

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Zanubrutinib (Brukinsa®)

BeiGene Netherlands B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
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

	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	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Aktivierung des B-Zellrezeptors und Inhibierung der BTK durch Zanubrutinib	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcl-10	B-Cell Lymphoma-10 (B-Zell-Lymphom 10)
BCR	B-Cell Receptor (B-Zellrezeptor)
BLNK	B-Cell Linker Protein
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
Ca ²⁺	Calcium
CaM	Calmodulin
CARD11	Caspase Recruitment Domain Family Member 11
CD	Cluster of Differentiation
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CN	Calcineurin
DAG	Diacylglycerol
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ERK1/2	Extracellular-Signaling Regulated Kinases 1/2
EU	Europäische Union
FGR	Gardner-Rasheed Feline
HWZ	Halbwertszeit
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
Ig	Immunglobulin
IKK	IκB Kinase
inkl.	Inklusive
IP3	Inositoltriphosphat
ITK	Interleukin-2-Inducible T-Cell Kinase (Interleukin 2 induzierbare T-Zell-Kinase)
LYN	Lck/Yes Novel Tyrosine Kinase
MALT	Mucosa Associated Lymphatic Tissue (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
MALT1	Mucosa Associated Lymphatic Tissue Lymphoma Translocation Protein 1 (Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe-Translokationsprotein 1)
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MEK1/2	Mitogen-Activated Protein Kinase 1/2 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase 1/2)
mg	Milligramm
MW	Morbus Waldenström
MYK	Myelocytomatosis
MZL	Marginalzonenlymphom
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-Cells
NF- κ B	Nuclear Factor κ Light Chain-Enhancer of Activated B-Cells
nM	Nanomolar
nMZL	Nodales Marginalzonenlymphom
NOTCH	Neurogenic Locus Notch Homolog Protein
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat
PKC β	Proteinkinase C β
PLC γ 2	Phospholipase C γ 2
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
SH3	Src-Homology 3
sMZL	Splenisches Marginalzonenlymphom
SRC	Sarcoma
SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TEC	Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma
u. a.	Unter anderem
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)
z. B.	Zum Beispiel

Im vorliegenden Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

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

Wirkstoff:	Zanubrutinib
Handelsname:	Brukinsa®
ATC-Code:	L01EL03
Alle 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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17507588	EU/1/21/1576/001	80 mg	120 Stück
Alle 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.

Der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Zanubrutinib wurde im Jahr 2021 bereits von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, zugelassen (1). Am 28.10.2022 erfolgte die Zulassungserweiterung für Zanubrutinib für erwachsene Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL), die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-Cluster of Differentiation (CD20)-Antikörper erhalten haben und am 15.11.2022 die Zulassungserweiterung für erwachsene Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) (2-4).

Die CLL wird häufig zufällig bei routinemäßigen Blutuntersuchungen diagnostiziert, weil sie meist zu Beginn symptomlos verläuft. Mit etwa 5.600 Neuerkrankungen jährlich in Deutschland stellt die CLL jedoch die häufigste leukämische Erkrankung in Mitteleuropa dar (5). Sie ist definiert durch eine B-Zell-Neoplasie mit Akkumulation von reifen, kleinzelligen B-Lymphozyten im Blut, Knochenmark, Lymphknoten oder anderen Organen (5-7). Eine antineoplastische Behandlung von CLL-Patienten erfolgt erst, wenn Symptome auftreten. Die symptomatische Erkrankung zeigt sich typischerweise in Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust oder einer Fatigue (5). Zudem kommt es im weiteren Verlauf zu Knochenmarksinsuffizienzen, Lymphadenopathien, Autoimmunzytopenien, Spleno- und Hepatomegalien (8).

Das MZL ist eine seltene, indolente B-Zell-Neoplasie, ausgehend von der Marginalzone des B-Zell-Follikels und umfasst ca. 5-15 % der Non-Hodgkin-Lymphome (9, 10). Auf Grundlage der aktuellen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO), wird das MZL in die folgenden Subentitäten unterteilt: nodales MZL (nMZL), splenisches MZL (sMZL) und extranodales MZL des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes (Mucosa Associated Lymphatic Tissue, MALT) sowie primär kutanes MZL, welches zuvor den MALT zugeordnet wurde (11, 12). Die drei verschiedenen Formen des MZL sind ebenfalls durch die Akkumulation reifer, kleinzelliger B-Lymphozyten charakterisiert, die sich jedoch je nach MZL-Subentität in unterschiedlichen Organen manifestiert. Typischerweise entwickelt sich auch das MZL zu Beginn asymptomatisch, sodass die Erkrankung meist im Rahmen einer Routineuntersuchung diagnostiziert wird. Zum Zeitpunkt der Diagnose befindet sich die große Mehrzahl der Patienten bereits in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. In Abhängigkeit der betroffenen Organe treten bei den Patienten Lymphadenopathien, Dyspepsien, Splenomegalien, Anämien und Thrombozytopenien auf, die auch von krankheitsbezogenen Symptomen, wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß begleitet sein können (9, 13).

Sowohl bei der CLL als auch beim MZL wird eine konstitutive Aktivierung des B-Zellrezeptor-Signalweges beschrieben, die entscheidend für die Proliferation und das Überleben maligner B-Zellen ist (14).

Die Rolle der BTK im B-Zellrezeptor-Signalweg

Der B-Zellrezeptor spielt eine entscheidende Rolle in der Funktion eines B-Lymphozyten und steuert das Zellüberleben. Durch die Bindung eines Antigens an den B-Zellrezeptor kommt es zur Aktivierung und Proliferation des B-Lymphozyten.

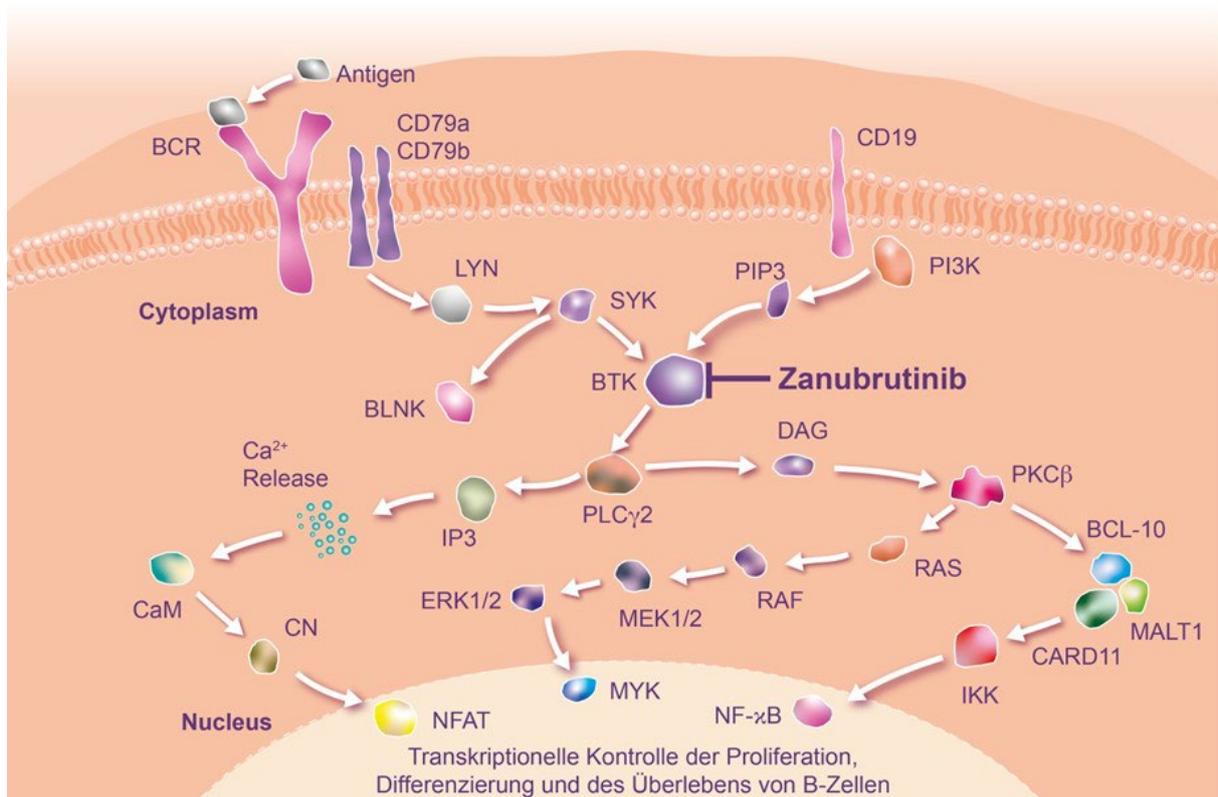


Abbildung 2-1: Die Aktivierung des B-Zellrezeptors und Inhibition der BTK durch Zanubrutinib

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quellen: modifiziert nach (15-17)

Der B-Zellrezeptor ist ein Transmembranprotein, das aus zwei Untereinheiten besteht. Die Ligandenbindungsdomäne, an die das Antigen bindet, ist ein membranständiges Immunglobulin (Ig) eines Isotyps (IgA, IgD, IgE, IgG oder IgM). Die zweite Untereinheit, die aus einem Ig-Heterodimer (Ig α /CD79A und Ig β /CD79b) besteht, ist verantwortlich für die Signaltransduktion. Die Signalweiterleitung in die Zelle führt zur Proliferation und Differenzierung zur Plasmazelle. Die Aktivierung des B-Zellrezeptors und der nachfolgenden Signalwege erfolgt bei gesunden B-Lymphozyten mithilfe Antigen-vermittelter Aktivierung durch Bindung körperfremder Moleküle (z. B. Pathogene) an den B-Zellrezeptor. Im Gegensatz dazu erfolgt bei malignen B-Zellen eine chronische Aktivierung des B-Zellrezeptors mit konsekutiver Signalweiterleitung. Es gibt Hinweise darauf, dass es bei CLL- und MZL-Patienten durch die Bindung von Autoantigenen (körpereigenen Strukturen) zu einer konstitutiven Aktivierung des B-Zellrezeptors kommt (8, 18). Infolgedessen wird eine intrazelluläre Signalkaskade induziert, die zur Aktivierung verschiedener Signalproteine und Signalwege führt, welche entscheidend für die Proliferation reifzelliger, maligner B-Zellen und der indolenten klonalen Expansion sind (17).

Die zytosolische BTK besitzt eine zentrale Funktion bei der Vermittlung des B-Zellrezeptorsignals. Die BTK gehört zur Familie der Tyrosine Kinase Expressed in Hepatocellular Carcinoma (TEC)-Kinasen und wird in allen Zellen des hämatopoetischen Systems exprimiert. B-Lymphozyten zeigen die höchste BTK-Expression (15, 19). Nach erfolgter B-Zellrezeptorstimulation wird die BTK-Aktivierung durch die Rekrutierung an die Plasmamembran und Phosphorylierung durch Kinasen der Src (SRC)-Familie oder durch die Spleen Tyrosine Kinase (SYK) initiiert. Die vollständige Aktivierung der BTK erfolgt durch die anschließende Autophosphorylierung in der Src-Homology 3 (SH3)-Domäne. Die nun aktive Konformation verleiht der BTK ihre Kinaseaktivität, wodurch mehrere nachgeschaltete Signalproteine (u. a. die Phospholipase C γ 2, PLC γ 2) mittels Phosphorylierung reguliert werden. Es kommt zur Aktivierung einer Vielzahl antiapoptotischer und proliferativer Signalwege wie zum Beispiel dem Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)-, dem Nuclear Factor κ -Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells (NF- κ B)- oder dem Neurogenic Locus Notch Homolog Protein (NOTCH)-Signalweg.

Die unkontrollierte Aktivierung der B-Zellrezeptor-Signalkaskade, unter anderem durch die Aktivierung der BTK spielt eine zentrale Rolle in der Entwicklung, Differenzierung, Signalübertragung und dem Überleben von B-Lymphozyten bei CLL- und MZL-Patienten. Die Inhibierung der BTK und damit verbundene Unterbrechung der Signalweiterleitung bietet auf diese Weise einen Therapieansatz für verschiedene, maligne B-Zellneoplasien.

Wirkungsmechanismus von Zanubrutinib

Zanubrutinib ist ein oraler niedermolekularer BTK-Inhibitor der nächsten Generation, der BTK spezifisch und irreversibel, kovalent bindet.

- Zanubrutinib bindet hochspezifisch und kovalent an den Cysteinrest-481 im aktiven Zentrum der BTK und hemmt die B-Zellrezeptor-Stimulation-ausgelöste Autophosphorylierung der BTK und nachgeschaltete PLC γ 2-Aktivierung. Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) von 0,3 nM inhibiert Zanubrutinib bereits bei niedermolekularen Konzentrationen die enzymatische Aktivität der BTK effektiv (20, 21).
- Zanubrutinib zeichnet sich durch eine hohe Bioverfügbarkeit mit einer langen Halbwertszeit (HWZ) von zwei bis vier Stunden aus. Diese lange HWZ resultiert in einer anhaltend hohen therapeutischen Konzentration von Zanubrutinib im Plasma und den peripheren Zielorganen mit nachgewiesener nahezu vollständiger BTK-Hemmung in Lymphknotenbiopsien (20).
- Zanubrutinib weist eine hohe Selektivität gegenüber der BTK auf und zeigt nur eine marginale Affinität zu Kinasen mit ähnlicher Struktur, wie dem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR), der Gardner-Rasheed Feline (FGR)-Kinase, der TEC-Kinase und der Interleukin-2-induzierbaren T-Zell-Kinase (Interleukin-2 Inducible T-Cell Kinase, ITK). Diese verbesserte BTK-Selektivität kann Toxizitäten aufgrund von Off-Target-Hemmung reduzieren (21).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Zanubrutinib als irreversibler BTK-Inhibitor der nächsten Generation einen hochspezifischen und selektiven Wirkmechanismus mit hoher Bioverfügbarkeit besitzt.

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
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)	nein	15.11.2022	A/B ^b
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonenlymphom (MZL) angewendet, die mindestens eine vorherige Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper erhalten haben	nein	28.10.2022	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit nicht vorbehandelter CLL wird in Kodierung A dargestellt; das Teilanwendungsgebiet der Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer CLL in Kodierung B. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Informationen der Tabelle 2-3 beruhen auf der Fachinformation von Brukinsa[®] (4).

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Eine BRUKINSA-Monotherapie wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Morbus Waldenström (MW), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinientherapie bei Patienten, die für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind.	22.11.2021
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 Informationen der Tabelle 2-4 beruhen auf der Fachinformation von Brukinsa[®] (4).

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.

Die Fachinformation von Brukinsa[®] wurde für die administrativen Angaben zu Brukinsa[®] herangezogen (4). Die Beschreibung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte auf Basis der angegebenen Literatur sowie der Fachinformation von Brukinsa[®] (4).

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. European Commission (EC). COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 22.11.2021 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Brukinsa - zanubrutinib", a medicinal product for human use. 2021.
2. European Commission (EC). COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 28.10.2022 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)8595(final) for "Brukinsa - zanubrutinib", a medicinal product for human use. 2022.
3. European Commission (EC). COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 15.11.2022 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2021)8595(final) for "Brukinsa - zanubrutinib", a medicinal product for human use. 2022.
4. BeiGene Ireland Limited. Fachinformation BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln (Zanubrutinib). Stand: November 2022. 2022.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020.
6. Tresckow JV, Eichhorst B, Bahlo J, Hallek M. The Treatment of Chronic Lymphatic Leukemia. Deutsches Ärzteblatt international. 2019;116(4):41-6.
7. Zenz T, Mertens D, Küppers R, Döhner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Cancer. 2010;10(1):37-50. Epub 2009/12/03.
8. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. Nature reviews Disease primers. 2017;3. Epub 2017/02/09.
9. Zucca E, Arcaini L, Buske C, Johnson PW, Ponzoni M, Raderer M, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020;31(1):17-29.
10. Kahl B, Yang D. Marginal zone lymphomas: management of nodal, splenic, and MALT NHL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:359-64.
11. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1720-48. Epub 2022/06/22.
12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375-90.
13. Denlinger NM, Epperla N, William BM. Management of relapsed/refractory marginal zone lymphoma: focus on ibrutinib. Cancer Manag Res. 2018;10:615-24.
14. Noy A, de Vos S, Thieblemont C, Martin P, Flowers CR, Morschhauser F, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. Blood. 2017;129(16):2224-32.
15. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. Nature reviews Cancer. 2014;14(4):219-32.
16. Merolle MI, Ahmed M, Nomie K, Wang ML. The B cell receptor signaling pathway in mantle cell lymphoma. Oncotarget. 2018;9(38):25332-41.

17. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Molecular Cancer*. 2018;17(1):57.
18. Efremov DG, Turkalj S, Laurenti L. Mechanisms of B Cell Receptor Activation and Responses to B Cell Receptor Inhibitors in B Cell Malignancies. *Cancers* 2020;12(6):1396.
19. Xia S, Liu X, Cao X, Xu S. T-cell expression of Bruton's tyrosine kinase promotes autoreactive T-cell activation and exacerbates aplastic anemia. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(10):1042-52.
20. Tam CS, Trotman J, Opat S, Burger JA, Cull G, Gottlieb D, et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851-9.
21. BeiGene Ltd. Clinical Study Report (data cut-off date: 01 December 2021) - A Phase 3, Randomized Study of Zanubrutinib (BGB-3111) Compared with Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (ALPINE). 2022.