

# HOVON 169 – CaZa-studie: een internationaal fase II-onderzoek naar zanubrutinib-behandeling bij patiënten met koude-agglutinatziekte

HOVON 169 CaZa study – an international phase II trial on zanubrutinib treatment in patients with cold agglutinin disease

drs. A.L. Becking<sup>1</sup>, dr. S.J. Bernelot Moens<sup>2</sup>, dr. J.M.I. Vos<sup>2</sup>, namens het HOVON 169-studieteam

## SAMENVATTING

De HOVON 169-studie onderzoekt of behandeling met de Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmer zanubrutinib bij patiënten met koude-agglutinatziekte ('cold agglutinin disease'; CAD) met hemolytische anemie en/of ernstige koude-geïnduceerde perifere symptomen effectief en veilig is. Het primaire eindpunt is CAD-respons na zes cycli van 28 dagen. Dit is een gecombineerd eindpunt waarin hemolyse, koude-geïnduceerde klachten en klonale respons worden gecombineerd. Daarna wordt in geval van respons de behandeling gecontinueerd tot maximaal drie jaar. Zanubrutinib is eerder effectief gebleken bij patiënten met Waldenström macroglobulinemie (WM) en ging gepaard met minder cardiovasculaire toxiciteit vergeleken met de eerstegeneratie-BTK-remmer ibrutinib. Gezien de sterke pathofysiologische overeenkomsten tussen koude-agglutinatziekte en WM is onze hypothese dat zanubrutinib ook voor koude-agglutinatpatiënten een effectieve en veilige B-celkloongerichte therapie zou kunnen zijn, die zowel de hemolytische anemie als de koude-geïnduceerde perifere symptomen remt.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2024;21:149-54)

## SUMMARY

The HOVON 169-study evaluates whether treatment with the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor zanubrutinib is effective and safe in patients with cold agglutinin disease (CAD) with hemolytic anemia and/or cold-induced peripheral symptoms. Primary endpoint is CAD response after six cycles of 28 days. This is a combined endpoint in which hemolytic parameters, cold-induced symptoms, and clonal response are combined. In case of response, treatment will be continued up to three years. Zanubrutinib has been proven effective in patients with Waldenström macroglobulinemia (WM), and was accompanied by less cardiovascular toxicity compared to the first-generation BTK inhibitor ibrutinib. Due to the strong pathophysiological similarities between CAD and WM, we hypothesize that zanubrutinib could also be an effective and safe B-cell clone directed therapy for CAD, inhibiting both hemolytic anemia, as well as cold-induced peripheral symptoms.

<sup>1</sup>arts-onderzoeker, <sup>2</sup>hematoloog, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc.

Correspondentie over het artikel, de studie of potentiële inclusies graag richten aan: mw. drs. A.L. Becking, arts-onderzoeker, afdeling Hematologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam, tel.: 020 444 49 40, e-mailadres: a.l.becking@amsterdamumc.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: de HOVON 169-studie wordt financieel ondersteund door BeiGene. Zanubrutinib wordt geleverd als studiemedicatie. J.M.I. Vos: consultancy en adviesraden voor Janssen en Sanofi, onderzoeksondersteuning van Beigene en Abbvie/Genmab, en sprekersvergoeding van BMS, Sanofi en Amgen. Al deze honoraria zijn aan het instituut betaald. A.L. Becking en S.J. Bernelot Moens: geen gemeld.

**Trefwoorden:** AIHA, auto-immuun hemolytische anemie, Bruton's tyrosinekinaseremmer, BTK-remmer, CAD, HOVON, klinische studie, koude-agglutinatziekte, non-Hodgkinlymfoom, Waldenström macroglobulinemie, WM, zanubrutinib

**Keywords:** AIHA, auto-immune hemolytic anemia, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi, CAD, clinical trial, cold agglutinin disease, HOVON, non-Hodgkin lymphoma, Waldenström macroglobulinemia, WM, zanubrutinib

ONTVANGEN 23 JANUARI 2024, GEACCEPTEERD 14 MAART 2024.

## ACHTERGROND

Ongeveer 20% van alle gevallen van auto-immuun hemolytische anemie wordt veroorzaakt door koude antistoffen (koude AIHA).<sup>1</sup> Koude AIHA is zeldzaam, met een prevalentie van 5 tot 20 per miljoen, afhankelijk van het klimaat.<sup>2</sup> De bij koude AIHA circulerende antilichamen zijn doorgaans van het immuunglobuline M (IgM)-type, gericht tegen het I-antigeen op de erythrocyt, en hebben bij lage lichaamstemperaturen een hogere bindingsaffiniteit.<sup>3</sup> Als gevolg van deze binding treedt agglutinatie van de erythrocyten op in de perifere vaten, wat resulteert in koudegeïnduceerde ischemische klachten ('cold-induced peripheral symptoms'; CIPS), zoals perifere cyanose en pijn of gevoelsstoornissen in de acra (zie *Figuur 1*).<sup>2</sup> Bovendien wordt door antigeen-gebonden koude antistoffen de klassieke complementcascade geactiveerd. Dit resulteert in hemolyse, voornamelijk extravasculair.<sup>3</sup> Het grootste deel van de koude-AIHA-patiënten heeft voornamelijk klachten passend bij de anemie, met geen of milde CIPS. Ongeveer 20% van de patiënten heeft ernstige CIPS die van invloed zijn op kwaliteit van leven, in aan- of afwezigheid van anemie.<sup>2</sup>

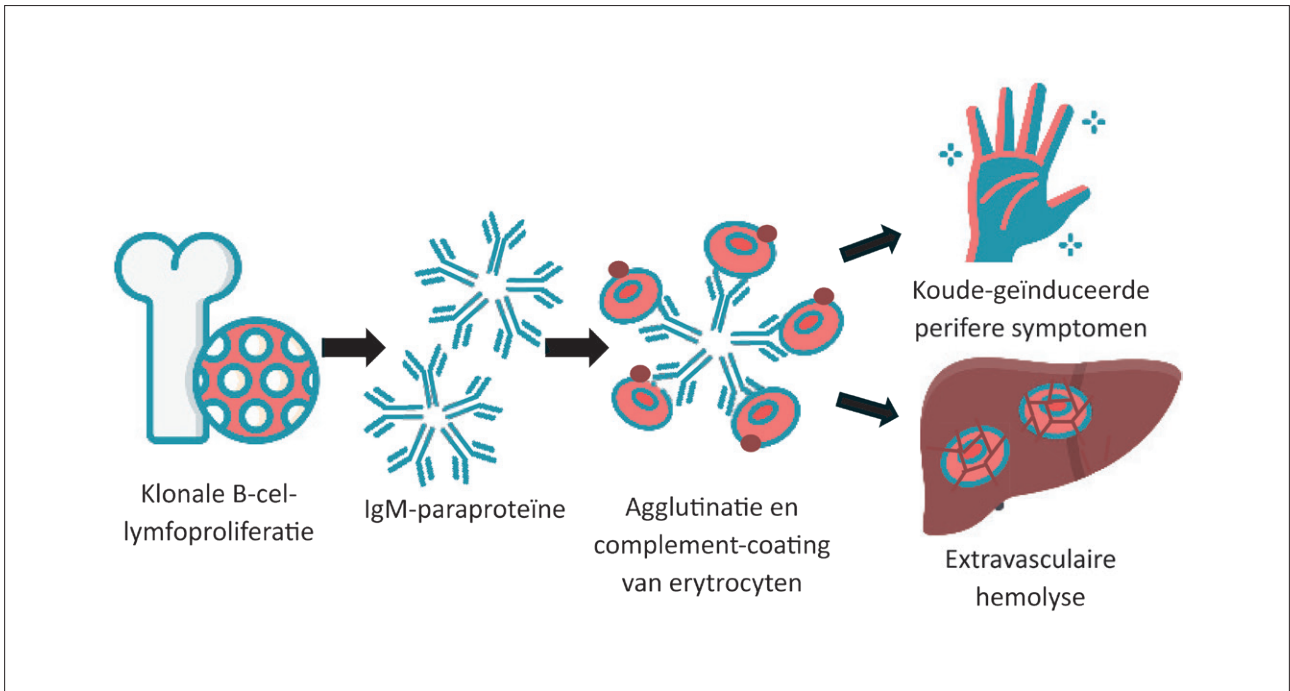
De diagnose koude AIHA wordt volgens internationale consensus gedefinieerd als een directe antiglobulinetest (DAT) die sterk positief is voor C3d, en een koude-antistoftiter (het aantal serumverduunningen waarbij de antistoffen nog agglutinatie veroorzaken) van  $\geq 64$  bij 4°C.<sup>4</sup> Koude AIHA wordt opgedeeld in 'cold agglutinin syndrome' (CAS)

en 'cold agglutinin disease' (CAD). Bij CAS ligt een geassocieerde ziekte, zoals een infectie, auto-immuunziekte of evidente maligniteit, ten grondslag aan de koude agglutinatie. In geval van CAD is er bij vrijwel alle patiënten een paraproteïnemie aantoonbaar, met of zonder een monoclonale B-cel-lymfoproliferatieve ziekte in beenmerg of bloed, zonder klinische of radiologische aanwijzingen voor een extramedullair non-Hodgkinlymfoom (zie *Figuur 2*). In een Noorse studie werden specifieke histologische, morfologische en moleculaire kenmerken gezien in beenmergbipten van 54 CAD-patiënten.<sup>5</sup> Die vertoonden sterke overeenkomsten met B-cel-non-Hodgkinlymfomen (B-NHL) zoals Waldenström macroglobulinemie (WM) en marginaalzone-lymfoom (MZL). Er werden echter verschillen gezien wat betreft architecturale pathologie, plasmacytoïde uitrijping en mutatieprofiel: de MYD88 L265P-mutatie bleek in alle casus afwezig.<sup>5</sup> Meestal betreft het bij CAD een kleine kloon met een mediane beenmerginfiltratie van 10% (varierend van 5% tot 80%). Deze typische CAD-geassocieerde lymfoproliferatieve ziekte is in de vijfde editie van de 'World Health Organization'-classificatie voor lymfoïde neoplasmata (WHO-HAEM5) opgenomen als separate entiteit, genaamd 'CAD-associated lymphoproliferative disease' (CAD-LPD).<sup>6</sup> Hoewel deze nieuwe definitie heden nog in beperkte mate wordt toegepast in de klinische praktijk, vraagt deze specifieke entiteit om een toegespitste behandeling. Gezien de beperkte ervaring met deze nieuwe pathologische classificatie blijft onderscheid tussen CAD-



**FIGUUR 1.** Ernstige acrocyanoseklachten bij een patiënt met koude AIHA.

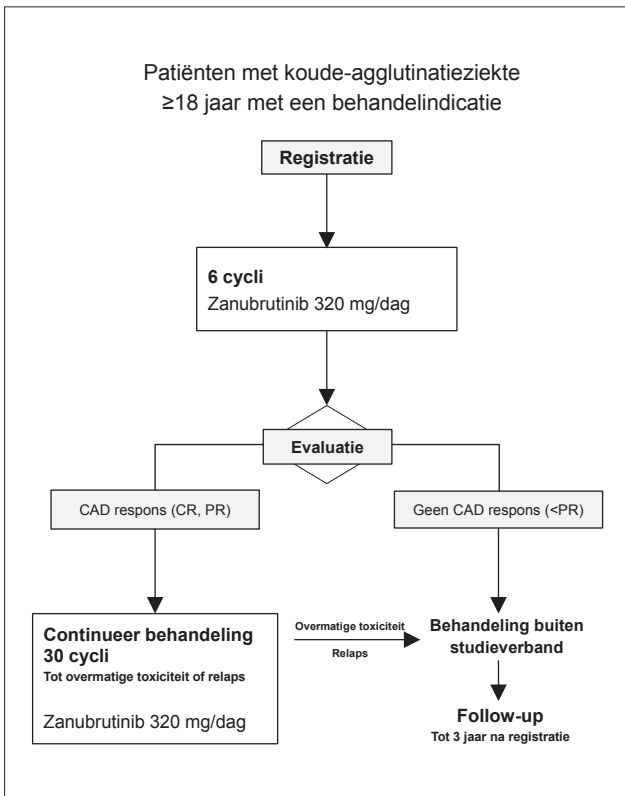
Foto's gebruikt met toestemming van patiënt.



**FIGUUR 2.** Schematisch weergegeven pathogenese van koude AIHA.  
Afbeelding ontworpen met Flaticon.com.

LPD versus IgM-MGUS, MZL of (voornamelijk MYD88-wild-type) WM met lokalisatie beperkt tot het beenmerg vooralsnog lastig. Voor de studie geldt dus dat classificatie

als CAD-LPD géén stringent inclusiecriteria is. Wel worden overte andere maligniteiten (zoals CLL, hooggradige NHL en lymfomen met extramedullaire betrokkenheid) uitgesloten, aangezien er dan geen sprake is van CAD maar van CAS.



**FIGUUR 3.** Schematisch overzicht van de HOVON 169-studie.

**HUIDIG BEHANDELARSENAAL**

‘Keep it warm’ is het uitgangspunt in de behandeling van koude AIHA, zoals het vermijden van kou en transfunderen via een verwarmd systeem.<sup>4</sup> Een aanzienlijk deel (tot 75%) van de patiënten heeft echter op enig moment een indicatie voor medicamenteuze behandeling door hemolytische anemie of significante CIPS.<sup>2</sup> Voor CAD bestaat geen curatieve behandeling. Huidige behandelmogelijkheden zijn gericht tegen de onderliggende B-celkloon of tegen complementactivatie. Rituximab is de meest toegepaste eerstelijns B-celgerichte therapie, maar heeft een matig responspercentage van 50% en een mediane responsduur van <1 jaar.<sup>7</sup> Combinaties met chemotherapeutica, zoals rituximab-bendamustine, leiden tot meer en langdurigere responsen.<sup>8</sup> Gezien de indolente aard van de onderliggende lymfoproliferatieve ziekte valt echter te bediscussieren of de korte- en langetermijntoxiciteit van deze middelen opweegt tegen de effectiviteit. Bovendien kan duur tot respons lang zijn voor beide opties. Sutimlimab, een complement 1s (C1s)-remmer, is sinds november 2022 door de ‘European Medicines Agency’ (EMA) goedgekeurd

**TABEL 1.** CAD-responscriteria (primair eindpunt).

<b>Complete respons (CR):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afwezigheid van anemie</li> <li>• Geen tekenen van hemolyse</li> <li>• Geen CIPS</li> <li>• Transfusie-onafhankelijkheid</li> <li>• Geen tekenen van klonale progressie*</li> </ul>
<b>Partiële respons (PR):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobinstijging van <math>\geq 0,9</math> mmol/l of naar binnen de normaalwaarden</li> <li>• Verbetering van CIPS (<math>\geq 1</math> graad verbetering)</li> <li>• Transfusie-onafhankelijkheid</li> <li>• Geen tekenen van klonale progressie*</li> </ul>
<b>Non-respons (NR):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niet voldaan aan criteria voor PR of CR</li> </ul>
<p>*Klonale progressie wordt gedefinieerd als: geen IgM-stijging van <math>\geq 25\%</math> of progressie van klinische symptomen die toe te wijzen zijn aan de onderliggende ziekte.</p>

voor de behandeling van CAD. Sutimlimab geeft via remming van de klassieke complementroute een effectieve vermindering van hemolyse, maar doet niets aan de onderliggende kloon of het pathologische IgM-paraproteïne en biedt dus geen uitkomst tegen hemagglutinatie en daarmee CIPS.<sup>9,10</sup> Voor meer informatie over sutimlimab-behandeling verwijzen we u naar het artikel over ODAP sutimlimab op pagina 115-22.

### RATIONALE VOOR DE HOVON 169-STUDIE

Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmers zijn zeer effectief bij verschillende B-NHL. Bij WM leidt de BTK-remmer ibrutinib tot snelle en diepe responsen, voornamelijk bij MYD88-gemuteerde patiënten.<sup>11,12</sup> Zanubrutinib is een tweedegeneratie-, specifieke BTK-remmer die sinds 2014 wordt gebruikt in de behandeling van B-celmaligniteiten.<sup>13</sup> Het middel is door de EMA en 'Food and Drug Administration' (FDA) geregistreerd als behandeling van chronische lymfatische leukemie (CLL), WM en tweedelijns-behandeling van mantelcellymfoom en MZL. In Nederland wordt het vergoed voor WM-patiënten met contra-indicatie voor chemotherapie of in tweedelijnssetting. In een klinische studie waarin zanubrutinib direct werd vergeleken met ibrutinib bij patiënten met WM (ASPEN-studie) werd een minstens even goede effectiviteit van zanubrutinib

**TABEL 2.** In- en exclusiecriteria.

<b>Belangrijkste inclusiecriteria:</b>
<p>CAD-diagnose, gedefinieerd als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronische hemolyse (aangetoond door <math>&gt;3</math> maanden onderdrukt haptoglobine) <b>EN</b></li> <li>• Koude-agglutinine-titer* van 64 of hoger bij 4°C <b>EN</b></li> <li>• Positieve DAT, sterk positief (<math>\geq 2+</math>) voor C3d en <math>\leq 2+</math> voor IgG</li> </ul> <p>Aanwezigheid van een klonale B-cel-lymfoproliferatieve aandoening met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-proteïne in het bloed, bevestigd met immunofixatie <b>EN/OF</b></li> <li>• Klonale CD20-positieve lymfocytenpopulatie in het beenmerg (in PA of IFT)</li> </ul> <p>Behandelindicatie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hb <math>\leq 10,5</math> g/dl (<math>\leq 6,5</math> mmol/l) <b>EN/OF</b></li> <li>• CIPS <math>\geq</math> graad 2 (acrocyanose of Raynaud-achtige klachten met invloed op dagelijks leven)</li> </ul> <p>Minimaal één eerdere CAD-behandeling ondergaan, tenzij niet in aanmerking komend voor andere beschikbare behandelopties</p>
<b>Belangrijkste exclusiecriteria:</b>
<p>Hooggradig lymfoom, CLL of extramedullair gelokaliseerd B-cellymfoom</p> <p>CAS gerelateerd aan een specifieke infectie of auto-immuunziekte</p> <p>Gemengde AIHA</p> <p>Eerdere behandeling met een BTK-remmer</p> <p>Klinisch relevante cardiovasculaire comorbiditeit</p> <p><i>*Indien nodig wordt titer centraal door Sanquin bepaald</i></p>

gezien ('major response rates' van 78% vs. 77% en 'very good partial response rates' van 28% vs. 19%, respectievelijk) en een gunstiger cardiovasculair toxiciteitsprofiel (2% vs. 15% atriumfibrilleren).<sup>14</sup> Daarentegen was de incidentie van neutropenie hoger in de zanubrutinib-groep (25% vs. 12%). In een substudie met zanubrutinib bij MYD88-wild-type WM werden eveneens hogere responspercentages gezien dan bekend is van ibrutinib, hetgeen van belang is gezien CAD-LPD per definitie MYD88-wild-type is.<sup>15</sup>

Gebaseerd op de pathofysiologische overeenkomsten tussen WM en CAD wordt verwacht dat BTK-remmers ook effectieve middelen voor CAD kunnen zijn. In een retrospectieve 'case serie' met 15 koude-AIHA-patiënten leidde ibrutinib inderdaad tot snelle responsen, zowel bij CAD als CAS. Het hemoglobinegehalte normaliseerde bij 12 van de 13 anemische patiënten, resulterend in transfusie-onafhankelijkheid van alle patiënten. Bovendien was er bij alle patiënten met acrocyanoseklachten sprake van klinische verbetering. Tot slot werkte het snel: de eerste responsen werden al binnen een maand gezien, wat aanzienlijk sneller is dan de maanden die vaak nodig zijn voor de eerste respons op rituximab of immuunchemotherapie.<sup>16</sup> Daarnaast worden BTK-remmers inmiddels ook ingezet bij auto-immuuncytopenieën zonder onderliggende maligne ziekte, zoals rilzabrutinib bij immuuntrombocytopenie.<sup>17</sup> Het idee hierbij is dat BTK-remmers tevens Fcγ-receptor-gemedieerde macrofagenactiviteit en antistofproductie door benigne B-cellen en plasmacellen remmen.<sup>18</sup> Deze uitkomsten zijn veelbelovend voor zanubrutinib als behandeling voor CAD.<sup>5</sup>

In de HOVON 169-studie zal het effect van zanubrutinib-behandeling worden geëvalueerd bij CAD-patiënten met aanwezigheid van een klonale B-celpopulatie, waaronder waarschijnlijk voornamelijk CAD-LPD, maar ook andere B-NHL met bijkomende AIHA die zich tot het beenmerg beperken, zoals WM of MZL. De hypothese is dat zanubrutinib een effectieve en veilige behandeling voor CAD zou kunnen zijn, met snel effect op zowel hemolytische anemie als CIPS.

### STUDIEOPZET

De HOVON 169-studie is een internationale, multicenter, fase IIb-studie voor volwassen patiënten met CAD (zie *Figuur 3*, pagina 151). Daarnaast moet sprake zijn van een behandelindicatie in de vorm van anemie (Hb ≤6,5 mmol/l) of CIPS ≥graad 2. CIPS worden als volgt geclassificeerd: graad 0: geen symptomen, graad 1: acrocyanose of Raynaud-achtige klachten, zonder invloed op dagelijks leven, graad 2: acrocyanose of Raynaud-achtige klachten met invloed op dagelijks leven, graad 3: gangreen of ulceraties. Patiënten worden continu behandeld met zanubrutinib in een dagelijkse

**TABEL 3.** Deelnemende centra en lokale hoofdonderzoekers.

Nederland		
Amsterdam	Amsterdam UMC	Dr. Josephine Vos
Rotterdam	Erasmus MC	Dr. Peter te Boekhorst
Groningen	UMC Groningen*	Dr. Hilde Kooistra
België		
Leuven	UZ Leuven	Dr. Daan Dierickx
Roeselare	AZ Delta	Dr. Dries Deeren
Noorwegen		
Bergen	Haukeland University Hospital Bergen	Dr. Øystein Halvorsen
Oslo	Oslo University Hospital	Dr. Tor Henrik Tvedt
Trondheim	St. Olavs University Hospital*	Prof. dr. Henrik Hjorth-Hansen
Denemarken		
Odense	Odense University Hospital	Dr. Henrik Frederiksen
Kopenhagen	Rigshospitalet	Dr. Troels Hammer
* Potentieel deelnemende centra		

dosering van 320 mg per os, in cycli van 28 dagen. Alle patiënten worden initieel behandeld gedurende zes cycli. Responderende patiënten zullen nadien zanubrutinib continueren tot een totaal van 36 cycli, of tot relaps of ernstige toxiciteit optreedt.

Primair eindpunt van de studie is de CAD-respons na zes cycli zanubrutinib, gebaseerd op hemolytische parameters, onderzoeker-gerapporteerde CIPS, transfusieafhankelijkheid en klonale respons (zie *Tabel 1*, pagina 152). Belangrijke secundaire eindpunten zijn kwaliteit van leven, progressievrije en totale overleving, en toxiciteit met speciale aandacht voor hartritme stoornissen en cytopenieën. Exploratief zullen patiënt-gerapporteerde CIPS worden vervolgd door middel van een vragenlijst. Ook worden karakteristieken van de onderliggende B-celkloon en verloop van biomarkers voor ziekteactiviteit, waaronder complementmarkers, vervolgd. Lichaamsmateriaal wordt verwarmd afgenomen, verwerkt en vervoerd, vanwege het risico op ex-vivo-agglutinatie na afname, dat laboratoriumuitslagen kan verstoren. Beenmergbipten worden achteraf centraal gereviseerd conform WHO-HAEM5-classificatiecriteria.

## BELANGRIJKSTE INCLUSIECRITERIA

De belangrijkste in- en exclusiecriteria staan in *Tabel 2*, pagina 152.

## PATIËNTAANTALLEN EN VOORTGANG

Er zullen 25 patiënten met CAD worden geïncludeerd, uitgaande van een responspercentage van 60% bij primaire-eindpuntanalyse ten opzichte van een historisch responspercentage van 30%.<sup>19</sup> Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 10 centra in vier landen (zie *Tabel 3*, pagina 153). Naar verwachting opent de studie in het tweede kwartaal van 2024. De studie is opgezet in samenwerking met de HOVON-Lymfoomwerkgroep en de sponsor van de studie is HOVON. De studie wordt financieel ondersteund door BeiGene.

## REFERENTIES

- Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK. Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Br Med J* 1981; 282:2023-7.
- Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020;136:480-8.
- Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2016;2016:226-31.
- Jäger U, Barcellini W, Broome CM, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020;41:100648.
- Randen U, Trøen G, Tierens A, et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014;99:497-504.
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1720-48.
- Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925-8.
- Berentsen S, Randen U, Oksman M, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood* 2017;130:537-41.
- Röth A, Barcellini W, D'Sa S, et al. Sutimlimab in cold agglutinin disease. *N Engl J Med* 2021;384:1323-34.
- Röth A, Broome CM, Barcellini W, et al. Sutimlimab provides clinically meaningful improvements in patient-reported outcomes in patients with cold agglutinin disease: results from the randomised, placebo-controlled, Phase 3 CADENZA study. *Eur J Haematol* 2023;110:280-8.
- Treon SP, Gustine J, Meid K, et al. Ibrutinib monotherapy in symptomatic, treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2755-61.
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430-40.
- EMA. Summary of product characteristics: Brukinsa (zanubrutinib), 2023. Beschikbaar via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brukinsa-epar-product-information_en.pdf)
- Tam CS, Opat S, D'Sa S, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136:2038-50.
- Dimopoulos M, Sanz RG, Lee HP, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. *Blood Adv* 2020;4:6009-18.
- Jalink M, Berentsen S, Castillo JJ, et al. Effect of ibrutinib treatment on hemolytic anemia and acrocyanosis in cold agglutinin disease/cold agglutinin syndrome. *Blood* 2021;138:2002-5.
- Kuter DJ, Efrain M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2022;386:1421-31.
- Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR, et al. Preclinical efficacy and anti-inflammatory mechanisms of action of the Bruton tyrosine kinase inhibitor rilzabrutinib for immune-mediated disease. *J Immunol* 2021;206:1454-68.
- Röth A, Berentsen S, Barcellini W, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood* 2022;140:980-91.