

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pirtobrutinib (Jaypirca®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des BCR/BTK-abhängigen Signalwegs	7
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Serin/Threonin Kinase 1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor)
BTK(i)	Bruton-Tyrosinkinase (-Inhibitor)
CD	Cluster of Differentiation
EMA	European Medicines Agency
Ig	Immunglobulin
LYN	Proto-Oncogene Src Family Tyrosine Kinase
MCL	Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma)
mIg	Membranständiges Immunglobulin
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase
PIP3	Phosphatidylinositol-trisphosphat
PZN	Pharmazentralnummer
SYK	Spleen Tyrosin Kinase
TEC	Tyrosinproteinkinase

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.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

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

Wirkstoff:	Pirtobrutinib
Handelsname:	Jaypirca®
ATC-Code:	L01EL05

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18468577	EU/1/23/1738/006	100 mg	56 Filmtabletten

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.

Pirtobrutinib ist ein niedermolekularer, hochselektiver und nicht-kovalenter (reversibler) Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK).

BCR/BTK-abhängiger Signalweg

Die BTK ist ein Mitglied der Tyrosinproteinkinase (TEC)-Familie von Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen und stellt eine Schlüsselkomponente des B-Zell-Rezeptor (B-Cell Receptor, BCR)-Signalkomplexes dar. Hier spielt sie eine wichtige Rolle für Proliferation, Überleben und Differenzierung von B-Zellen. Die BTK-Expression ist auf gewisse Untergruppen von B-Zellen und myeloischen Zellen begrenzt, sowie auf die entsprechenden Neoplasien einschließlich der chronischen lymphatischen Leukämie, dem Marginalzonen-Lymphom, der Waldenström-Makroglobulinämie und dem Mantelzelllymphom (1).

Der BCR besteht aus membranständigen Immunglobulin-Molekülen (mIg) und assoziierten Ig α /Ig β (Cluster of Differentiation [CD]79a/CD79b)-Heterodimeren (α/β). Eine Antigenbindung an die mIg-Untereinheiten führt zur Aggregation des BCR, wobei die α/β -Untereinheiten die Signale in das Zellinnere weiterleiten: In der Folge werden verschiedene Kinasen der Src-Familie sowie die Tyrosinkinasen Syk (Spleen Tyrosin Kinase) und BTK aktiviert. Es setzt sich eine komplexe Signalplattform zusammen, bestehend aus den zuvor genannten Tyrosinkinasen, Adaptorproteinen wie CD19 und weiteren Enzymen einschließlich Phosphatidylinositol-spezifische Phospholipase $\text{C}\gamma 2$ und Phosphatidylinositol-3-Kinase. Ausgehend von der Signalplattform können mehrere Signalkaskaden aktiviert werden, an denen Botenmoleküle, Kinasen, GTPasen und Transkriptionsfaktoren beteiligt sind. Die Signalkaskaden kontrollieren schließlich den Zellstoffwechsel, die Genexpression und die Organisation des Zytoskeletts (siehe auch Abbildung 2-1).

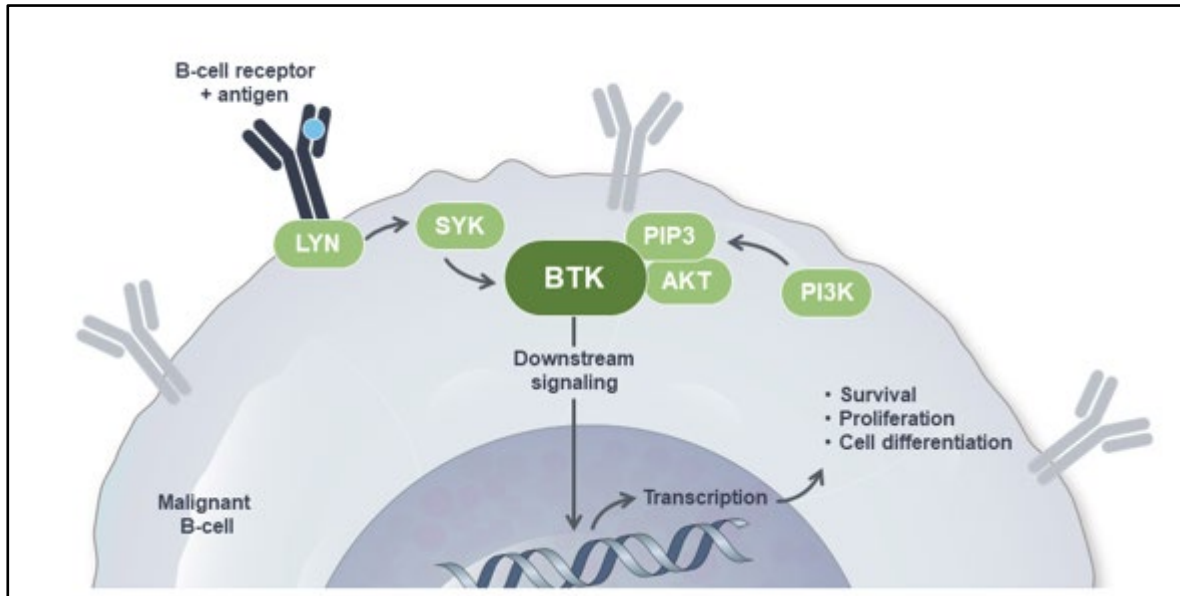


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des BCR/BTK-abhängigen Signalwegs

AKT: Serin/Threonin Kinase 1; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; LYN: Proto-Oncogene Src Family Tyrosine Kinase; PI3K: Phosphatidylinositol-3-Kinase; PIP3: Phosphatidylinositol-trisphosphat; SYK: Spleen Tyrosine Kinase

Quelle: Eigene Darstellung angelehnt an (2)

Die hohe Komplexität der BCR-vermittelten Signaltransduktion erlaubt die Steuerung einer Vielzahl von Prozessen mit teils sehr unterschiedlichen Folgen, wie die Einleitung einer Apoptose, die Proliferation oder Differenzierung der Zellen in Antikörper-produzierende Zellen oder B-Gedächtniszellen. Der Reifungszustand der Zelle, die Art des an den BCR bindenden Antigens, das Ausmaß und die Dauer der BCR-Signalübertragung sowie Signale von anderen Rezeptoren bestimmen dabei das individuelle Resultat der BCR-vermittelten Signaltransduktion (3).

Pharmakologie von Pirtobrutinib

Pirtobrutinib ist ein oral verfügbarer, hochselektiver, Adenosintriphosphat (ATP)-kompetitiver und nicht-kovalenter (reversibler) Inhibitor der BTK (4).

Die erforderliche inhibitorische Konzentration von Pirtobrutinib liegt im nanomolaren Bereich. Mit der empfohlenen, einmal täglichen Dosierung von Pirtobrutinib wird selbst im Talspiegel eine über 90%ige, anhaltende Inhibition der BTK erreicht, unabhängig von der zellulären BTK-Umsatzrate. Pirtobrutinib inhibiert hierbei sowohl den BTK-Wildtyp als auch die BTK-C481S Mutante, wobei letztere eine wichtige Rolle bei der Resistenzentwicklung gegenüber den kovalent-bindenden BTK-Inhibitoren (BTKi) spielt (5, 6). Pirtobrutinib interagiert nicht direkt mit C481, sondern mit anderen Aminosäureresten in der Nähe der ATP-Bindungs tasche der BTK. Vermutlich stabilisiert Pirtobrutinib eine geschlossene und inaktive Konformation der BTK (7).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Im Gegensatz zu Pirtobrutinib bilden die BTKi Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib eine kovalente Bindung mit dem C482-Rest aus. Die C481S-Substitution verhindert die irreversible Bindung und führt in der Folge zu einem Verlust des Ansprechens (8, 9).

Pirtobrutinib zeichnet sich durch hohe Selektivität aus. Im Vergleich zu 370 untersuchten anderen Kinasen weist Pirtobrutinib eine über 300-fach höhere Selektivität für die BTK auf (10).

In nicht-klinischen Studien hemmte Pirtobrutinib die BTK-vermittelte CD69-Expression von B-Zellen und die Proliferation bösartiger B-Zellen. Pirtobrutinib zeigte eine dosisabhängige Hemmung des Tumorwachstums und bewirkte eine Rückbildung des Tumors in BTK-Wildtyp- und BTK-C481S-Maus-Xenograft-Modellen (4).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jaypirca als Monotherapie ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mit einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor behandelt wurden.	nein	30.10.2023	A
MCL: Mantelzelllymphom (Mantle Cell Lymphoma); BTK: Bruton-Tyrosinkinase a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zur Indikation wurden den Fachinformation von Pirtobrutinib (Stand Oktober 2024) entnommen.

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 2-4 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 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Pirtobrutinib (Stand Oktober 2024) entnommen.

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.

Zur Darstellung des Wirkmechanismus von Pirtobrutinib im Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen, die Investigator's Brochure sowie die Fachinformation von Pirtobrutinib herangezogen.

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. Jensen JL, Mato AR, Pena C, Roeker LE, Coombs CC. The potential of pirtobrutinib in multiple B-cell malignancies. *Ther Adv Hematol.* 2022;13:1-10.
2. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer.* 2018;17(1):57.
3. Young RM, Phelan JD, Wilson WH, Staudt LM. Pathogenic B-cell receptor signaling in lymphoid malignancies: New insights to improve treatment. *Immunol Rev.* 2019;291(1):190-213.
4. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Jaypirca® (Pirtobrutinib). Stand der Information: Oktober 2024.
5. Naeem A, Utro F, Wang Q, Cha J, Vihinen M, Martindale SP, et al. Pirtobrutinib Targets BTK C481S in Ibrutinib-Resistant CLL but Second-Site BTK Mutations Lead to Resistance. *Blood Advances.* 2022;bloodadvances.2022008447.
6. Aslan B, Kismali G, Iles LR, Manyam GC, Ayres ML, Chen LS, et al. Pirtobrutinib inhibits wild-type and mutant Bruton's tyrosine kinase-mediated signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2022;12(5):80.
7. Gomez EB, Ebata K, Randeria HS, Rosendahl MS, Cedervall EP, Morales TH, et al. Pirtobrutinib preclinical characterization: a highly selective, non-covalent (reversible) BTK inhibitor. *Blood.* 2022;16:16.
8. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42.
9. Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, Lehman A, Blachly JS, Lozanski A, et al. BTK(C481S)-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2017;35(13):1437-43.
10. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet.* 2021;397(10277):892-901.