 2019). Zanubrutinib zeigt im Vergleich zu Ibrutinib weniger Off-Target-Aktivität gegen den Rezeptor des epithelialen Wachstumsfaktors, die Janus-Kinase 3, die im Leberzellkarzinom exprimierte Tyrosinkinase, die Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase und weitere Kinasen (Li et al., 2015, Tam et al., 2020, Trotman et al., 2020). Insbesondere die höhere Selektivität auf EGFR (Tabelle 2-3) erklärt wahrscheinlich die niedrigeren Raten an unterschiedlichen unerwünschten Ereignissen (siehe auch Modul 4) (Tam et al., 2019, Tam et al., 2020, Trotman et al., 2020).

Tabelle 2-3: Zanubrutinib Kinase Selektivität

Target	Assay	Ibrutinib IC <sub>50</sub> nM	Zanubrutinib IC <sub>50</sub> nM	Ratio (Zanubrutinib: Ibrutinib)
BTK	BTK-pY223 cellular assay	3,5	1,8	0,5
	Rec-1 proliferation	0,34	0,36	1,1
	BTK occupation cellular assay	2,3	2,2	1,0
	BTK biochemical assay	0,20	0,22	1,1
EGFR	p-EGFR HTRF cellular assay	101	606	6,0
	A431 proliferation	323	3.210	9,9
ITK	ITK occupancy cellular assay	189	3.265	17
	p-PLC <sub>γ1</sub> cellular assay	77	3.433	45
	IL-2 production cellular assay	260	2.536	9,8
	ITK biochemical assay	0,9	30	33
JAK3	JAK3 biochemical assay	3,9	200	51
HER2	HER2 biochemical assay	9,4	661	70
TEC	TEC biochemical assay	0,8	1,9	2,4

Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IC<sub>50</sub>: half-maximal inhibitor concentration; ITK: IL2-inducible T-cell kinase; JAK3: Januskinase; TEC: Tyrosin-Protein-Kinase Tec.  
Quellen: Guo et al. (2019), Tam et al. (2019).

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Zanubrutinib ein BTK-Inhibitor mit signifikant höherer BTK-Selektivität und systemischer Exposition im Vergleich zu Ibrutinib ist und eine vollständige und anhaltende BTK-Inhibition sowohl in zirkulierenden als auch in Knotenlymphozyten bietet.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
BRUKINSA <sup>®</sup> ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström indiziert, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie von Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	nein	22.11.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation für BRUKINSA<sup>®</sup> entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2021a). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der Europäischen Kommission entnommen (Europäische Kommission, 2021).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Für Abschnitt 2.1:**

Die administrativen Angaben zum Wirkstoff Zanubrutinib (Abschnitt 2.1.1) stammen aus der deutschen Fachinformation von BRUKINSA<sup>®</sup> (Stand: November 2021) und aus den Zulassungsunterlagen von BeiGene.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 2.1.2) wurden aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen von BeiGene und aus publizierter Fachliteratur entnommen.

#### **Für Abschnitt 2.2:**

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für BRUKINSA<sup>®</sup> entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2021a). Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der Europäischen Kommission entnommen (Europäische Kommission, 2021).

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. BUSKE, C., HEIM, D., HEROLD M, STABER, P. & DREYLING, M. 2019. Morbus Waldenström (Lymphoplasmozytisches Lymphom). Onkopedia Leitlinien.
2. CALDEIRA, D., ALVES, D., COSTA, J., FERREIRA, J. J. & PINTO, F. J. 2019. Ibrutinib increases the risk of hypertension and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 14, e0211228.
3. CHOE, H. & RUAN, J. 2016. Next generation of targeted molecules for non-Hodgkin lymphomas: small-molecule inhibitors of intracellular targets and signaling pathways. *Oncology*, 30, 847-858.
4. DE VRIES, R., SMIT, J. W., HELLEMANS, P., JIAO, J., MURPHY, J., SKEE, D., SNOEYS, J., SUKBUNTHONG, J., VLIEGEN, M., DE ZWART, L., MANNAERT, E. & DE JONG, J. 2016. Stable isotope-labelled intravenous microdose for absolute bioavailability and effect of grapefruit juice on ibrutinib in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol*, 81, 235-245.
5. DICKERSON, T., WICZER, T., WALLER, A., PHILIPPON, J., PORTER, K., HADDAD, D., GUHA, A., ROGERS, K. A., BHAT, S., BYRD, J. C., WOYACH, J. A., AWAN, F. &

- ADDISON, D. 2019. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood*, 134, 1919-1928.
6. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2021. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.11.2021 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Brukinsa - Zanubrutinib" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*, [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/dec\\_153453\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/dec_153453_de.pdf) [Accessed 06.12.2021].
  7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021a. *Brukinsa (Zanubrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: November 2021)* [Online]. Available: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/anx\\_153453\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211122153453/anx_153453_de.pdf) [Accessed 06.12.2021].
  8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2021b. *Imbruvica (Ibrutinib): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-IIIb (deutschsprachige Version, 2021) (last updated: 28.01.2021)* [Online]. Available: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf) [Accessed 30.06.2021].
  9. GROSS, S., RAHAL, R., STRANSKY, N., LENGAUER, C. & HOEFLICH, K. P. 2015. Targeting cancer with kinase inhibitors. *J Clin Invest*, 125, 1780-1789.
  10. GUO, Y., LIU, Y., HU, N., YU, D., ZHOU, C., SHI, G., ZHANG, B., WEI, M., LIU, J., LUO, L., TANG, Z., SONG, H., GUO, Y., LIU, X., SU, D., ZHANG, S., SONG, X., ZHOU, X., HONG, Y., CHEN, S., CHENG, Z., YOUNG, S., WEI, Q., WANG, H., WANG, Q., LV, L., WANG, F., XU, H., SUN, H., XING, H., LI, N., ZHANG, W., WANG, Z., LIU, G., SUN, Z., ZHOU, D., LI, W., LIU, L., WANG, L. & WANG, Z. 2019. Discovery of Zanubrutinib (BGB-3111), a novel, potent, and selective covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *J Med Chem*, 62, 7923-7940.
  11. GUSTINE, J. N., MEID, K., DUBEAU, T., SEVERNS, P., HUNTER, Z. R., GUANG, Y., XU, L., TREON, S. P. & CASTILLO, J. J. 2018. Ibrutinib discontinuation in Waldenstrom macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am J Hematol*, 93, 511-517.
  12. HANAHAN, D. & WEINBERG, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144, 646-674.
  13. HONIGBERG, L. A., SMITH, A. M., SIRISAWAD, M., VERNER, E., LOURY, D., CHANG, B., LI, S., PAN, Z., THAMM, D. H., MILLER, R. A. & BUGGY, J. J. 2010. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 13075-13080.
  14. HUNTER, Z. R., XU, L., YANG, G., ZHOU, Y., LIU, X., CAO, Y., MANNING, R. J., TRIPSAS, C., PATTERSON, C. J., SHEEHY, P. & TREON, S. P. 2014. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*, 123, 1637-1646.
  15. KAMEL, S., HORTON, L., YSEBAERT, L., LEVADE, M., BURBURY, K., TAN, S., COLE-SINCLAIR, M., REYNOLDS, J., FILSHIE, R., SCHISCHKA, S., KHOT, A., SANDHU, S., KEATING, M. J., NANDURKAR, H. & TAM, C. S. 2015. Ibrutinib inhibits collagen-mediated but not ADP-mediated platelet aggregation. *Leukemia*, 29, 783-787.
  16. KLAPPER, W. & KREIPE, H. 2015. [Diagnostic molecular pathology of lymphatic and myeloid neoplasms]. *Pathologe*, 36, 164-170.
  17. LEVADE, M., DAVID, E., GARCIA, C., LAURENT, P. A., CADOT, S., MICHALLET, A. S., BORDET, J. C., TAM, C., SIE, P., YSEBAERT, L. & PAYRASTRE, B. 2014.

- Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*, 124, 3991-3995.
18. LI, N., SUN, Z., LIU, Y., GUO, M., ZHANG, Y., ZHOU, D., ZHANG, B., SU, D., ZHANG, S. & HAN, J. 2015. BGB-3111 is a novel and highly selective Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. *AACR 106th Annual Meeting 2015*, 75.
  19. PAL SINGH, S., DAMMEIJER, F. & HENDRIKS, R. W. 2018. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*, 17, 1-23.
  20. PALOMBA, M. L. 2016. Learning from Waldenstrom Macroglobulinemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 29, 135.
  21. POULAIN, S., ROUMIER, C., DECAMBRON, A., RENNEVILLE, A., HERBAUX, C., BERTRAND, E., TRICOT, S., DAUDIGNON, A., GALIEGUE-ZOITINA, S., SOENEN, V., THEISEN, O., GRARDEL, N., NIBOUREL, O., ROCHE-LESTIENNE, C., QUESNEL, B., DUTHILLEUL, P., PREUDHOMME, C. & LELEU, X. 2013. MYD88 L265P mutation in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 121, 4504-4511.
  22. RICKERT, R. C. 2013. New insights into pre-BCR and BCR signalling with relevance to B cell malignancies. *Nat Rev Immunol*, 13, 578-591.
  23. SEILER, T. & DREYLING, M. 2017. Bruton's tyrosine kinase inhibitors in B-cell lymphoma: current experience and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*, 26, 909-915.
  24. TAM, C., GRIGG, A. P., OPAT, S., KU, M., GILBERTSON, M., ANDERSON, M. A., SEYMOUR, J. F., RITCHIE, D. S., DICORLETO, C. & DIMOVSKI, B. 2015. The BTK inhibitor, Bgb-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first-in-human trial. *Blood*, 126, 832.
  25. TAM, C. S., OPAT, S., D'SA, S., JURCZAK, W., LEE, H. P., CULL, G., OWEN, R. G., MARLTON, P., WAHLIN, B. E., SANZ, R. G., MCCARTHY, H., MULLIGAN, S., TEDESCHI, A., CASTILLO, J. J., CZYZ, J., FERNANDEZ DE LARREA, C., BELADA, D., LIBBY, E., MATOUS, J. V., MOTTA, M., SIDDIQI, T., TANI, M., TRNENY, M., MINNEMA, M. C., BUSKE, C., LEBLOND, V., TROTMAN, J., CHAN, W. Y., SCHNEIDER, J., RO, S., COHEN, A., HUANG, J. & DIMOPOULOS, M. 2020. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*, 136, 2038-2050.
  26. TAM, C. S., TROTMAN, J., OPAT, S., BURGER, J. A., CULL, G., GOTTLIEB, D., HARRUP, R., JOHNSTON, P. B., MARLTON, P., MUNOZ, J., SEYMOUR, J. F., SIMPSON, D., TEDESCHI, A., ELSTROM, R., YU, Y., TANG, Z., HAN, L., HUANG, J., NOVOTNY, W., WANG, L. & ROBERTS, A. W. 2019. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*, 134, 851-859.
  27. TANG, C. P. S., MCMULLEN, J. & TAM, C. 2018. Cardiac side effects of bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitors. *Leuk Lymphoma*, 59, 1554-1564.
  28. TREON, S. P., CAO, Y., XU, L., YANG, G., LIU, X. & HUNTER, Z. R. 2014. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 123, 2791-2796.
  29. TREON, S. P., MEID, K., GUSTINE, J., YANG, G., XU, L., LIU, X., PATTERSON, C. J., HUNTER, Z. R., BRANAGAN, A. R. & LAUBACH, J. P. 2021. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*, 39, 565-575.
  30. TREON, S. P., TRIPSAS, C. K., MEID, K., WARREN, D., VARMA, G., GREEN, R., ARGYROPOULOS, K. V., YANG, G., CAO, Y., XU, L., PATTERSON, C. J., RODIG,

- S., ZEHNDER, J. L., ASTER, J. C., HARRIS, N. L., KANAN, S., GHOBRIAL, I., CASTILLO, J. J., LAUBACH, J. P., HUNTER, Z. R., SALMAN, Z., LI, J., CHENG, M., CLOW, F., GRAEF, T., PALOMBA, M. L. & ADVANI, R. H. 2015. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 372, 1430-1440.
31. TREON, S. P., XU, L., YANG, G., ZHOU, Y., LIU, X., CAO, Y., SHEEHY, P., MANNING, R. J., PATTERSON, C. J., TRIPSAS, C., ARCAINI, L., PINKUS, G. S., RODIG, S. J., SOHANI, A. R., HARRIS, N. L., LARAMIE, J. M., SKIFTER, D. A., LINCOLN, S. E. & HUNTER, Z. R. 2012. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 367, 826-833.
32. TROTMAN, J., OPAT, S., GOTTLIEB, D., SIMPSON, D., MARLTON, P., CULL, G., MUNOZ, J., TEDESCHI, A., ROBERTS, A. W., SEYMOUR, J. F., ATWAL, S. K., YU, Y., NOVOTNY, W., HOLMGREN, E., TAN, Z., HILGER, J. D., HUANG, J. & TAM, C. S. 2020. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*, 136, 2027-2037.
33. YANG, G., ZHOU, Y., LIU, X., XU, L., CAO, Y., MANNING, R. J., PATTERSON, C. J., BUHRLAGE, S. J., GRAY, N., TAI, Y. T., ANDERSON, K. C., HUNTER, Z. R. & TREON, S. P. 2013. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 122, 1222-1232.