

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sutimlimab (Enjaymo[®])

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel.....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Sutimlimab.	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
aHR	Adjusted hazard-ratio
AIHA	Autoimmun-hämolytische Anämie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CA	Cold agglutinin
CAD	Cold agglutinin disease, Kälteagglutinin-Krankheit
CAS	Cold agglutinin syndrome, Kälteagglutinin-Syndrom
DAT	Direct antiglobulin test, direkter Antihuman-Globulin-Test
EKT	Erythrozytenkonzentrat-Transfusion
EMA	Europäischen Arzneimittel-Agentur
Hb	Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
LHD	Lactatdehydrogenase
LPD	Low grade clonal B-cell lymphoproliferative disorder, niedriggradige klonale B-Zell-proliferative Erkrankung
MAC	Membrane attack complex, Membranangriffskomplex
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
TEAE	Treatment emergent adverse event
QoL	Quality of life, Lebensqualität

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 0 (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:	Sutimlimab
Handelsname:	Enjaymo®
ATC-Code:	L04AA55 (neu ab 2024 L04AJ04)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
1808835	EU/1/22/1687/001	50 mg/ml	1 Durchstechflasche
1808858	EU/1/22/1687/002	50 mg/ml	6 Durchstechflaschen
PZN: Pharmazentralnummer			

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.

Sutimlimab ist für die Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (*cold agglutinin disease*, CAD) zugelassen (1). Die CAD (ICD-10-Code D59.12) gehört zu den autoimmunhämolytischen Anämien (AIHA). Diese lassen sich je nach Temperaturbereich unterteilen, in welchem die jeweils relevanten pathologischen Autoantikörper am aktivsten sind: in warme, kalte und gemischte AIHA (2). Bei der CAD handelt es sich um eine sehr seltene Bluterkrankung mit einer Prävalenz von 5 bis 20,5 Fällen pro Million Einwohnern, einer Jahresinzidenz von ca. 0,5 bis 2:1.000.000 und einem medianen Alter bei Krankheitsbeginn von 67 Jahren (3). Damit ist die CAD überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters und kommt äußerst selten vor dem 50. Lebensjahr vor. Bei CAD greift das körpereigene Immunsystem die Erythrozyten an und zerstört diese (Hämolyse). Durch die Zerstörung der Erythrozyten kann es zu einer schweren Anämie kommen. Die Anämie bei CAD ist zumeist chronisch-rezidivierend und fluktuiert in ihrer Schwere erheblich über den Krankheitsverlauf. Typisch für CAD ist zudem ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolie, Herzinfarkt und Schlaganfall (4–6). Die Mortalität innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnose zeigte bei Patienten mit CAD in einer dänischen, retrospektiven Populationsstudie einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe (adjusted HR [95%-KI]: 3,00 [1,64 – 5,48], $p = 0,0004$). Die Mortalitätsrate bei Patienten mit CAD ist somit deutlich erhöht (5).

Pathophysiologischer Hintergrund

Die hämolytische Anämie bei CAD wird ausgelöst durch pathologische klonale oder oligoklonale IgM-Autoantikörper, die Kälteagglutinine (*cold agglutinins*, CA). Sie werden von Plasmazellen sezerniert, welche das letzte Stadium der Ausdifferenzierung innerhalb der B-Lymphozyten-Zellreihe darstellen. Bei Temperaturen unterhalb der normalen Körperkerntemperatur, d.h. $< 37\text{ °C}$, binden sich die CA über schwache Van-der-Waals-Kräfte an Erythrozytenantigene. Die Stärke dieser Van-der-Waals-Kräfte hängt dabei von der Temperatur ab - je kälter die Temperatur, desto stärker wirken die Van-der-Waals-Kräfte (7). Die Temperaturabhängigkeit der CAD spiegelt sich in den Inzidenzen der Erstdiagnosen über den Jahresverlauf wider. Während der Sommermonate ist sie signifikant geringer, verglichen

mit den kälteren Monaten. Dies konnte in populationsepidemiologischen Datenanalysen für Norwegen, Dänemark und die Lombardei (Italien) gezeigt werden (8). Exazerbationen, insbesondere sich fulminant verschlechternde Anämien, können bei dieser chronischen Krankheit jedoch jederzeit und plötzlich auftreten.

Die kälteabhängige Bindung der CA an Erythrozytenantigene führt zur Agglutination der Erythrozyten und Bildung eines IgM-Erythrozyten-Komplexes, der wiederum das Komplement-C1-Plasma-Glykoprotein bindet. Dadurch wird der erste Schritt des klassischen Komplementwegs im Komplementsystem des angeborenen Immunsystems als Folge der zugrunde liegenden Erkrankung aktiviert. Am klassischen Komplementweg sind kaskadenartig vorwiegend neun Plasma-Glykoproteine (C1-C9) beteiligt (Abbildung 2-1). Seine Aktivierung führt zur fortwährenden Zerstörung der Erythrozyten, zur chronischen Hämolyse, die durch unvollständige Komplementsystem-Aktivierung zu ca. 90 % extravasal vorwiegend in der Leber, aber auch in geringem Ausmaß in der Milz erfolgt. Hierbei werden die betroffenen Erythrozyten über C3b opsoniert, d. h. sie werden zur Eliminierung (Phagozytose) durch Makrophagen markiert, die den C3b-Rezeptor exprimieren. In der Leber sind dies die Kupffer-Zellen. Beim Abbau der Erythrozyten wird ihr Hämoglobin gespalten. Seine Proteinanteile (Globine) werden metabolisiert und der eisenhaltige Farbstoff Häm wird weiter zu Bilirubin abgebaut. Bilirubin wird zur Ausscheidung über die Galle glucuronidiert und das Eisen wird wiederverwertet. Dieser Ablauf der chronischen Hämolyse ist der pathophysiologische Mechanismus der CAD. Er führt in schwereren Fällen zur krankheitstypischen Anämie, die lebensbedrohlich werden kann. Die chronische Hämolyse kann jedoch auch in geringem Ausmaß zu ca. 10 % intravasal nach vollständiger Komplementsystem-Aktivierung bis C9 erfolgen. Hierbei werden als letzter Schritt des klassischen Komplementweges Membranangriffskomplexe (*membrane attack complex*, MAC) in die betroffenen Erythrozytenmembranen eingebaut. Der MAC ist eine porenartige Struktur mit ca. 10 nm Durchmesser. Sie durchlöchert und destabilisiert die Membran, so dass Wasser und Elektrolyte ungehindert zwischen intra- und extrazellulärem Medium fließen können, was zur Lyse der Zellmembran führt.

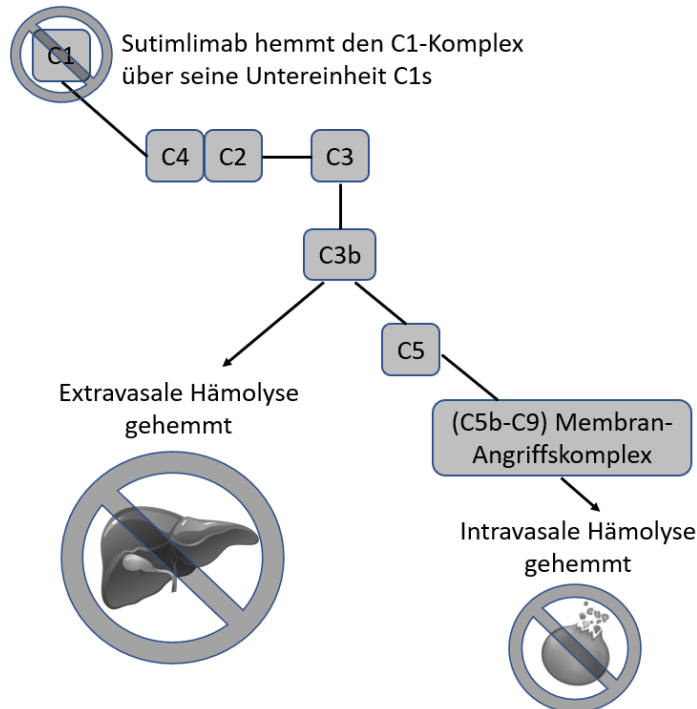
Klassischer Weg des Komplementsystems

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Sutimlimab.

Sutimlimab hemmt die pathologische chronische extra- und intravasale Hämolyse bei CAD bereits am Beginn (*upstream*) des klassischen Komplementwegs durch selektive Inhibition der Glykoprotein-Untereinheit C1s (9).

Die CA-Bindung an Erythrozyten mit der Folge der Agglutination geschieht aufgrund ihrer Temperaturabhängigkeit bevorzugt in den kälteexponierten Akren, also in den Gefäßen der Hände und Finger, Füße und Zehen, Nase, Ohren und in weiteren vorspringenden Körperteilen. Die Erythrozytenagglutination kann zum Verschluss der Arteriolen und Kapillaren führen. Dies kann eine Ischämie dieser Körperteile auslösen. Die äußerlich sichtbaren Leitsymptome der CAD sind daher Akrozyanosen bei Kälteexposition, die bei Erwärmung reversibel sein können.

Der menschliche Körper ist in der Lage, die Produktion von Erythrozyten bis auf das Achtfache zu steigern. Daher gibt es CAD-Patienten mit vollständig kompensierter Hämolyse oder nur leichter Anämie, ohne wesentliche Symptome. Unabhängig von Anämien können jedoch beherrschbare Akrozyanosen und geringfügig einschränkende Fatigue auftreten. Dieser Patientengruppe wird eine *Watch-and-Wait* Strategie empfohlen, d.h. die Patienten sollen sich lediglich warm halten, Auskühlung insbesondere der Akren vermeiden, ggf. Folsäure und Vitamin B12 zur Unterstützung der gesteigerten Erythropoese einnehmen und regelmäßig das große Blutbild überwachen lassen (2, 7, 10).

Schwer betroffene Patienten hingegen können unter typischen Anämiesymptomen leiden. Diese sind z.B. Blässe, chronischen schweren *Fatigue*, Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe,

Tachykardie oder Schwindel. Die *Fatigue* wird neben der Anämie auch durch die vermehrte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen im Rahmen der chronischen Komplement-Aktivierung ausgelöst. Die Anämie kann bis zum lebensbedrohlichen Notfall führen, insbesondere wenn akute Situationen wie größere Operationen, Infektionen oder schwere Kälteexposition die pathologische Hämolyse bedrohlich steigern. In Notfallsituationen aufgrund von schweren Anämie-Symptomen werden Erythrozytenkonzentrat-Transfusion (EKT) mit einem Infusionswärmer zur Stabilisierung der Patienten eingesetzt. In Notfallsituationen aufgrund von hämolytischen Krisen und nur in Einzelfällen kann auch eine Plasmapherese mit dem Ziel der sofortigen Senkung der CA-Titer zum Einsatz kommen (11, 12). Diese Interventionen erzielen jedoch nur einen kurz anhaltenden Effekt, denn die Produktion der krankhaften CA-Autoantikörper durch die Plasmazellen bleibt davon unberührt.

Bei den klinischen Manifestationen der CAD kann unterschieden werden zwischen kälteinduzierten, agglutinationsvermittelten und meist reversiblen Folgen wie Akrozyanose, Raynaud-Phänomen, Livedo reticularis, Ischämie, Gangrän/Nekrosen (selten) und komplementvermittelten, kurzfristig-irreversiblen Folgen wie chronischer Hämolyse, Anämie mit ihren typischen Symptomen, Ikterus, Pruritus, Urtikaria und Hämoglobinurie. Interaktionen zwischen den Komplement- mit Koagulations-Signalwegen können akutes Nierenversagen und die für CAD typischen Thromboembolien auslösen (Lungenembolie, Herzinfarkt, Schlaganfall etc.). Insbesondere Thromboembolien erhöhen das Frühmortalitätsrisiko bei CAD signifikant und erheblich (4, 5).

Die primäre CAD ist definiert durch das Fehlen einer ursächlichen Grunderkrankung, chronische Hämolyse, einen krankhaft erhöhten CA-Titer bei 4 °C Untersuchungstemperatur (am häufigsten definiert als ≥ 64) und charakteristische Befunde im direkten Coombs-Test (*direct antiglobulin test*, direkter Antihuman-Globulin-Test, DAT). Bei der CAD handelt es sich um eine niedriggradige klonale B-Zell-proliferative Erkrankung (*low grade clonal B-cell lymphoproliferative disorder*, LPD). Besteht hingegen eine Grunderkrankung wie akute Infektionen (Mykoplasmen, seltener Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, Röteln), offenkundige klinische bzw. radiologische Malignität (typischerweise B-Zell-Lymphome) oder rheumatologische Erkrankungen (z.B. systemischer Lupus erythematodes) handelt es sich um ein sekundäres Kälteagglutinin-Syndrom (*cold agglutinin syndrome*, CAS), in Abgrenzung zur CAD (7, 13–16).

Wirkmechanismus von Sutimlimab

Sutimlimab ist ein therapeutischer humanisierter rekombinanter monoklonaler Antikörper, der selektiv das C1s-Protein im C1-Komplex des Komplementsystems hemmt. Dieser besteht aus seinen drei Untereinheiten C1q, C1r und C1s, die im molekularen Anzahlverhältnis C1qr²s² zusammengesetzt sind. Sutimlimab hemmt die nachfolgende Kaskade des klassischen Komplementwegs gleich zu Beginn an seinem C1-Komplex (*Upstream-Hemmung*, Abbildung 2-1). Die beiden anderen Wege des Komplementsystems, der alternative und der Lektin-Weg, bleiben jedoch intakt (16). Sutimlimab ist der erste Vertreter dieses Wirkprinzips (*first-in-class*).

Indem Sutimlimab den klassischen Komplementweg blockiert, kommt die krankhafte Opsonierung der betroffenen Erythrozyten zum Erliegen. Daher wird ihre Eliminierung durch Makrophagen, vorwiegend in der Leber (Kupffer-Zellen) verhindert. Auf diese Weise wird die krankheitstypische chronische Hämolyse gestoppt und damit auch die Ursache für die Anämie bei CAD. Anstatt regelmäßig die zerstörten Erythrozyten mit EKT zu ersetzen, wird so deren fortwährende pathologische Zerstörung gestoppt. Die Unabhängigkeit von EKT bzw. deren Reduzierung ist ein wesentliches Ziel der Behandlung mit Sutimlimab bei CAD. Ebenso steht die Behandlung der weiteren Anämiefolgen im Fokus. In einer in vitro Studie konnte gezeigt werden, dass Sutimlimab neben der Unterbindung der chronischen Hämolyse auch die über den klassischen Komplementsignalweg vermittelte krankheitstypische Proliferation autoimmuner, menschlicher B-Lymphozyten signifikant hemmt (17).

Sutimlimab wird intravenös in den ersten zwei Wochen zunächst wöchentlich verabreicht, danach alle 14 Tage. Aufgrund der Temperaturabhängigkeit der CAD wird dabei der Einsatz eines Infusions-Infusionswärmers empfohlen.

Wenn bei CAD-Fällen die beschriebene *Watch-and-Wait*-Strategie nicht mehr ausreicht, steht bislang weltweit keine zugelassene Therapie zur Verfügung. *Off-Label* wird mangels bisheriger Alternativen Rituximab ± Zytostatikum (Bendamustin, Fludarabin oder Bortezomib) genannt (2, 7, 10). Mit diesem Therapieansatz sollen die B-Lymphozyten dezimiert und somit indirekt eine Titerreduktion der zirkulierenden krankhaften CA-Autoantikörper erzielt werden. Der entscheidende Nachteil dieses Therapieansatzes ist jedoch sein relativ langsamer Wirkungseintritt von durchschnittlich 1,5 Monaten (18). Rituximab richtet sich nicht direkt bzw. spezifisch gegen die Zellen der B-Lymphozyten-Zellreihe, die die CA produzieren: die Plasmazellen. Im Gegensatz zum Rest der B-Lymphozyten-Zellreihe präsentieren Plasmazellen nämlich kein CD20-Oberflächenprotein, was jedoch das *drug target* von Rituximab darstellt. Durch Rituximab ± Zytostatikum werden die Titer der CA zwar mittelfristig abgesenkt, jedoch nicht komplett eliminiert und folglich die chronische Hämolyse nicht gestoppt. Dies hat zur Folge, dass die Patienten trotz Rituximab ± Zytostatikum abhängig von EKT bleiben können (19). Diese bringen das Problem einer möglichen Eisenüberladung mit sich, da das Häm-Eisen beim Abbau von Erythrozyten wiederverwertet wird. Außerdem können sie zu einer gefährlichen Alloimmunisierung führen. Rituximab ± Zytostatikum kann teils gravierende Nebenwirkungen verursachen, vor allem schwere Neutropenien und in deren Folge schwere Infektionen. Dies ist gerade deshalb zu berücksichtigen, weil Rituximab ± Zytostatikum nur von begrenzter Wirkdauer ist und die Gabe zyklisch wiederholt werden muss. Diese Therapie bringt außerdem eine relativ hohe Rate von *non-respondern* mit sich (15, 20–22).

Weil der Hauptpathomechanismus bei CAD in der krankhaften Aktivierung des Komplementsystems besteht, ist seine Hemmung ein naheliegender Therapieansatz. Dies kann grundsätzlich an verschiedenen Punkten der Komplementkaskaden geschehen. Die ersten Versuche, das Komplementsystem bei CAD mit Eculizumab an C5 zu hemmen, ergaben zwar eine teilweise Abschwächung der chronischen Hämolyse, die über die signifikant gesunkenen Lactatdehydrogenase (LHD)-Werte beobachtet wurde. Das zur Behandlung der Anämie entscheidende therapeutische Ziel einer relevanten und andauernden Anhebung der Hb-Werte

konnte jedoch mit Eculizumab nicht erreicht werden (23). Die C5-Hemmung erfasst nicht die C3b-vermittelte extravasale Hämolyse, die der Anämie bei CAD hauptsächlich zugrunde liegt (Abbildung 2-1).

Mit Pegcetacoplan wurde in den USA im Mai 2021 und in der EU im Dezember 2021 ein Komplementinhibitor für das Anwendungsgebiet paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Pegcetacoplan inhibiert die Spaltung und damit die Aktivierung von C3 und stoppt so die extra- und intravasale Hämolyse (24). Erstere ist der Hauptpathomechanismus bei CAD. Im Gegensatz zu Sutimlimab hemmt Pegcetacoplan jedoch alle drei Wege des Komplementsystems und nicht nur den klassischen Weg. Im Vergleich zu gesunden Personen konnten bei Patienten mit CAD signifikant niedrigere Werte von C4 und C2 nachgewiesen werden, was durch deren ständigen Verbrauch im Krankheitsgeschehen erklärt wird. Von C5 liegen jedoch nicht signifikant niedrigere Werte vor (25). Dies deutet darauf hin, dass im Krankheitsgeschehen bei CAD die Aktivierung des klassischen Komplementwegs vorherrscht, während der terminale Weg (C5-Spaltung) nicht wesentlich aktiviert wird. Pegcetacoplan wird derzeit in einer klinischen Studie bei Patienten mit CAD untersucht (NCT05096403). Aus einer mechanistischen Perspektive blockiert Pegcetacoplan auch solche Anteile des Komplementsystems, die nicht für das Krankheitsgeschehen bei CAD verantwortlich sind. Das Ausmaß der Blockaden entscheidet sowohl über die Wirkungen als auch die Nebenwirkungen bei Komplementsystem-Inhibitoren (26). Pegcetacoplan ist bisher nicht für das Anwendungsgebiet CAD zugelassen.

Sutimlimab stoppt rasch und dauerhaft sowohl die extra- als auch intravasale chronische Hämolyse und wirkt so der Anämie und den subjektiv stark beeinträchtigenden Symptomen ebenso schnell und anhaltend entgegen. Dies konnte eindrucksvoll in der einarmigen *open-label* Phase III-Studie CARDINAL (NCT03347396) zu Sutimlimab bei Patienten mit CAD und kürzlicher Bluttransfusionsanamnese an 24 Patienten gezeigt werden (16, 27). Mehr als 70 % der Patienten benötigten unter der Behandlung mit Sutimlimab keine Erythrozytentransfusion mehr. Ihre Gesamtzahl sank von vor der Behandlung vs. nach der Behandlung von 105 auf 25 (28). Zudem konnte ein rascher Anstieg des Hämoglobin (Hb)-Wertes beobachtet werden, ebenso normalisierten sich die Bilirubinwerte rasch und dauerhaft. Bilirubin ist als Abbauprodukt des Hämoglobins ein direkter Kontrollmarker für die Aktivität der chronischen Hämolyse bei CAD. Dass die Aktivität des klassischen Komplementsignalwegs unter Sutimlimab dauerhaft gehemmt wurde, konnte über Gesamt-C4 und Wieslab[®]-CP belegt werden. Die Behandlung mit Sutimlimab führte außerdem zur Reduktion der thromboembolischen Marker D-Dimer und Thrombin-Antithrombin-III-Komplex, was insbesondere mit Hinblick auf das krankheitstypisch erhöhte Thromboembolie-Risiko bei CAD relevant ist. Den Normalisierungen der Laborparameter entsprach eine signifikante Verbesserung der subjektiven Lebensqualität (*quality of live*, QoL) in der FAZIT-Fatigue Skala.

Bezüglich der Sicherheit von Sutimlimab wurden keine *treatment emergent adverse events* (TEAE) berichtet, die auf potenzielle Überempfindlichkeitsreaktionen hindeuten würden. Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (> 5 %) von Sutimlimab in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

CARDINAL (NCT03347396) waren Bluthochdruck und infusionsbedingte Reaktionen (16, 27). Dies steht im Gegensatz zu den bekannten, teils gravierenden Nebenwirkungen der bisherigen *Off-Label*-Therapien mit Rituximab ± Zytostatikum, die v.a. schwere Neutropenien mit der Folge von bedrohlichen Infektionen auslösen können.

Da Sutimlimab am Anfang der pathophysiologischen Kausalkette von CAD weder die Produktion von CA noch deren Bindung an Erythrozytenantigene beeinflusst, kann es unter einer Sutimlimab-Therapie weiterhin zu Akrozyanosen kommen (29). Insbesondere gegenüber lebensgefährlichen anämischen Zuständen und auch mit Hinblick auf QoL stellen Akrozyanosen jedoch nicht das Hauptproblem bei CAD dar, weil diese meist durch Erwärmung spontan reversibel sind. Das Hauptproblem bei CAD sind die akut bedrohlichen Anämien, ausgelöst durch die krankhafte chronische Hämolyse. Zudem und eher chronisch-dauerhaft nimmt die *Fatigue* bei CAD-Patienten oft lebens einschränkende Ausmaße an.

Bisher gibt es weltweit keine zugelassene Therapie für CAD. Gegenüber den *Off-Label*-Therapien mit Rituximab ± Zytostatikum und Eculizumab bietet Sutimlimab einen innovativen Therapieansatz, der den Pathomechanismus der CAD gezielter anspricht. Sutimlimab ermöglicht einen direkten, nicht-zytotoxischen, raschen sowie dauerhaft wirksamen Stopp der Anämie Ursache bei CAD - der chronischen Hämolyse. Sutimlimab kann die Notfallbehandlungen mit EKT verhindern bzw. stark reduzieren. Die Unabhängigkeit von EKT ist ein wesentliches Ziel der Behandlung mit Sutimlimab bei CAD. Zudem steht die Reduktion lebens einschränkender *Fatigue* im Vordergrund. Hinzu kommt die Behandlung der weiteren ernsthaften Anämiefolgen. Jenseits von Laborparametern wird die subjektiv häufig als lebensqualitätseinschränkend wahrgenommene *Fatigue* verbessert, zeitlich korrelierend zum Stopp der chronischen Hämolyse.

Der *first-in-class* C1-Komplement-Hemmer Sutimlimab spricht als innovativer Behandlungsansatz erstmals die vorgenannten Therapieziele und des damit verbundenen, bislang ungedeckten hohen medizinischen Bedarfs (*unmet need*) bei CAD an.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Sutimlimab (Enjaymo [®]) ist indiziert zur Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit (<i>cold agglutinin disease</i> , CAD).	ja	15.11.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“ CAD: Kälteagglutinin-Krankheit			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht wurden der Fachinformation von Enjaymo[®] entnommen (1).

Die Informationen zum Datum der Zulassungserteilung entstammen den Internetseiten der Europäischen Kommission (<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/>) und der europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

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
Nicht zutreffend	

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.

Die administrativen Angaben zu Enjaymo® wurden der Website der EMA und der Fachinformation entnommen (1).

Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Sutimlimab (Enjaymo®) erfolgte auf Grundlage der Fachinformation sowie der öffentlich zugänglichen wissenschaftlichen Fachliteratur, die durch Handrecherchen mit der Suchmaschine google.com, scholar.google.com und in Datenbanken wie der *U.S. National Library of Medicine Premier Bibliographic Database* (MEDLINE) und sonstigen über *PubMed* zugänglichen Datenbanken ermittelt wurde.

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. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Enjaymo®: Stand November 2022; 2022 [Stand: 18.11.2022]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enjaymo-epar-product-information_de.pdf.
2. Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 176(3):395–411. doi: 10.1111/bjh.14478.
3. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020; 136(4):480–8. doi: 10.1182/blood.2020005674.
4. Broome C, Cunningham JM, Mullins M, Jiang X, Bylsma L, Fryzek J et al. Incidence of Thromboembolic Events Is Increased in a Retrospective Analysis of a Large Cold Agglutinin Disease (CAD) Cohort. *Blood* 2017; 130(Supplement 1):928. doi: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.928.928.
5. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Öztürk B, Fryzek JP, Arias JM et al. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv* 2019; 3(20):2980–5. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000476.
6. Kamesaki T, Nishimura J-I, Wada H, Yu E, Tsao E, Morales J et al. Demographic characteristics, thromboembolism risk, and treatment patterns for patients with cold agglutinin disease in Japan. *Int J Hematol* 2020; 112(3):307–15. doi: 10.1007/s12185-020-02899-6.
7. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev* 2020; 41(k. A.):100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
8. Hansen DL, Berentsen S, Fattizzo B, Hansen PL, Barcellini W, Frederiksen H. Seasonal variation in the incidence of cold agglutinin disease in Norway, Denmark, and Italy. *Am J Hematol* 2021; 96(7):E262-E265. doi: 10.1002/ajh.26196.
9. Jäger U, D'Sa S, Schörghofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C et al. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood* 2019; 133(9):893–901. doi: 10.1182/blood-2018-06-856930.
10. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood* 2021; 137(10):1295–303. doi: 10.1182/blood.2019003809.

11. Siami FS, Siami GA. A last resort modality using cryofiltration apheresis for the treatment of cold hemagglutinin disease in a Veterans Administration hospital. *Therapeutic apheresis and dialysis* 2004; 8(5):398–403. doi: 10.1111/j.1526-0968.2004.00182.x.
12. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019; 34(3):171–354. doi: 10.1002/jca.21705.
13. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W et al. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91(4):460–6. doi: 10.3324/%25x.
14. Berentsen S. Complement Activation and Inhibition in Autoimmune Hemolytic Anemia: Focus on Cold Agglutinin Disease. *Semin Hematol* 2018; 55(3):141–9. doi: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.002.
15. Berentsen S. How I manage patients with cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2018; 181(3):320–30. doi: 10.1111/bjh.15109.
16. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M et al. Inhibition of Complement C1s with Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Results from the Phase 3 Cardinal Study. *Blood* 2019; 134(Supplement 2):LBA-2-LBA-2. doi: 10.1182/blood-2019-132490.
17. Nikitin PA, Rose EL, Byun TS, Parry GC, Panicker S. C1s Inhibition by BIVV009 (Sutimlimab) Prevents Complement-Enhanced Activation of Autoimmune Human B Cells In Vitro. *J Immunol* 2019; 202(4):1200–9. doi: 10.4049/jimmunol.1800998.
18. Randen U, Trøen G, Tierens A, Steen C, Warsame A, Beiske K et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. *Haematologica* 2014; 99(3):497–504. doi: 10.3324/haematol.2013.091702.
19. Mullins M, Jiang X, Bylsma LC, Fryzek JP, Reichert H, Chen EC et al. Cold agglutinin disease burden: a longitudinal analysis of anemia, medications, transfusions, and health care utilization. *Blood Adv* 2017; 1(13):839–48. doi: 10.1182/bloodadvances.2017004390.
20. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004; 103(8):2925–8. doi: 10.1182/blood-2003-10-3597.
21. Berentsen S, Randen U, Vågan AM, Hjorth-Hansen H, Vik A, Dalgaard J et al. High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease. *Blood* 2010; 116(17):3180–4. doi: 10.1182/blood-2010-06-288647.
22. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic

- prospective multicenter trial. *Blood* 2017; 130(4):537–41. doi: 10.1182/blood-2017-04-778175.
23. Röth A, Bommer M, Hüttmann A, Herich-Terhürne D, Kuklik N, Rekowski J et al. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv* 2018; 2(19):2543–9. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024190.
 24. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021; 384(11):1028–37. doi: 10.1056/NEJMoa2029073.
 25. Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC et al. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood* 2014; 123(26):4015–22. doi: 10.1182/blood-2014-02-556027.
 26. Morgan BP, Harris CL. Complement, a target for therapy in inflammatory and degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14(12):857–77. doi: 10.1038/nrd4657.
 27. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M et al. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med* 2021; 384(14):1323–34. doi: 10.1056/NEJMoa2027760.
 28. Röth A, Guillonneau S, Narcisse N, Carita P, Su J, Joly F. Effect of Sutimlimab Treatment on Healthcare Resource Utilization in Patients with Cold Agglutinin Disease. *Blood* 2020; 136(Supplement 1):17–8. doi: 10.1182/blood-2020-139738.
 29. Gelbenegger G, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Buchtele N, Sillaber C, Fillitz M et al. Inhibition of complement C1s in patients with cold agglutinin disease: lessons learned from a named patient program. *Blood Adv* 2020; 4(6):997–1005. doi: 10.1182/bloodadvances.2019001321.