

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Acalabrutinib (Calquence®)*

AstraZeneca GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2020

# 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 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	13

**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 2-1: Der Signalweg der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) nach Aktivierung des B-Zellrezeptors durch ein spezifisches Antigen.....	8
Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Acalabrutinib ( <b>A</b> ) und Strukturmodell der Bindung von Acalabrutinib in der ATP-Bindungstasche der BTK ( <b>B</b> ). .....	10

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Å	Ångström
Asp	Asparaginsäure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer
ATP	Adenosintriphosphat
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BLNK	B-Cell Linker Protein
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
Ca	Calcium
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
Cys	Cystein
D	Diversity (divers)
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU	Europäische Union
Glu	Glutaminsäure
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
Ig	Immunglobulin
IGHV	Immunglobulin Heavy Chain Variable Region (variable Region der Immunglobulin-Schwerekette)
inkl.	Inklusive
IKK	IκB-Kinase-Komplex
ITK	Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase (Interleukin 2-induzierbare T-Zell-Kinase)
J	Joining (verknüpfend)
LYN	Lck/Yes Novel Protein Tyrosine Kinase
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
Met	Methionin

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mg	Milligramm
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-Cells (nukleärer Faktor aktivierter T-Zellen)
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor $\kappa$ -Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells
P	Phosphorylierung
PKC $\beta$	Proteinkinase C $\beta$
PLC $\gamma$ 2	Phospholipase C $\gamma$ 2
PZN	Pharmazentralnummer
Ser	Serin
SRC	Sarcoma
SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TEC	Translocated in Extraskeletal Chondrosarcoma
TLR	Toll-like-Rezeptor
V	Variable (variabel)
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>Acalabrutinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Calquence® 100 mg Hartkapseln</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE51</b>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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>
16662022	EU/1/20/1479/002	100 mg	60 Hartkapseln
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 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.*

Acalabrutinib als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Acalabrutinib als Monotherapie ist außerdem zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben (1).

Die CLL stellt die häufigste leukämische Erkrankung in den westlichen Industrieländern dar. Ursächlich für eine CLL ist eine B-Zellneoplasie, die biologisch und klinisch heterogen sein kann (2, 3). Aufgrund der klonalen Expansion kommt es zur Akkumulation von reifen, kleinzelligen B-Lymphozyten in Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen lymphatischen Organen (4). Die Erkrankung verläuft zu Beginn symptomlos. Aus diesem Grund wird die CLL meist erst zufällig bei routinemäßigen Blutuntersuchungen diagnostiziert. Im späteren Krankheitsverlauf treten Lymphadenopathien, Spleno- und Hepatomegalien, Knochenmarksinsuffizienzen und Autoimmunzytopenien auf, die von krankheitsbezogenen Symptomen (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Fatigue) und einer erhöhten Infektanfälligkeit begleitet sein können (2, 5).

#### Der B-Zellrezeptor-Signalweg

Die Funktion eines B-Lymphozyten wird maßgeblich vom B-Zellrezeptor bestimmt, der eine wichtige Rolle in der humoralen Immunantwort spielt. Der B-Zellrezeptor ist ein Transmembranprotein, welches eine Ligandenbindungsfunktion und eine Signaltransduktionsfunktion besitzt. Die Aktivierung und die Steuerung des Zellüberlebens kann sowohl bei gesunden als auch malignen B-Lymphozyten über eine Antigenstimulation des B-Zellrezeptors erfolgen. Die Ligandenbindungsfunktion ist aus einem membranständigen Immunglobulin (Ig)-Molekül (entweder IgA, IgD, IgE, IgG oder IgM) sowie  $Ig\alpha$  und  $Ig\beta$  aufgebaut (Abbildung 2-1). Bei CLL-Patienten gibt es Hinweise darauf, dass es durch die Bindung von Autoantigenen an den B-Zellrezeptor zu einer konstitutiven Aktivierung und dauerhaften Signalweiterleitung kommt (5).

Um eine möglichst breit gefächerte Antigenerkennung zu erreichen, durchlaufen Immunglobuline einen genetischen Differenzierungsvorgang. Dabei erfolgen zahlreiche Umlagerungen bestimmter Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Abschnitte, die für den variablen Anteil des Antikörpers kodieren. Dies wird als V(D)J-Rekombination bezeichnet. Während der V(D)J-Rekombination werden Genloci der variablen (Variable, V)-, diversen (Diversity, D)- und verknüpfenden (Joining, J)-Immunglobulingene zufällig kombiniert, umgelagert und mutiert (somatische Hypermutation), um eine höchst mögliche Variabilität zu erreichen (6). Die CLL kann in zwei verschiedene Typen bezüglich des Grades der somatischen Hypermutation der V-Gene zur Bildung der variablen Kette von Immunglobulinen eingestuft werden: CLL mit mutierter und unmutierter variabler Region der Immunglobulin-Schwerekette (Immunglobulin Heavy Chain Variable Region, IGHV).



Patienten mit unmutiertem IGHV-Status zeigen eine gesteigerte Aktivierung des B-Zellrezeptor-Signalweges gegenüber Patienten mit einem mutierten IGHV-Status (4). Der IGHV-Status ist als wichtiger prognostischer Marker zu betrachten, da CLL-Patienten mit einem unmutierten IGHV-Status bereits in frühen Stadien eine ungünstige Prognose mit verkürztem Gesamtüberleben aufweisen (4).

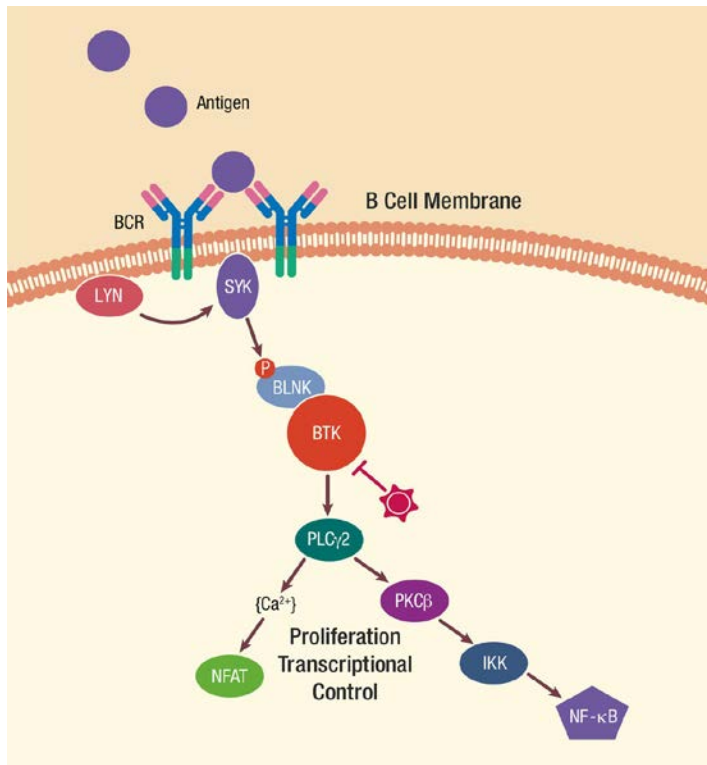


Abbildung 2-1: Der Signalweg der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) nach Aktivierung des B-Zellrezeptors durch ein spezifisches Antigen

Die BTK stellt aufgrund der Schlüsselrolle im Signalweg des B-Zellrezeptors ein molekulares Target dar. Durch Inhibition der BTK (Inhibitor in rot dargestellt) kann die Proliferation maligner B-Lymphozyten reduziert werden.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: modifiziert nach (7) und (8).

Die Aktivierung des B-Zellrezeptors induziert mehrere intrazelluläre Signalkaskaden, die beispielsweise Proliferation oder Apoptose und Toleranz (Anergie), Differenzierung zu Antikörper produzierenden Zellen oder Gedächtnis-B-Zellen steuern. Eine Schlüsselrolle innerhalb dieser Signalkaskaden spielt die BTK. Die BTK gehört zu den zytosolischen Translocated in Extraskelatal Chondrosarcoma (TEC)-Tyrosinkinasen und ist aus fünf verschiedenen Proteindomänen aufgebaut. Die BTK wird in allen hämatopoetischen Zellen bis auf T-Zellen exprimiert. Die höchste Expression weisen B-Zellen auf (9). Nach Aktivierung des B-Zellrezeptors durch ein spezifisches Antigen erfolgt die Rekrutierung der BTK zur Zellmembran (5). Nachfolgend wird die BTK in zwei Schritten aktiviert.

Im ersten Schritt erfolgt eine Phosphorylierung durch die Spleen Tyrosine Kinase (SYK) oder Sarcoma (SRC) Kinase. Die Phosphorylierung erhöht die katalytische Aktivität der BTK und führt letztendlich zur Autophosphorylierung. Durch die Autophosphorylierung wird die aktive Konformation der Tyrosinkinase stabilisiert. In der aktiven Konformation weist die BTK selbst Kinaseaktivität auf und kann wiederum andere Proteine Adenosintriphosphat (ATP)-abhängig durch Phosphorylierung regulieren. Die Aktivierung und Deaktivierung der BTK wird mithilfe von Kinasen und Phosphatasen kontrolliert (Abbildung 2-1) (5, 10).

Nach Aktivierung der BTK wird im nächsten Schritt unter anderem die Phospholipase  $C\gamma 2$  (PLC $\gamma 2$ ) durch die BTK phosphoryliert. Darüber hinaus werden Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK), der Nuclear Factor  $\kappa$ -Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells (NF- $\kappa$ B) sowie die Serin-Threoninkinase AKT aktiviert, sodass die Transkription anti-apoptotischer und proliferativer Gene induziert wird. Des Weiteren ist die BTK in die Signalweiterleitung von Toll-like-Rezeptoren (TLR) integriert, unterstützt die Rückkehr von B-Lymphozyten in die Lymphknoten (Homing) sowie den Integrin-vermittelten Verbleib der B-Lymphozyten in ihrem Mikromilieu (10). Zusammengefasst übernimmt die BTK eine wichtige Funktion in der Reifung und Proliferation von B-Zellen. Reife B-Zellen produzieren nach Antigenstimulus und BTK-Aktivierung benötigte Antikörper, beispielsweise im Falle einer Infektion. Dieser Vorgang ist im Gesunden auf den Antigenstimulus begrenzt und wird nach Bekämpfung der Infektion beendet.

Der Funktionsverlust des BTK-Gens verursacht eine X-chromosomale Agammaglobulinämie, die mit einem Fehlen von B-Lymphozyten und damit verbundener erhöhter Infektanfälligkeit verbunden ist. Obwohl die BTK auch in anderen Zellen exprimiert wird, scheint der Verlust der Funktionsfähigkeit der BTK auf die Funktion von B-Lymphozyten beschränkt zu sein (11). Bei CLL-Patienten hingegen kommt es zur konstitutiven Aktivierung des B-Zellrezeptors und Signalweiterleitung, sodass die BTK dauerhaft aktiviert ist. Dies resultiert in einer unkontrollierten Proliferation des B-Lymphozyten. Die BTK als Schlüsselmolekül in dieser Signalkaskade stellt entsprechend ein bedeutendes molekulares Target dar, um die Proliferation maligner B-Lymphozyten zu reduzieren.

### **Wirkmechanismus von Acalabrutinib**

Acalabrutinib ist ein irreversibler BTK-Inhibitor, der sich durch folgende Charakteristika auszeichnet:

- Acalabrutinib ist ein oraler BTK-Inhibitor der zweiten Generation, der mithilfe einer Butanamid-Gruppe kovalent an den Cystein-481-Rest in der ATP-Bindungstasche der BTK bindet (Abbildung 2-2) (12, 13). Auf diese Weise wird die Kinasefunktion der BTK irreversibel inhibiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Acalabrutinib die Phosphorylierung des BTK-Substrates PLC $\gamma 2$  reduziert und dadurch eine pro-apoptotische Wirkung erzielt wird (14, 15)
- Neben der Apoptoseinduktion reduziert Acalabrutinib durch Inhibition der BTK die Chemokinproduktion und Migration von B-Lymphozyten. Auf diese Weise wird die Fähigkeit der B-Lymphozyten gestört, sich in ihrem Mikromilieu zu etablieren (11, 12)

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Acalabrutinib bindet die BTK mit hoher Selektivität (16). Andere strukturähnliche Kinasen wie der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) oder die Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase, ITK) werden hingegen nicht gebunden und inhibiert. Dies ist auf die geringe Elektrophilie von Acalabrutinib und die hohe Nukleophilie des Cystein-481-Restes der BTK zurückzuführen (17)
- Bei Therapiekombination mit anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörpern wird die antikörpervermittelte zelluläre Toxizität und die antikörpervermittelte Phagozytose von anti-CD20-Antikörpern in vitro nicht negativ beeinflusst, da Acalabrutinib nicht mit den anti-Tumor- und immunvermittelnden Mechanismen von anti-CD20-Antikörpern interferiert (15)
- Pharmakodynamische Untersuchungen bei CLL-Patienten zeigen, dass bereits vier Stunden nach oraler Einnahme eine effektive und anhaltende Inhibition der BTK vorliegt (18). Eine anhaltende BTK-Inhibition kann mithilfe einer zweimal täglichen oralen Einnahme erreicht werden (16). Darüber hinaus zeigt Acalabrutinib eine kurze Halbwertszeit und führt zu einer geringen systemischen Exposition, sodass eine wirksame und selektive BTK-Inhibition erzielt wird (13)

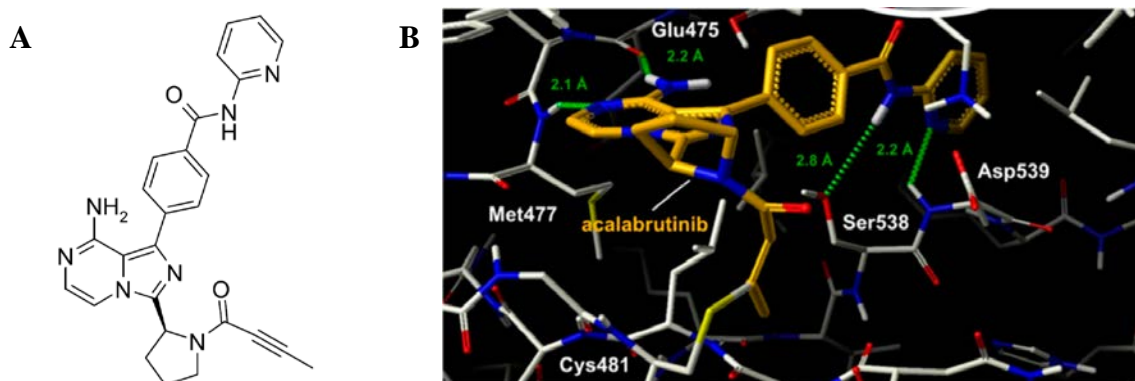


Abbildung 2-2: Chemische Struktur von Acalabrutinib (A) und Strukturmodell der Bindung von Acalabrutinib in der ATP-Bindungstasche der BTK (B).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (17).

## 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>
Calquence® als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter CLL indiziert.	nein	05.11.2020	A/B <sup>b</sup>
Calquence® als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CLL indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben.	nein	05.11.2020	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Im vorliegenden Dossier werden Daten für Patienten mit einer nicht vorbehandelten CLL, die eine Monotherapie mit Acalabrutinib (Kodierung A) sowie eine Kombinationstherapie mit Obinutuzumab (Kodierung B) erhalten haben, gezeigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Informationen in Tabelle 2-3 beruhen auf der Fachinformation von Calquence® (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 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.

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.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus wurden aus Zulassungsunterlagen der AstraZeneca AB sowie der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) entnommen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der entsprechenden Fachinformationen und aus identifizierten Publikationen einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche (Stand: 04.11.2020).

## 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. AstraZeneca AB. Fachinformation Calquence® 100 mg Hartkapseln (Acalabrutinib) [Stand: November 2020]. 2020.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020 [Aufgerufen am: 02.11.2020]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>.
3. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. American journal of hematology. 2019;94(11):1266-87. Epub 2019/08/01.
4. Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Cancer. 2010;10(1):37-50. Epub 2009/12/04.
5. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Disease primers. 2017;3:16096. Epub 2017/01/20.
6. Bassing CH, Swat W, Alt FW. The Mechanism and Regulation of Chromosomal V(D)J Recombination. Cell. 2002;109(2):S45-S55.
7. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. Blood. 2012;120(6):1175-84. Epub 2012/06/21.
8. ten Hacken E, Burger JA. Molecular pathways: targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia--focus on the B-cell receptor. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2014;20(3):548-56. Epub 2013/12/11.
9. Mohamed AJ, Yu L, Bäckesjö C-M, Vargas L, Faryal R, Aints A, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. Immunological Reviews. 2009;228(1):58-73.
10. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. Molecular Cancer. 2018;17(1):57.
11. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 2015;100(12):1495-507.
12. Patel V, Balakrishnan K, Bibikova E, Ayres M, Keating MJ, Wierda WG, et al. Comparison of Acalabrutinib, A Selective Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor, with Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017;23(14):3734-43. Epub 2016/12/31.
13. Podoll T, Pearson PG, Evarts J, Ingallinera T, Bibikova E, Sun H, et al. Bioavailability, Biotransformation, and Excretion of the Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Acalabrutinib in Rats, Dogs, and Humans. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2019;47(2):145-54. Epub 2018/11/18.

14. Herman SEM, Montraveta A, Niemann CU, Mora-Jensen H, Gulrajani M, Krantz F, et al. The Bruton Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor Acalabrutinib Demonstrates Potent On-Target Effects and Efficacy in Two Mouse Models of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2016;23(11):2831-41. Epub 2016/12/03.
15. Golay J, Ubiali G, Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica*. 2017;102(10):e400-e3. Epub 2017/06/24.
16. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):323-32.
17. Barf T, Covey T, Izumi R, van de Kar B, Gulrajani M, van Lith B, et al. Acalabrutinib (ACP-196): A Covalent Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor with a Differentiated Selectivity and In Vivo Potency Profile. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2017;363(2):240-52. Epub 2017/09/09.
18. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood advances*. 2019;3(9):1553-62. Epub 2019/05/16.