



Sutimlimab vid Cold Agglutinin Disease (köldhemolys)

Tidig bedömningsrapport 2022-05-23

Substans (läkemedel)	Sutimlimab, <i>alias</i> BIVV009 och TNT009
Nyhetsbeskrivning	Ny substans vid Cold Agglutinin Disease (köldhemolys).
Klassificering	ATC-kod: L04AA55 Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
Företag	Sanofi/Genzyme
Indikation, förväntad	Baserad på CARDINAL-studien [1]: Vuxna patienter med köldhemolys (eng.: Cold Agglutinin Disease [CAD]) definierat som; <ul style="list-style-type: none"> - förekomsten av kronisk hemolys, - ett positivt polyspecifikt testresultat för direkt antiglobulin, - ett monospecifikt direkt antiglobulintestresultat starkt positivt för C3d, - en kall agglutinititer på 1:64 eller högre uppmätt vid 4°C, - ett direkt antiglobulintestresultat för IgG på 1+ eller mindre.
Verkningsmekanism	Sutimlimab är en monoklonal antikropp utformad för att binda C1-proteinet, som är ansvarigt för att aktivera den klassiska komplementvägen. På det sättet aktiveras inte den klassiska komplementvägen av IgM (kalla agglutinin) som annars kan aktivera den klassiska komplementvägen och resultera i hemolys för patienter med köldhemolys.
Dosering, förväntad	Dosregim baserat på CARDINAL-studien [1]: Dag 0, dag 7 och därefter varannan vecka. Viktbaserad dos: <ul style="list-style-type: none"> - <75 kg: 6,5 g - ≥75 kg: 7,5 g Livslång behandling: Baserat på data från Danmark (112 patienter) är medianöverlevnad efter diagnostisering 8,8 år [2].
Administreringsätt	Administration av sjukvårdspersonal. Sutimlimab blandas med 500 ml NaCl 0,9 %. Intravenös infusion (60 min) [3].
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-11 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-08 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Specialistläkare inom hematologi, slutenvård.
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Prisuppgift för sutimlimab saknas. Ett nytt biologiskt läkemedel mot en sjukdom utan specifik behandling brukar betinga ett högt pris. Den nuvarande medicinska behandlingen av CAD är komplex och det är inte alltid patienter får medicinsk behandling. Det gör att det är svårt att komma fram till ett pris, men till exempel kostar rituximab som monoterapi mellan 17 500 och 50 000 kronor per år [4].



Behov av specifik diagnostika	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Sutimlimab kräver behandling och observation på sjukhus. Behandlingen kräver dessutom noggrann uppföljning med bland annat olika laboratorieparametrar.
Sjukdomen	
Förekomst	Antal patienter aktuella för behandlingen: Incidens: Inga officiella svenska siffror för CAD. 0,18-0,19/100 000 person per år, baserad på data från Danmark och Norge [2, 5]. D.v.s. ca 20 personer/år i Sverige. Prevalens: Inga officiella svenska siffror för CAD. Danmark: 1,04/100 000 [2]. Norge: 2,05/100 000 [5]. D.v.s. ca 110-215 personer i Sverige.
Sjukdomens svårighetsgrad	CARDINAL-studien (n=20) visade att patienter med CAD hade en 'Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue Scale' liknande patienter med avancerad cancer eller reumatoid artrit [1]. Patienter med CAD har också en ökad mortalitet och en ökad risk för tromboemboliska komplikationer jämfört med en matchad icke-CAD-population [6, 7].
Nuvarande behandling	Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/> Inga nationella behandlingsriktlinjer finns. Behandling är inte alltid indicerad. Ungefär 70-80 procent av patienterna får medicinsk behandling: rituximab i monoterapi alternativt rituximab och bendamustin eller fludarabin, men med risk för korttidstoxicitet och för eventuella sena biverkningar [5]. Erytrocyttransfusion eller erythropoietin vid behov. Rituximab som monoterapi har en objektiv responsfrekvens (ORR) på 50 procent och en mediantid till respons på 1,5 månader, medan rituximab med fludarabin har en ORR på 75 procent och mediantid till respons på 4,0 månader [8].



Vetenskaplig dokumentation		
	CARDINAL, Del A, NCT03347396 [1]	CADENZA, Del A, NCT03347422 Opublicerad, information från posters. [9, 10]
Typ av studie	Fas III, öppen, multicenterstudie utan kontrollgrupp.	Fas III, randomiserad, dubbel-blindad, multicenterstudie.
Status	Avslutad	Avslutad. Opublicerad.
Antal patienter	Totalt 24 patienter varav 15 var kvinnor. Medianåldern var 72 år (55-85).	Inalles 42 patienter randomiserad (1:1) till sutimlimab (n=22) eller placebo (n=20)
Patientpopulation Inklusion, urval	Vuxna patienter med CAD och nyligen erytrocyttransfusion (inom 6 månader). CAD i studiet var definierat som; - förekomsten av kronisk hemolys, - ett positivt polyspecifikt testresultat för direkt antiglobulin, - ett monospecifikt direkt antiglobulintestresultat starkt positivt för C3d, - en kall agglutinintiter på 1:64 eller högre uppmätt vid 4°C, - ett direkt antiglobulintestresultat för IgG på 1+ eller mindre, och - ingen uppenbara malign sjukdom	Bekräftade CAD-diagnostiserade patienter med baseline Hb ≤ 100 g/L, onormalt högt bilirubin, transfusionsberoende och ≥ 1 CAD-symtom.
Exklusion, urval	- "Cold agglutinin <u>syndrome</u> ", övergående och sekundär till infektioner och uppenbara maligna och autoimmuna tillstånd. Patienter med dessa diagnoser exkluderades. - Behandling med rituximab monoterapi inom tre månader eller behandling med rituximab kombinerat med kemoterapi inom sex månader före inskrivning.	Ingen information.
Interventions- behandling	Totalt 26 veckors behandling. Dosregim: Dag 0, dag 7 och därefter varannan vecka. Viktbaserad dos: <75 kg: 6,5 g, ≥ 75 kg: 7,5 g.	Totalt 26 veckors behandling. Dosregim: Dag 0, dag 7 och därefter varannan vecka. Viktbaserad dos: <75 kg: 6,5 g, ≥ 75 kg: 7,5 g.
Jämförelsearm /-ar	Ingen jämförelsearm.	Placebo (n=20)
Resultat Primär utfallsvariabel	Tretton av 24 patienter uppfyllde de fördefinierade kriterierna för den sammansatta primära slutpunkten: Normalisering av hemoglobinnivån till ≥ 120 g/L eller en ökning av hemoglobinnivån på 20 g/L från baslinjen utan transfusion av röda blodkroppar eller intag av mediciner som inte är tillåtna enligt protokollet.	Sexton av 22 patienter i interventionsgruppen och tre av 20 (patienter i placebogrupper) (odds ratio, 15,9 [95% CI, 2,9–88,0; $P < ,001$]) uppfyllde de fördefinierade kriterierna för den sammansatta primära endpoint: - En ökning i hemoglobinnivån ≥ 15 g/L vid tidpunkten för behandlingsbedömningen (medelvärde för vecka 23, 25 och 26), och undvikande av transfusion och studieförbjuden CAD-behandling (vecka 5–26).
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Genomsnittlig förändring av bilirubin från baslinjen upp till behandlingsbedömning (genomsnittet av vecka 23,25 och 26): 38,2 $\mu\text{mol/L}$ (95 % CI, 33,8-42,5 $\mu\text{mol/L}$). Genomsnittlig förändring av 'Functional Assessment of Chronic Illness Therapy	Förändring från baslinjen till tidpunkten för behandlingsbedömningen: - Hemoglobin (skillnad mellan sutimlimab och placebo): Hb 26 (SE 4) g/L ($P < ,001$)



	<p>(FACIT) Fatigue Scale': 10,9 poäng (95 % CI, 8,0 till 13,7)</p> <p>Genomsnittlig förändring av laktatdehydrogenas (LDH): Ingen siffra, men finns presenterat som graf i bilagan.</p> <p>Genomsnittlig förändring i hemoglobinnivå: 26 g/L (95 % CI, 7 till 45)</p> <p>Sjuttion patienter förblev transfusionsfria från vecka 5 till och med vecka 26 av behandlingen, med en median på 0 transfusioner (intervall 0 till 13) under denna period.</p>	<p>- Bilirubin (skillnad mellan sutimlimab och placebo): Ingen information.</p> <p>- FACIT (skillnad mellan sutimlimab och placebo): 8,9 (SE 2,5) poäng (P < ,001). Dessutom hade 31,6 % av patienterna i placebogrupper allvarlig trötthet jämfört med 5,6 % av patienterna i sutimlimabgruppen efter 26 veckor.</p> <p>- LDH skillnad mellan sutimlimab och placebo: Ingen information.</p> <p>- Det saknas information om antal patienter med anemisymptom vid tidpunkten för behandlingsbedömningen.</p> <p>Annan information, men inte sekundär utfallsvariabel enligt clinicaltrials.gov: En patient i sutimlimabgruppen och fyra i placebogrupper fick transfusioner från vecka 5 till 26. Inga uppgifter om antalet transfusioner.</p>
<p>Säkerhet</p>	<p>Två patienter avbröt studien av skäl som inte var relaterade till sutimlimab.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ett dödsfall (patient med nydiagnostiserad levercancer under studiens första månad). - Ett avbrott berodde på en allvarlig biverkning av polymyalgia rheumatica (debut före första dosen av sutimlimab) som krävde sjukhusvistelse och protokollförbjuden medicinering. <p>Inga patienter avbröt studieläkemedlet eller drog sig tidigt ur studien på grund av en biverkning som bedömdes vara relaterad till sutimlimab.</p> <p>Totalt 16 allvarliga biverkningar inträffade hos sju patienter (29 %). Inga allvarliga biverkningar fastställdes av utredaren vara relaterade till sutimlimab.</p> <p>Totalt rapporterades 124 biverkningar, varav 13 blev värderad som sutimlimabrelaterad.</p> <p>Alla patienter var eller blev vaccinerad mot N. meningitidis, H. influenzae, och S. pneumoniae innan behandlingen med sutimlimab.</p>	<p>Tre patienter i sutimlimabgruppen avbröt studien på grund av akrocyanos och Raynauds fenomen [n=1], infusionsrelaterade reaktioner [n=1], ökat IgM [n=1].</p> <p>Tre patienter i sutimlimabgruppen och en patient i placebogrupper hade ≥ 1 allvarlig biverkning: En patient utvecklade cerebral venös trombos, detta ansågs relaterat till sutimlimab. Allvarliga infektioner rapporterades, men ingen meningokockinfektion.</p> <p>Totalt rapporterades 236 biverkningar; 146 biverkningar i sutimlimabgruppen och 90 i placebogrupper. Akrocyanos och infusionsrelaterade reaktioner bedömdes som relaterade till sutimlimab. Hypertoni (23 % vs 0 %), Raynauds fenomen (18 % vs 0 %) och akrocyanos (14 % vs 0 %) rapporterades oftare i sutimlimab- vs placebogrupper.</p> <p>Ingen information om vaccinationsstatus.</p>
<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Den opublicerade CADENZA-studien beskrev allvarliga biverkningar relaterade till sutimlimab (en patient fick en cerebral venös trombos och allvarliga infektioner rapporterades). Endast CADENZA-studien hade en placebokontrollgrupp för att direkt jämföra biverkningarna av sutimlimab med placebo hos patienter med liknande komorbiditeter. Ur ett säkerhetsperspektiv kan det låga antalet behandlade patienter inte utesluta att mer sällsynta biverkningar kan uppstå. Sutimlimab verkar ha en övergripande positiv effekt på trötthet, hemoglobinnivåer och</p>	



	<p>laboratorieparametrar för hemolys, men en andel av patienterna svarade dåligt eller inte alls på behandlingen. Det vetenskapliga underlaget för dessa preliminära slutsatser påverkas av att den enda studien med placebogrupp ännu inte har publicerats och av det låga antalet patienter i studierna. Metodiska överväganden för varje artikel är listat nedan.</p> <p><u>CARDINAL</u>: Fas III-studie enligt clinicaltrials.gov, men designen stämmer bättre med en fas II-studie. Resultaten påverkas av att studien inte har en kontrollgrupp. I alla figurer används "standard error", inte "standard deviation" vilket försvårar tolkningen.</p> <p><u>CADENZA</u>: Opublicerad information baserad på enstaka posters. Begränsad information, artikeln förväntas publiceras under våren 2022. Gränsen för en signifikant Hb-ökning blev reducerad i studie 2 till 15 g/L från 20 g/L.</p>
<h3>Pipeline</h3>	
<p>Andra läkemedel med aktuell indikation</p>	<p>Följande läkemedel syftar till att på olika sätt hämma komplementvägen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eculizumab (NCT01303952): Binder till C5. Fas II, avslutad, publicerad 2018. Ingen fas III. - APL-2 (NCT03226678): Binder till C3 och C3b. Fas II, pågående. Förväntat avslutat juli 2022. - Pegcetacoplan (NCT05096403): Binder till C3. Fas III, pågående, förväntat avslutat juni 2024. - Iptakopan (NCT05086744): Binder till faktor B. Fas II, pågående, förväntat avslutat november 2025.
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bullös pemfigoid, Varm autoimmun hemolytisk anemi, Terminal njursvikt (i samband med transplantation) (NCT02502903): Fas I, avslutad 2021. CAD var också inkluderad i denna studie. - Immunologisk trombocytopen purpura (ITP) (NCT03275454): Fas I, avslutad 2021.
<h3>Övrigt</h3>	
<p>Optimalt bör behandling med sutimlimab i denna patientgrupp ingå i ett forskningsprojekt för säkra ett strukturerad långtidsuppföljning av effektmål och biverkningsprofil. Patienter med CAD har en ökad mortalitet, risk för tromboemboliska komplikationer och använder betydande resurser inom sjukvården jämfört med en matchad icke-CAD-population [6, 7, 11]. För den enskilde patienten och ur ett resursperspektiv är det viktigt att sutimlimabs potentiella effekt inom dessa områden klargörs ytterligare.</p> <p>Det är viktigt att potentiella behandlingkandidater undersöks noggrant för att skilja mellan CAD och CAS och säkerställa att patienter som inte svarar på behandlingen kommer att identifieras direkt så att behandlingen kan omvärderas.</p> <p>Inom en snar framtid kommer publiceringen av 1) CADENZA-studien inkl. Del B, 2) Del B av CARDINAL-studien och 3) en uppföljningsstudie för att mäta biverkningar (NCT05132127), förbättra vår förståelse av sutimlimab ytterligare.</p>	



Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Peder Andersson, ST-läkare, Klinisk farmakologi Region Skåne.

Anders Helldén, Överläkare, Klinisk farmakologi Region Skåne.

Referenser

1. Roth 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.
2. Hansen DL, Moller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020;12:497-508.
3. Jager U, D'Sa S, Schorgenhofer 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.
4. Hälsoekonomisk bedömning av Ocrevus vid behandling av multipel skleros: Tandvårds- & läkemedelsförmånsverket; 2018 [2022-02-24]. Available from: <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/arkiv/2018-09-12-halsoekonomisk-bedomning-av-ocrevus-vid-behandling-av-multipel-skleros.html>.
5. 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.
6. Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Ozturk 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.
7. Hill QA, Punekar R, Morales Arias J, Broome CM, Su J. Mortality Among Patients with Cold Agglutinin Disease in the United States: An Electronic Health Record (EHR)-Based Analysis. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):4790-.
8. Tseng E. Sutimlimab: More Than Merely "Complementary" Therapy for Cold Agglutinin Disease? *The Hematologist.* 2021;18(5).
9. Röth A BS, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, Weitz IC, Yamaguchi M, Nishimura J, Vos J, Patel P, Schaible B, Jiang X, Vagge D, Wardecki M, Shafer F, Lee M, Broome CM. C1s-targeted inhibition of classical complement pathway by sutimlimab in cold agglutinin disease (CAD): Efficacy and safety results from the randomized, placebo (PBO)-controlled phase 3 CADENZA study 2021 06/09/21. Available from: <https://library.ehawe.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324699/alexander.rth.c1s-targeted.inhibition.of.classical.complement.pathway.by.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ds291>.
10. Röth A BC, Barcellini W, Jilma W, Hill QA, Cella D, Tvedt THA, Yamaguchi M, Lee M, Shafer F, Wardecki M, Schaible B, Jiang X, Patel P, Joly F, Weitz IC. Sutimlimab, a targeted complement C1s inhibitor, improves quality of life (QOL) in patients with cold agglutinin disease (CAD): Results from the randomized, placebo-controlled phase 3 CADENZA study 2021. Available from: <https://library.ehawe.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324698/alexander.rth.sutimlimab.a.targeted.complement.c1s.inhibitor.improves.quality.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Amedia%3D1>.
11. Vágó EK, Nicholson G, Horváth-Puhó E, Hooda N, Fryzek JP, Su J. Healthcare resource utilization among patients with cold agglutinin disease in Denmark. *Current Medical Research and Opinion.* 2021;37(10):1829-35.

Om rapporten



Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.