

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Remibrutinib (Rhapsido®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	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

	Seite
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	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Selektivität von Remibrutinib im Vergleich zu anderen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren nach (11)	8
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Remibrutinib in der Mastzelle, eigene Darstellung modifiziert nach (20) und (19)	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
csU	chronische spontane Urtikaria
csU ^{aiTI}	Autoimmunität Typ I chronische spontane Urtikaria
csU ^{aiTIIb}	Autoimmunität Typ IIb chronische spontane Urtikaria
d. h.	das heißt
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
mg	Milligramm
PZN	Pharmazentralnummer
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche 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:	Remibrutinib
Handelsname:	Rhapsido®
ATC-Code:	L04AA60

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19944519	EU/1/26/2024/001	25 mg	30 Filmtabletten
19944502	EU/1/26/2024/002	25 mg	60 Filmtabletten
19944488	EU/1/26/2024/003	25 mg	180 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.

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

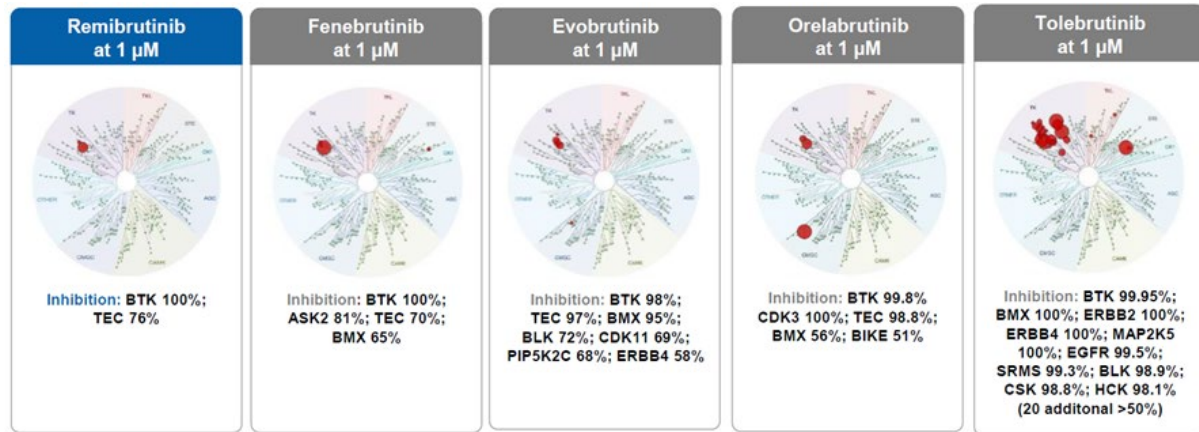
Remibrutinib ist zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (csU) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika zugelassen (1).

Bei Remibrutinib handelt es sich um einen potenten, hochselektiven kovalenten Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor (2). Die BTK gehört zur TEC-Familie der Nicht-Rezeptortyrosinkinasen und ist ein vielseitiger Akteur des Immunsystems (3).

Die BTK wird in den meisten hämatopoetischen Zellen exprimiert. Dazu zählen insbesondere B-Zellen, Mastzellen, Neutrophile, myeloische Zellen und Blutplättchen. T-Lymphozyten und Plasmazellen weisen jedoch niedrige oder nicht nachweisbare BTK-Spiegel auf (3-5). Über eine Vielzahl von Rezeptoren kann die BTK an mehreren Signalwegen in verschiedenen Zelltypen beteiligt sein. Dazu gehören die Signalübertragung durch den B-Zell-Rezeptor und Rezeptoren für verschiedene Zytokine wie Interleukin-6 und der Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierende Faktor (6). Die BTK ist auch an der Signalübertragung durch Toll-like-Rezeptoren (4, 7), Chemokinrezeptoren (4, 8) und Integrine beteiligt (4).

Ebenso hat die BTK wichtige Signalfunktionen, die durch den Immunglobulin G (IgG)-spezifischen Fc-Rezeptor (FcγR) in Makrophagen und Mikroglia und durch den Immunglobulin E (IgE)-spezifischen Fc-Rezeptor (FcεR) in Mastzellen vermittelt werden (9). Dabei ist die BTK von zentraler Bedeutung bei frühen Signalereignissen nach FcεRI-vermittelter Aktivierung der Mastzelle. Sie phosphoryliert verschiedene nachgeschaltete Signalproteine, welche wiederum die Mediatorsynthese und -freisetzung steuern (10).

Remibrutinib weist jedoch eine hohe Selektivität hinsichtlich der BTK-Inhibition aus, auch im Vergleich zu anderen BTK-Inhibitoren. Dabei bindet Remibrutinib an die geringste Anzahl von Nicht-BTK-Kinasen (siehe Abbildung 2-1) (11).



KINOMEScan-Screen®: Die Punktgröße gibt das Ausmaß der Kinasebindung an (Prozentsatz der verbleibenden Sondenbindung im Vergleich zur Kontrolle). Die kleinen grünen Punkte zeigen eine Hemmung unterhalb des für den Assay relevanten Schwellenwerts von 35 % an. Mit TREEspot™ erzeugtes Bild. Software Tool und Nachdruck mit Genehmigung von KINOMEScan®, einer Abteilung der DiscoverX Corporation.

Abbildung 2-1: Selektivität von Remibrutinib im Vergleich zu anderen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren nach (11)

Pathogenese der chronischen spontanen Urtikaria

Den Mastzellen in der Haut wird eine zentrale Rolle bei der csU zugeschrieben (siehe auch Modul 3). Anzeichen und Symptome lassen sich auf ihre Aktivierung und die anschließende Freisetzung und Wirkung ihrer Mediatoren zurückführen (12, 13).

Zwei Autoimmunprozesse zählen zu den Ursachen der csU. IgG-Antikörper können mit dem IgE-Rezeptor FcεRI oder IgE selbst reagieren. Dadurch wird die Mastzelle und das Komplementsystem über den klassischen Signalweg aktiviert. Dies führt zu einer weiteren Aktivierung der Mastzelle durch die Interaktion des Komplementfaktors C5a mit dem C5a-Rezeptor (14, 15). Dieser Autoimmunprozess wird als Autoimmunität Typ IIb (csU^{aiIIb}) bezeichnet (13, 16).

Alternativ kann ein IgE-Antikörper mit einer Vielzahl von Autoantigenen reagieren (14). Diese IgE-Autoantikörper binden anschließend an FcεRI und können sich vernetzen (sogenanntes cross-linking), wenn das Antigen vorhanden ist (17). Hier kann es ebenso zu einer Aktivierung von Mastzellen kommen. Diese hängt eher mit einer typischen allergischen Reaktion zusammen, weshalb sich auch die Bezeichnung als Autoallergie bzw. Autoimmunität Typ I (csU^{aiI}) etabliert hat (13, 14, 16).

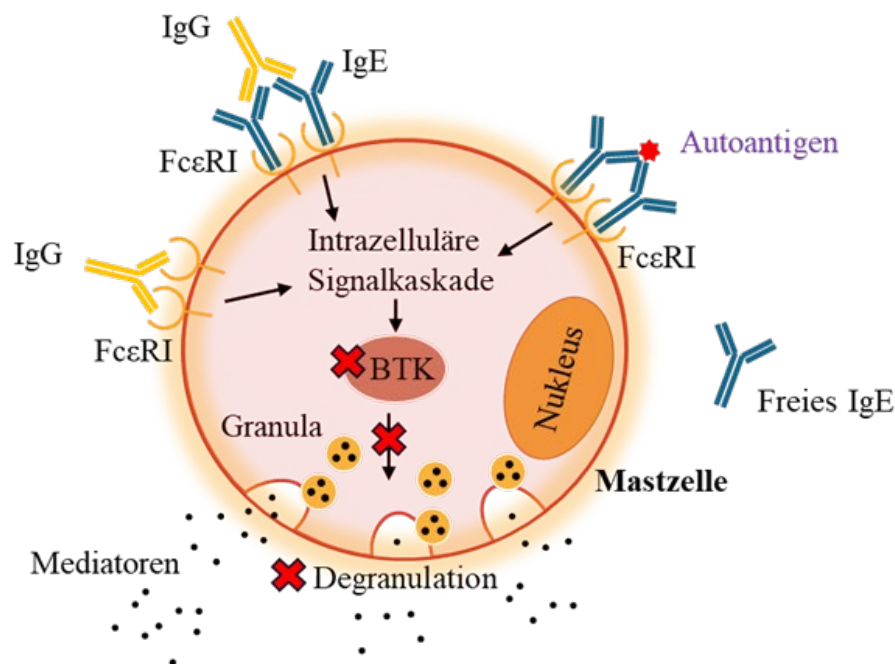
Darüber hinaus scheint ein perivaskuläres, nicht-nekrotisierendes Zellinfiltrat um kleine Venolen der Haut von pathogener Relevanz zu sein (14). Zudem gibt es Hinweise auf eine Aktivierung der Gerinnungskaskade und Fibrinolyse bei csU (18).

Wirkmechanismus von Remibrutinib

Hinsichtlich der Pathogenese der csU ist die BTK an beiden Signalwegen beteiligt, die zur Degranulation von Mastzellen in der Haut führen. Daher haben BTK-Inhibitoren aufgrund der Hemmung der BTK-vermittelten Degranulation in Mastzellen und der Autoantikörperproduktion in B-Zellen das Potenzial, bei beiden Autoimmunprozessen der csU, d. h. bei der autoallergischen und der autoimmunen csU, wirksam zu sein (siehe Abbildung 2-2) (19).

Autoimmunität Typ IIb (csU^{aiTIIb})

Autoimmunität Typ I (csU^{aiTI})



Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase, csU^{aiTI}: Autoimmunität Typ I chronische spontane Urtikaria, csU^{aiTIIb}: Autoimmunität Typ IIb chronische spontane Urtikaria, IgE: Immunglobulin E, IgG: Immunglobulin G

Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Remibrutinib in der Mastzelle, eigene Darstellung modifiziert nach (20) und (19)

Remibrutinib ist ein potenter, kovalenter BTK-Inhibitor (2). Die kovalente Bindung ermöglicht eine hohe und anhaltende BTK-Besetzung. Dabei ist keine anhaltende systemische Exposition, wie typischerweise bei reversiblen Inhibitoren, erforderlich (21). Remibrutinib weist eine hohe Selektivität aufgrund der Bindung an eine inaktive Konformation von BTK auf und zeigt großes Potenzial für die Behandlung von inflammatorischen und Autoimmunerkrankungen. Remibrutinib interagiert mit der Aminosäure Tyr551 der BTK und bindet an die Cyclopropyl-Phenyl-Gruppe. Dies verhindert die Phosphorylierung (8, 21). Die hohe Selektivität unterscheidet Remibrutinib auch von anderen kovalenten Inhibitoren im klinischen Stadium. Zudem gehört Remibrutinib zu den wirksamsten Inhibitoren für BTK (2).

Über den beschriebenen Wirkmechanismus führt Remibrutinib im Vergleich zu Placebo zu einer signifikant höheren Reduktion der Krankheitsaktivität bei csU-Patienten, die ein unzureichendes Ansprechen auf H1-Antihistaminika der 2. Generation aufweisen (22).

Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung waren Omalizumab und Dupilumab die einzigen in Deutschland für die Eskalationstherapie der csU zugelassenen Arzneimittel. Dupilumab ist zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer csU bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) zugelassen, die auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unzureichend angesprochen haben. Dupilumab ist nur bei csU-Patienten angezeigt, die bisher keine Anti-IgE-Antikörper erhalten haben (23). Bei Omalizumab handelt es sich um einen solchen humanisierten, rekombinanten, monoklonalen Anti-IgE-Antikörper, der auf zirkulierendes IgE abzielt (24). Trotz hoher Krankheitskontrolle bei Patienten mit fehlendem Ansprechen auf Antihistaminika (25) spricht ein Teil der Patienten nicht oder nur teilweise auf die Behandlung mit Omalizumab an (26). Bei Bedarf kann für diese Patienten gemäß aktuell gültiger S3-Leitlinie die Dosis erhöht oder die Intervalle verkürzt werden. Die Leitlinie verweist darauf, dass Studien den Einsatz von Omalizumab in Dosierungen von bis zu 600 mg und Intervalle von zwei Wochen unterstützen (27). Patienten mit unzureichendem Ansprechen scheinen Charakteristika aufzuweisen, die mit csU^{aiTIIb} und folglich dem autoimmunen csU-Typ assoziiert sind (25). Dazu zählen beispielsweise niedrige IgE-Spiegel (28). Im Gegensatz dazu könnte Remibrutinib eine Behandlungsoption für csU-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Antihistaminika darstellen, die unabhängig vom csU-Typ wirkt (29). Zusätzlich zeichnet sich Remibrutinib durch einen schnellen Wirkeintritt aus, da klinische Verbesserungen bereits in Woche 1 nach Behandlungsbeginn aufzutreten scheinen (22).

BTK-Inhibitoren wie Remibrutinib können anders als Therapien, die auf monoklonalen Antikörpern basieren, oral eingenommen werden (2, 6). Dadurch können weitere Beschwerden für den Patienten vermieden werden (6). Die Verabreichung von monoklonalen Antikörpern kann zu lokalen Hautreaktionen an der Injektionsstelle, Fieber und einem grippeähnlichen Syndrom bis hin zu akuter Anaphylaxie und Systemischem inflammatorischem Response-Syndrom führen (30).

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 deutschen 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Rhapsido wird angewendet zur Behandlung der chronischen spontanen Urtikaria (csU) bei Erwachsenen mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika.	nein	23.04.2026	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Remibrutinib (Stand: 04/2026) (1).

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 deutschen 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 (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive 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.

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zur Packungsgröße in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation von Remibrutinib, der ATC-Klassifikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK sowie internen Quellen von Novartis (1, 31).

Die Beschreibung des Wirkmechanismus in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der vorhandenen Literatur sowie der Fachinformation von Remibrutinib (1).

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Remibrutinib in Abschnitt 2.2 entstammen der Fachinformation von Remibrutinib (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Remibrutinib (Stand: 04/2026). 2026.
2. Angst D, Gessier F, Janser P, Vulpetti A, Walchli R, Beerli C, et al. Discovery of LOU064 (Remibrutinib), a Potent and Highly Selective Covalent Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. J Med Chem. 2020;63(10):5102-5118. Epub 20200304.
3. Visentin A, Puthenparampil M, Briani C. Bruton tyrosine kinase inhibitors: can they be optimized for the treatment of neuroinflammatory disorders? Expert Opin Investig Drugs. 2023;32(12):1105-1111. Epub 20231228.
4. Burger JA. Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors: Present and Future. Cancer J. 2019;25(6):386-393.
5. Smith CI, Baskin B, Humire-Greiff P, Zhou JN, Olsson PG, Maniar HS, et al. Expression of Bruton's agammaglobulinemia tyrosine kinase gene, BTK, is selectively

- down-regulated in T lymphocytes and plasma cells. *The Journal of Immunology*. 1994;152(2):557-565.
6. De Bondt M, Renders J, Struyf S, Hellings N. Inhibitors of Bruton's tyrosine kinase as emerging therapeutic strategy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2024;23(5):103532. Epub 20240322.
 7. Alu A, Lei H, Han X, Wei Y, Wei X. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):138. Epub 20221001.
 8. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology*. 2021;164(4):722-736. Epub 20211004.
 9. Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2023;19(5):289-304. Epub 20230413.
 10. Levi-Schaffer F, Gibbs BF, Hallgren J, Pucillo C, Redegeld F, Siebenhaar F, et al. Selected recent advances in understanding the role of human mast cells in health and disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(6):1833-1844. Epub 20220308.
 11. Pulz R, Angst D, Eichlisberger D, Cenni B. EP0896: Remibrutinib, a Novel Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor, Exhibits Improved Target Selectivity and Potency *In Vitro*. 2022.
 12. Church MK, Kolkhir P, Metz M, Maurer M. The role and relevance of mast cells in urticaria. *Immunol Rev*. 2018;282(1):232-247.
 13. Zuberbier T, Abdul Hameed Ansari Z, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. *Allergy*. 2026. Epub 20260206.
 14. Gimenez-Arnau AM, DeMontojoye L, Asero R, Cugno M, Kulthanan K, Yanase Y, et al. The Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria: The Role of Infiltrating Cells. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(6):2195-2208. Epub 20210403.
 15. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
 16. Hide M, Kaplan AP. Concise update on the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria (CSU). *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(6):1403-1404. Epub 20220905.
 17. Kaplan A, Lebwohl M, Gimenez-Arnau AM, Hide M, Armstrong AW, Maurer M. Chronic spontaneous urticaria: Focus on pathophysiology to unlock treatment advances. *Allergy*. 2023;78(2):389-401. Epub 20221207.
 18. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy*. 2008;63(2):176-180. Epub 20071024.
 19. Mendes-Bastos P, Brasileiro A, Kolkhir P, Frischbutter S, Scheffel J, Monino-Romero S, et al. Bruton's tyrosine kinase inhibition-An emerging therapeutic strategy in immune-mediated dermatological conditions. *Allergy*. 2022;77(8):2355-2366. Epub 20220228.
 20. Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, Ferrer M, Gutermuth J, Hartmann K, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(5):321-333. Epub 20200330.
 21. Gabizon R, London N. A Fast and Clean BTK Inhibitor. *J Med Chem*. 2020;63(10):5100-5101. Epub 20200304.
 22. Metz M, Gimenez-Arnau A, Hide M, Lebwohl M, Mosnaim G, Saini S, et al. Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med*. 2025;392(10):984-994.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. Sanofi Winthrop Industrie. Fachinformation Dupixent 300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand: 11/2025). 2025.
24. Gimenez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(3):375-385. Epub 20170209.
25. Gimenez-Arnau AM, Salman A. Urticaria Beyond Omalizumab: What is Next? *Current Treatment Options in Allergy.* 2024;11(3):159-166.
26. Tharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients With Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "Real-world" Evidence. *JAMA Dermatol.* 2019;155(1):29-38.
27. Zuberbier T, Altrichter S, Bauer S, Brehler R, Brockow K, Dressler C, et al. S3-Leitlinie Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Urtikaria AWMF-Register-Nr.: 013-028. 2022.
28. Chuang KW, Hsu CY, Huang SW, Chang HC. Association Between Serum Total IgE Levels and Clinical Response to Omalizumab for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2382-2389.e2383. Epub 20230530.
29. Zuberbier T, Ensina LF, Gimenez-Arnau A, Grattan C, Kocaturk E, Kulthanan K, et al. Chronic urticaria: unmet needs, emerging drugs, and new perspectives on personalised treatment. *Lancet.* 2024;404(10450):393-404. Epub 20240711.
30. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJ. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(4):325-338. Epub 20100322.
31. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2026. 2026.