

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ibrutinib (IMBRUVICA®)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 18.01.2023

# 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>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor.....	8
Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ag	Antigen
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCL2	B-Zell-Lymphom-2
BCR	B-Zell-Rezeptor
BR	Bendamustin und Rituximab
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	Circa
CAS	<i>Chemical Abstracts Service</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CD79	<i>Cluster of Differentiation 79</i>
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CXCL12	CXC-Motiv-Chemokin 12
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
Cys	Cystein
DAG	Diacylglycerin
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
ERK	<i>Extracellular-signal Regulated Kinases</i>
et al.	<i>Et alii</i> (und andere)
EU	Europäische Union
FL	Follikuläres Lymphom
g	Gramm
Ig	Immunglobulin
IKK	<i>Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase</i>
inkl.	Inklusive
InsP <sub>3</sub>	Inositoltrisphosphat
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCL	Mantelzell-Lymphom

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MW	Morbus Waldenström
Nf-κB	<i>Nuclear-factor-Kappa-B</i>
nM	Nanomol
P	Phosphat
PIP <sub>2</sub>	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PKCβ	Proteinkinase C β
PLCγ2 gamma	Phospholipase Cγ2
PZN	Pharmazentralnummer
SDF-1	<i>Stromal Cell-Derived Factor 1</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
sog.	Sogenannt
u. a.	Unter anderem
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
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>	Ibrutinib
<b>Handelsname:</b>	IMBRUVICA®
<b>ATC-Code:</b>	L01EL01

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
14332875	EU/1/14/945/007	140 mg	28 Stück (N1)
14332881	EU/1/14/945/009	280 mg	28 Stück (N1)
14332898	EU/1/14/945/011	420 mg	28 Stück (N1)
14332912	EU/1/14/945/012	560 mg	28 Stück (N1)

### 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.*

B-Lymphozyten gehören zu den weißen Blutkörperchen, den sog. Leukozyten. Sie sind als einzige Zellen in der Lage Antikörper zu bilden und stellen gemeinsam mit den T-Lymphozyten den entscheidenden Bestandteil des adaptiven Immunsystems dar. Während die T-Lymphozyten an der zellvermittelten Immunantwort beteiligt sind, sind die B-Zellen aufgrund ihrer Bildung von Antikörpern für die humorale Immunantwort zuständig. Wenn B-Zellen durch körperfremde Antigene aktiviert werden, können sie sich zu Antikörperproduzierenden Plasmazellen oder zu Gedächtniszellen differenzieren.

Die Entwicklung der B-Zellen findet beim Menschen in der fetalen Leber und im Knochenmark statt. Die Signale, die für diese Entwicklung erforderlich sind, gehen von den Stromazellen aus. Als Stroma bezeichnet man das Binde- und Stützgewebe eines Organs, das sich aus Stromazellen sowie extrazellulären Matrixbestandteilen, die von diesen Zellen produziert werden, zusammensetzt. Stromazellen stellen eine heterogene Gruppe von Zellen des Bindegewebes mesenchymaler Herkunft dar, die u. a. Fibroblasten, retikuläre Stromazellen, Endothelzellen sowie gewebspezifische Bindegewebszellen umfassen.

B-Lymphozyten exprimieren auf ihrer Zelloberfläche eine Vielzahl verschiedener Proteinstrukturen, die unterschiedliche Funktionalitäten erfüllen. Eine dieser Strukturen ist der B-Zell-Rezeptor (BCR), der den Ausgangspunkt für den BCR-Signalweg darstellt.

Bei der B-Zell-Entwicklung ist die Bildung eines funktionierenden BCR (die membrangebundene Form des Antikörpers) von entscheidender Bedeutung. Nur mit diesem Antigenrezeptor sind die reifen B-Zellen später in der Lage fremde Antigene zu erkennen und diese durch die Bildung von entsprechenden Antikörpern zu eliminieren.

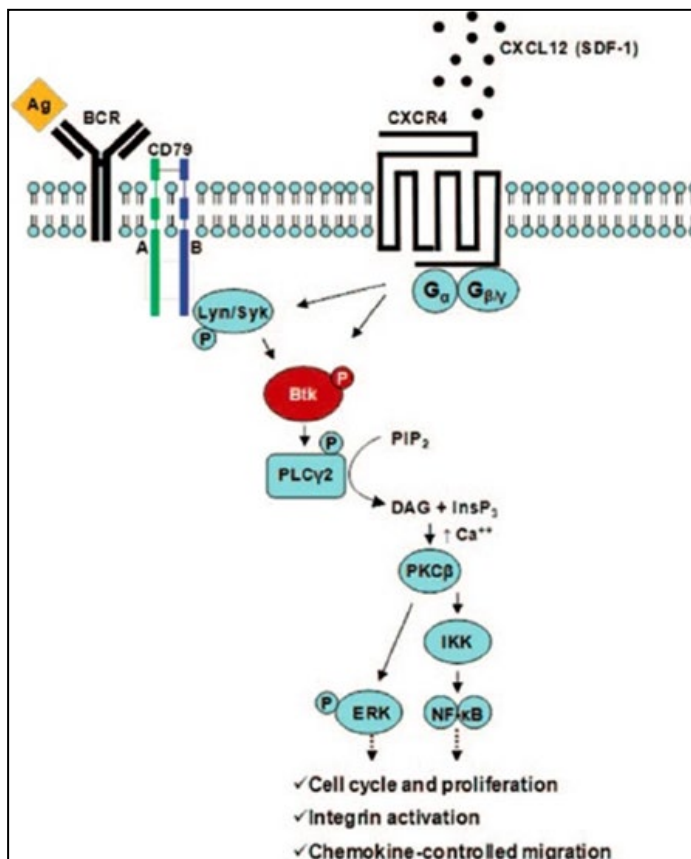
Die Antigenpezifität des Rezeptors wird durch die Verknüpfung bestimmter Gensegmente vermittelt, die als V-, D- und J-Segmente bezeichnet werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von der sog. V(D)J-Rekombination. Hierbei handelt es sich um einen genetischen Umlagerungsprozess der V-, D- und J-Segmente, durch welchen der Antigenbindende Teil des B-Zell-Rezeptors definiert wird. Der gesamte Rezeptor besteht aus zwei identischen leichten sowie zwei identischen schweren Proteinketten, deren Verknüpfung über Disulfidbrücken erfolgt (Immunglobulin M).

Dem transmembranös angeordneten Immunglobulin (IgM) sind non-kovalent zwei heterodimere Eiweißmoleküle (CD79a(Ig $\alpha$ )/CD79b(Ig $\beta$ )) zugeordnet. Der BCR kann durch ein Antigen stimuliert werden. Darüber hinaus ist auch eine Antigen- bzw. Liganden-unabhängige Stimulierung möglich.



Verbindet sich ein Antigen mit dem membrangebundenen Immunglobulin (BCR) wird durch Phosphorylierung/Aktivierung beigeordneter Kinasen (Lyn und Syk) ein Signal generiert, das innerhalb des Signalweges über nachgeordnete Protein-Kinasen, wie u. a. der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), verstärkt und in Richtung des Zellkernes weitergeleitet wird. Durch Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, hauptsächlich des Nuclear-factor-Kappa-B (Nf- $\kappa$ B), kommt es zur Inhibierung des programmierten Zelltodes, der sog. Apoptose (1). Des Weiteren werden Zellvermehrung, Differenzierung und Migration der B-Zellen reguliert, welche unabdingbar für die Funktion und das Überleben von normalen und malignen B-Zellen sind.

Der BCR-Signalweg ist an der Pathogenese verschiedener B-Zell-Malignome, wie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), dem Mantelzell-Lymphom (MCL), dem folliculären Lymphom (FL), sowie dem Morbus Waldenström (MW) beteiligt (2, 3).



Quelle: (2)

Abbildung 1: Darstellung des B-Zell-Rezeptorsignalweges und Aktivierung von BTK nach Antigen-Bindung an den B-Zell-Rezeptor

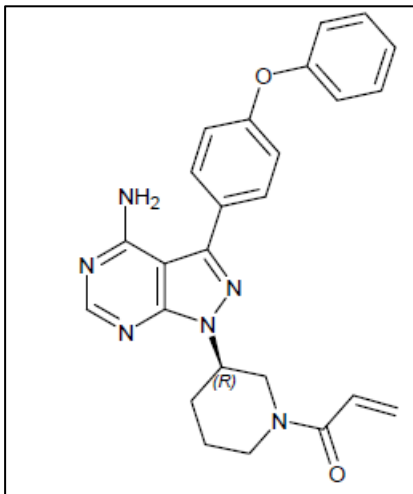
Die BTK ist eine Tec-Kinase und stellt ein Schlüsselenzym des B-Zell-Rezeptor-Signalweges dar. Die BTK wird neben B-Zellen auch in hämatopoetischen Stammzellen, multipotenten Progenitoren und verschiedenen anderen hämatopoetischen Zellen, einschließlich erythroiden und megakaryozytischen Zellen, exprimiert.

Ferner ist die BTK für die B-Zell-Entwicklung von essenzieller Bedeutung. Dies lässt sich anhand der X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie bestätigen. Durch einen vererbten funktionellen Defekt der BTK fehlen den betroffenen, meist männlichen Individuen, funktionsfähige B-Zellen, die für eine Immunantwort zuständig sind (4). Dies führt, während der ersten beiden Lebensjahre und sobald der Schutz durch mütterliche Immunglobuline rückläufig ist zu einem erniedrigten Immunglobulinspiegel und hiermit zu einem erhöhten Risiko opportunistischer Infektionen (5).

### Die Inhibition der BTK durch Ibrutinib

Ibrutinib (IMBRUVICA®) ist ein oral verfügbarer selektiver Inhibitor der BTK. Chemisch handelt es sich um einen *Small Molecule*-Tyrosinkinase-Inhibitor, der ein Molekulargewicht von 440,50 g/mol aufweist. Die chemische Bezeichnung lautet 1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]-2-propen-1-eins und ist der CAS Register Nummer 936563-96-1 zugeordnet. Ibrutinib bindet kovalent und irreversibel an einen Cystinrest (Cys-481) und inhibiert die enzymatische Aktivität der BTK bereits bei einer Konzentration von 0,5 nM zu 50% (6, 7).

Die BTK ist ein für die Vermittlung des B-Zell-Rezeptor-Signals essenzielles intrazelluläres Protein.



Quelle: (7)

Abbildung 2: Chemische Struktur von Ibrutinib

***Die durch Ibrutinib hervorgerufene Inhibierung der BTK bewirkt die folgenden Mechanismen:***

- B-Zell-Apoptose durch Inhibierung der BCR vermittelten Aktivierung von Nf- $\kappa$ B (8).
- Hemmung der Chemokin-kontrollierten Migration und *Homing* (Rückkehr immun-kompetenter Lymphozyten in Lymphknoten oder Milz) der B-Zellen. Hierdurch wird die Retention der B-Zellen in Lymphknoten und Knochenmark verhindert, sowie auch die Rückkehr der B-Zellen aus der Peripherie über die Blut- oder Lymphbahnen zurück in diese Gewebe (9).
- Hemmung des Integrin-vermittelnden Adhäsionsprozess der B-Zelle in der Mikro-umgebung der B-Zelle. Hierdurch wird ein Ausschwemmen von B-Lymphozyten in das periphere Blut (Lymphozytose) ausgelöst. Durch die Integrine, die als Adhäsions-moleküle fungieren, wird die Zellwanderung reguliert und die Ansammlung von Immunzellen in Tumorverbänden ermöglicht (10).
- Verringerte Expression des MCL-1 Proteins, welches maligne B-Zellen vor der mitochondrialen Apoptose-Einleitung schützen kann (REF). Dadurch Erhöhung der Abhängigkeit der malignen B-Zellen vom anti-apoptotischen Signal des BCL-2 Proteins. Die erhöhte Abhängigkeit vom BCL-2-Protein führte in einem Mausmodell zu erhöhter Wirksamkeit der Kombinationstherapie von BTK-Inhibitor und BCL-2-Inhibitor gegenüber der Nutzung der Einzelsubstanzen (11).

***Antineoplastische Wirkung:***

- Ibrutinib hemmt die Signalwege der B-Zell-Antigen-Rezeptoren und der Chemokin-Rezeptoren auf malignen B-Zellen.
- In vitro zerstört Ibrutinib die Integrin-abhängige B-Zell-Wanderung und -Adhäsion.
- Ibrutinib fördert die Abwanderung von malignen B-Zellen aus dem Gewebe und verhindert, dass diese Zellen sich in anderen Geweben festsetzen, ohne sich in klinisch unerwünschter Weise auf die Spiegel von normalen B-Zellen auszuwirken.
- Ibrutinib erhöht die Abhängigkeit maligner B-Zellen vom anti-apoptotischen Signal des BCL-2 Proteins. Dadurch kann es zu einer effektiveren Apoptose-Einleitung der malignen B-Zelle kommen.

Mittels BTK-Hemmung überwindet Ibrutinib die BCR- und Chemokin-gesteuerte Retention von malignen B-Zellen in dem für sie günstigen Mikromilieu und kann dadurch die Pathogenese einer Reihe von bösartigen Erkrankungen des B-Zell-Komplexes unterbrechen (12).

## 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 <sup>a</sup>
IMBRUVICA <sup>®</sup> in Kombination mit Venetoclax ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).	Ja	Notification date: 03. August 2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für IMBRUVICA<sup>®</sup> entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency, EMA*) entnommen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL).	23.10.2014
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	07.07.2015
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Rituximab oder Obinutuzumab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL).	<u>Einzelsubstanz:</u> 30.05.2016 <u>Kombination mit Obinutuzumab:</u> 06.08.2019 <u>Kombination mit Rituximab:</u> 02.09.2020
IMBRUVICA® als Einzelsubstanz oder in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (BR) ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit CLL, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben.	<u>Einzelsubstanz:</u> 23.10.2014 <u>Kombination mit BR:</u> 29.08.2016
IMBRUVICA® in Kombination mit Rituximab ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW).	06.08.2019

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 in Tabelle 2-4 gemachten Angaben wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA® sowie den Zulassungsunterlagen 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.*

Ziel der Informationsbeschaffung für dieses Modul war es, publizierte Informationen zu den allgemeinen Angaben für das Arzneimittel und die zugelassenen Anwendungsgebiete zu identifizieren. Die Recherche wurde hierfür auf eine orientierende Suche bei PubMed beschränkt sowie um eine Freihandsuche ergänzt. Die Auswahl erfolgte nach bestverfügbarer Evidenz. Bei unsicherer Datenlage wurden, wenn verfügbar, weitere Quellen zur Validierung herangezogen.

#### **Für Abschnitt 2.1**

Die Informationen wurden dem Fachinformationstext für IMBRUVICA<sup>®</sup> entnommen, da dieser die sichersten Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält.

Die wesentlichen Angaben zum Wirkstoff und Wirkmechanismus wurden Reviews und klinischen Studien sowie der Fachinformation für IMBRUVICA<sup>®</sup> entnommen.

Angaben zur anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation sind auf der Seite des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) (<https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/>) frei zugänglich nachzulesen. Als Suchbegriff wurde der Wirkstoffname verwendet.

#### **Für Abschnitt 2.2**

Die Informationen in diesem Abschnitt wurden der Fachinformation für IMBRUVICA<sup>®</sup> entnommen. Angaben zur Zulassungserteilung wurden der Internetseite der *European Medicines Agency (EMA)* entnommen (12, 13).

## 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. Chavez JC, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. *Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia*. Core Evid. 2013;8:37-45.
2. Burger JA, Buggy JJ. *Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765)*. Leuk Lymphoma. 2013;54(11):2385-91.
3. Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, et al. *A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia*. Blood. 2013;122(7):1222-32.
4. Vetrie D, Vorechovsky I, Sideras P, Holland J, Davies A, Flinter F, et al. *The gene involved in X-linked agammaglobulinaemia is a member of the src family of protein-tyrosine kinases*. Nature. 1993;361(6409):226-33.
5. Conley ME, Dobbs AK, Farmer DM, Kilic S, Paris K, Grigoriadou S, et al. *Primary B cell immunodeficiencies: comparisons and contrasts*. Annu Rev Immunol. 2009;27:199-227.
6. Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. *Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies*. J Clin Oncol. 2013;31(1):88-94.
7. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. *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. 2010;107(29):13075-80.
8. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. *Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765*. Blood. 2011;117(23):6287-96.
9. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. *The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo*. Blood. 2012;119(5):1182-9.
10. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, Eldering E, Chang BY, Buggy JJ, et al. *The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia*. Blood. 2012;119(11):2590-4.
11. Deng J, Isik E, Fernandes SM, Brown JR, Letai A, Davids MS. *Bruton's tyrosine kinase inhibition increases BCL-2 dependence and enhances sensitivity to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia*. Leukemia. 2017;31(10):2075-84.
12. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg/-280 mg/-420 mg/-560 mg*. Stand: Dezember 2022. 2022.
13. European Medicines Agency (EMA). *Assessment Report Imbruvica 2022*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/imbruvica>.