



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Enjaymo (sutimlimab)

we wskazaniu:
leczenie niedokrwistości hemolitycznej
u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang.
cold agglutinin disease, CAD)

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2021

Nr: 7/2023

Data ukończenia: 3.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
Spis tabel	4
Spis rysunków	5
1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	6
1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna	6
1.2. Szacowana wielkość populacji docelowej	6
1.3. Jakość dowodów naukowych	7
1.4. Siła interwencji – skuteczność	7
1.5. Bezpieczeństwo	8
1.6. Ocena ekonomiczna	9
2. PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1. Informacje podstawowe	10
2.2. Szczegółowe warunki stosowania	10
2.2.1. Przeciwwskazania	10
2.2.2. Diagnostyka	11
3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	12
3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego	12
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	12
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	15
3.1.3. Kryteria populacji docelowej	24
3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej	26
3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	30
3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	30
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	31
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	33
3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	33
4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	35
4.1. Szacowanie wielkości populacji	35
4.1.1. Opis metodyki	35
4.1.2. Wyniki oszacowań	35
4.2. Podsumowanie szacowania populacji	36
5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	36
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	36
5.2. Opis badań	36
5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej	44
5.4. Ocena jakości badań	45
5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE	45

5.4.2. Opis komparatora.....	46
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	46
5.4.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	48
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	48
Podsumowanie jakości materiału dowodowego	49
6. OCENA SIŁY INTERWENCJI.....	49
6.1. Ocena skuteczności klinicznej	49
6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	57
6.3. Podsumowanie siły interwencji	61
7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	63
7.1. Dane wejściowe do modelu	63
7.2. Oszacowanie kosztów terapii.....	63
7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA,.....	64
7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych	64
8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA.....	65
8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego	65
8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>).....	65
8.3. Niepewność dodatkowych danych	66
8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego	66
8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	66
8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania.....	66
9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH.....	67
9.1. Populacja docelowa	67
9.2. Wskaźniki oceny efektywności.....	67
9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne	67
10. PIŚMIENNICTWO	68
11. ZAŁĄCZNIKI	72
11.1. Załącznik 1 Strategie wyszukiwania.....	72
11.2. Załącznik 2 Diagram PRISMA.....	73

Spis tabel

Tabela 1.	Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego	10
Tabela 2.	Wagi niesprawności dla hemoglobinopatii i anemii hemolitycznych	14
Tabela 3.	Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z hemoglobinopatiami i anemiami hemolitycznymi	14
Tabela 4.	Zestawienie informacji z badań rejestracyjnych oraz ChPL	24
Tabela 5.	Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej	26
Tabela 6.	Zestawienie informacji dotyczących przeprowadzonej przez AOTMiT oceny produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego ..	30
Tabela 7.	Szacowana wielkość populacji docelowej w Polsce	35
Tabela 8.	Kryteria włączenia publikacji do analizy	36
Tabela 9.	Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (CADENZA, CARDINAL, Jäger 2019, Gelbenegger 2020, Gelbenegger 2022)	38
Tabela 10.	Badania dla ocenianej technologii medycznej zidentyfikowane w bazie Clinical Trials	44
Tabela 11.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie CADENZA	45
Tabela 12.	Ocena jakości badania wg NICE – badanie CARDINAL	45
Tabela 13.	Wyniki części A badania CADENZA	49
Tabela 14.	Wyniki części B badania CADENZA (Abstrakt konferencyjny: Roeth 2022, Part B)	51
Tabela 15.	Wyniki części A badania CARDINAL	51
Tabela 16.	Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2020 – abstrakt konferencyjny)	53
Tabela 17.	Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2021 - abstrakt konferencyjny)	53
Tabela 18.	Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2022 - abstrakt konferencyjny)	54
Tabela 19.	Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2022 – abstrakt konferencyjny)	54
Tabela 20.	Wyniki badania Jäger 2019*	55
Tabela 21.	Wyniki badania Gelbenegger 2020	55
Tabela 22.	Wyniki badania Gelbenegger 2022	56
Tabela 23.	Istotność wyniku badania pierwotnego	56
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane zaraportowane w badaniu CADENZA	57
Tabela 25.	Zdarzenia niepożądane zaraportowane w badaniu CARDINAL	58
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane zaraportowane w badaniu Gelbenegger 2020	59
Tabela 27.	Częstość występowania działań niepożądanych w badaniu CADENZA i CARDINAL (na podstawie ChPL)	59
Tabela 29.	Koszt terapii sutimlimabem w wariancie 2-letnim	63
Tabela 31.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2023 r.	72
Tabela 32.	Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2023 r.	72
Tabela 33.	Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2023 r.	72
Tabela 34.	Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 15.02.2023 r.	72

Spis rysunków

Rysunek 1.	Stopień ciężkości niedokrwistości w przebiegu CAD.....	20
Rysunek 2.	Algorytm terapeutyczny CAD według First International Consensus Meeting przedstawiono poniżej (Jäger 2020).....	23
Rysunek 3.	Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 20.01.2023)	73

1. KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

Choroba zimnych aglutynin (ang. Cold agglutinin disease; CAD) jest schorzeniem autoimmunologicznym powodowanym przez produkcję autoprzeciwciał (aglutynin) o charakterze immunoglobulin klasy IgM, o optimum termicznym działania wynoszącym zwykle 0-4 °C („zimne aglutyniny”), skierowanym przeciwko antygenom błony komórkowej erytrocytów. W patogenezie CAD istotną rolę odgrywa układ dopełniacza (komplementu). Obraz kliniczny CAD jest zdeterminowany przez hemolizę i jej konsekwencje, w tym objawy anemii, stąd choroba jest klasyfikowana w obrębie anemii autoimmunohemolitycznych (ang. autoimmune hemolytic anemia; AIHA).

Podobnie jak inne podtypy AIHA, CAD jest rozpoznawana przede wszystkim u dorosłych pacjentów około 50 roku życia i najczęściej dotyka osób w 7. i 8. dekadzie życia, częściej kobiet niż mężczyzn. CAD rozpoznaje się poprzez potwierdzenie we krwi pacjenta obecności zimnych aglutynin o mianie ≥ 64 , wykazanie dodatniego wyn. ku bezpośredniego testu antyglobulinowego w kierunku C3/IgM i negatywnego wyn. ku w kierunku IgG, przy wykluczeniu współwystępowania chorób mogących przemawiać za wtórnym charakterem hemolizy (nowotwory czy infekcje). Postępowanie diagnostyczne opiera się również na ocenie klinicznej pacjenta pod kątem cech niedokrwistości, laboratoryjnych parametrów hemolizy (bilirubina, LDH, haptoglobina) oraz ocenie histopatologicznej szpiku ujawniającej hiperplazję układu czerwono-krwinkowego i patologiczne nacieczenia plazmocytowe.

CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA. Według bazy Orphanet, częstość występowania CAD wynosi 1-9 przypadków / milion. Pacjenci ze skompensowaną hemolizą lub z łagodną niedokrwistością nie wymagają leczenia. Około 37% chorych z CAD stanowią przypadki z umiarkowaną, a w około 27% – z ciężką niedokrwistością (średnie stężenie hemoglobiny we krwi wynosi odpowiednio 8-10 g/dL oraz < 8 g/dL) oraz z laboratoryjnymi parametrami hemolizy (podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej LDH i bilirubiny we krwi), wymagające leczenia.

Wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pacjentów z CAD, wskazują, że objawami występującymi podczas epizodu lub zaostrzenia choroby, które w największym stopniu wpływają na codzienne funkcjonowanie, są: zmęczenie (90% chorych), duszność (58% chorych), bóle stawów, ból głowy, akrocytoza (44% chorych).

Około 50% nieleczonych pacjentów z CAD wymaga transfuzji.

Dane dotyczące przeżycia pacjentów z CAD, pochodzące z badania przeprowadzonego w Norwegii wskazują, że mediana przeżycia wynosi 12,5 lat od rozpoznania choroby i nie różni się istotnie od przeżycia w populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku.

Co istotne, infekcja przebiegająca z gorączką, urazy i zabiegi chirurgiczne mogą nasilać niedokrwistość hemolityczną u pacjentów z CAD, co może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zgonu. Pacjenci z CAD mają zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie naczyń żylnych, tętniczych, w tym naczyń mózgowych. Ponadto stwierdza się u nich również większą częstość występowania więcej niż jednego rodzaju zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Wydaje się, że nasilenie niedokrwistości nie stanowi czynnika prognostycznego wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w przeciwieństwie do markerów hemolizy (LDH/bilirubina).

W toku przeglądu baz danych i piśmiennictwa nie znaleziono szczegółowych danych dotyczących wartości parametrów opisujących obciążenie chorobowe związane z CAD (tj. utratę zdrowia wynikającą z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną chorobą). Dostępne dane dotyczą szerszego rozpoznania – grupy schorzeń określanych łącznie jako hemoglobinopatie i anemie hemolityczne. Zgodnie z nimi, w 2019 r. w Polsce, całkowita wartość wskaźnika łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*) wyniosła 29,2/100 000 (dla obydwu płci). Natomiast wartość współczynnika YLL (utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu; ang. *Years of Life Lost*) wyniosła 5,8/100 000 (dla obydwu płci).

Postępowanie lecznicze w CAD obejmuje metody niefarmakologiczne (unikanie zimna), niespecyficzne leczenie farmakologiczne (nasilenie hematopoezy) oraz leczenie celowane, ukierunkowane na zahamowanie plazmocytozy produkujących zimne przeciwciała (rytuksymab, bendamustyna) lub aktywności dopełniacza (ekulizumab hamujący składową C5 lub sutimlimab hamujący składową C1). Odpowiedź na leczenie obserwowano u około 45-54% pacjentów leczonych rytuksymabem w monoterapii, natomiast u 40% pacjentów obserwowano całkowitą a u 31% częściową odpowiedź na leczenie rytuksymabem i bendamustyną.

Jedyną terapią zarejestrowaną do leczenia CAD jest Enjaymo (sutimlimab) – rejestracja EMA: listopad 2022 r. Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Leki rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej nie posiadają rejestracji w CAD, żadna z wymienionych terapii nie jest finansowana w rozpatrywanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Jedynym lekiem ocenianym przez AOTMiT, w ramach RDTL, we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego był produkt leczniczy MabThera (rytuksymab). Ocena zakończyła się wydaniem pozytywnej opinii Prezesa Agencji w listopadzie 2019 r.

1.2. Szacowana wielkość populacji docelowej

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- liczebność populacji Polski: 37 907 704, populacja osób dorosłych: 30 915 063 (dane na rok 2021 r., Rocznik Demograficzny 2022);
- częstość występowania AIHA: 1–9 / 1 000 000 (Orphanet);
- AIHA w około 50% ma charakter schorzenia pierwotnego;
- CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA.

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących AIHA (w tym dla CAD) dla populacji polskiej. Częstość występowania AIHA przyjęto na podstawie danych z bazy Orphanet.

Ciężkość występującej u pacjentów z CAD niedokrwistości szacuje następująco:

- ciężka: 27%
- umiarkowana: 37%
- łagodna: 24%
- skompensowana hemoliza: 12%.

U pacjentów z łagodną niedokrwistością lub skompensowaną hemolizą, bez występujących objawów klinicznych nie zaleca się leczenia farmakologicznego. W związku z powyższym przyjęto założenie, że do leczenia kwalifikują się osoby z ciężką i umiarkowaną niedokrwistością – łącznie 64% pacjentów z CAD.

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego; GUS) oraz odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia AIHA oraz CAD oszacowano liczbę pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią CAD w Polsce na 1-18 pacjentów.

1.3. Jakość dowodów naukowych

W procesie przeglądu piśmiennictwa ukierunkowanego na selekcję dowodów naukowych dla technologii: Enjaymo (sutimlimab) we wskazanym: choroba zimnych aglutynin zidentyfikowano dwa główne badania kliniczne będące podstawą rejestracji produktu leczniczego Enjaymo – CADENZA i CARDINAL. Badanie CADENZA było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo. Badanie CARDINAL było badaniem jednoramiennym.

Zarówno badanie CADENZA, jak i CARDINAL cechowały się niską liczebnością badanych pacjentów (CADENZA – 42 pacjentów; n=22 w grupie leczonej sutimlimabem i n=20 w grupie placebo; CARDINAL – 24 pacjentów leczonych sutimlimabem). Oba badania były podzielone na część A trwającą 26 tygodni, głównie poświęconą ocenie skuteczności leczenia oraz część B, przede wszystkim dedykowaną ocenie długotrwałego stosowania sutimlimabu i utrzymywania się efektów leczenia. Mała liczebność badanych pacjentów w obydwu badaniach wynika z charakteru CAD („choroba rzadka”), w której stosuje się ocenianą technologię medyczną. Na dzień sporządzania opracowania analitycznego, wyniki dotyczące części B nie były dostępne w formie publikacji pełnotekstowych, a jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

Jakość badania CADENZA oceniono według narzędzi The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oraz ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji). Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Jakość badania CARDINAL oceniano narzędziem NICE stosowanym w ocenie wiarygodności badań jednoramiennych. Opisywane badanie uzyskało 7/8 pkt. Należy jednak zaznaczyć, iż analizowane badanie obejmowało małą liczbę pacjentów (w pierwszej części A poświęconej ocenie skuteczności sutimlimabu włączono 24 pacjentów z CAD). Badanie miało charakter jednoramienny, prospektywny, bez grupy kontrolnej.

Uzupełniające badania – Jäger 2019 jest małym badaniem przeprowadzonym na 10 pacjentach, natomiast badania Gelbenegger et al., stanowią opis przypadków klinicznych (odpowiednio 7 i 3 pacjentów), zatem charakteryzują się mniejszą z punktu widzenia oceny dowodów wiarygodnością.

1.4. Siła interwencji – skuteczność

Badania rejestracyjne (CADENZA i CARDINAL) zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów z pierwotną CAD, z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby.

Wyniki RCT CADENZA (część A badania) wskazują na znamienne statystycznie różnice w zakresie pierwszorzędnego, złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako: wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w stosunku do wartości wyjściowej, brak transfuzji krwi w okresie od 5. do 26. tyg. oraz brak leczenia CAD innego niż dozwolone zgodnie z protokołem w okresie od 5. do 26. tyg. Kryteria pierwszorzędnego

punktu końcowego spełniło 16/22 (72,7%) pacjentów w grupie sutimlimabu oraz 3/20 (15%) w grupie placebo (OR=15,9 (95% CI: 2,9; 88,0), NNT=2). Należy jednak zaznaczyć, że istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano wyłącznie dla surogatowego punktu końcowego, tj. wzrostu stężenia hemoglobiny: 16/22 (72,7%) vs 3/20 (15%) (RR=4,85 (95% CI: 1,66; 14,19), NNT=2). Leczenie sutimlimabem nie miało natomiast wpływu na liczbę przeprowadzonych transfuzji.

Istotnie statycznie różnice odnotowano również dla pozostałych, surogatowych punktów końcowych, tj.:

- wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej,
- osiągnięcie stężenia hemoglobiny ≥ 11 g/dL,
- średni wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej,
- osiągnięcie prawidłowego stężenia bilirubiny,
- osiągnięcie prawidłowego stężenia haptoglobiny.

W zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych znamieną statycznie poprawę w grupie pacjentów leczonych sutimlimabem w porównaniu do placebo stwierdzono w zakresie oceny zmęczenia (średnia zmiana liczby punktów w skali FACIT względem wartości wyjściowej): zmiana o 10,8 pkt w grupie sutimlimabu oraz o 1,9 pkt w grupie placebo. Należy zaznaczyć, że za klinicznie istotną zmianę w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT przyjmują się zmiany na poziomie ≥ 5 pkt.

U pacjentów leczonych sutimlimabem zaobserwowano niemal całkowite zahamowanie klasycznego szlaku dopełniacza (2,3% średniej aktywności w 1. tygodniu) oraz normalizację składowej C4 szlaku dopełniacza.

Wyniki części B badania CADENZA wskazują, że długotrwałe leczenie sutimlimabem (79 tyg.) pozwoliło utrzymać stężenie Hb średnio na poziomie >11 g/dL oraz uzyskać trwałą normalizację stężenia bilirubiny. Klinicznie istotna poprawa obejmowała zmniejszenie zmęczenia (oceniane w skali FACIT). Zaobserwowana poprawa w zakresie niedokrwistości, hamowania hemolizy oraz jakości życia utrzymywała się na zbliżonym poziomie u pacjentów leczonych sutimlimabem w części A badania oraz u pacjentów, którym lek podano dopiero w części B badania.

W prospektywnym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej CARDINAL wykazano, iż 13/24 (54%) pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy. Porównując wartości początkowe oraz po 26 tygodniach leczenia wykazano również, iż stosowanie sutimlimabu powodowało także zmniejszenie stężenia bilirubiny we krwi (z 51 ± 23 $\mu\text{mol/L}$) do 38.2 $\mu\text{mol/L}$, około 1,5-krotne zmniejszenie stężenia LDH we krwi oraz średni wzrost wartości samooceny zmęczenia w skali FACIT o 10,9 pkt. Średni wzrost stężenia hemoglobiny we krwi u badanych pacjentów pod wpływem leczenia sutimlimabem wynosił $2,6$ g/dL. Aktywność dopełniacza była niemal całkowicie zahamowana, co korelowało ze zmniejszeniem uczucia zmęczenia oraz zaburzeń laboratoryjnych parametrów hemolizy i anemii.

1.5. Bezpieczeństwo

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (TEAEs) zaobserwowane w badaniach rejestracyjnych to ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, ból brzucha, reakcje związane z infuzją i cyjanoza (zgłaszana jako akrocjanoza). Ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs) zgłaszane w badaniach CADENZA i CARDINAL zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem sutimlimabem, za wyjątkiem jednego przypadku u pacjenta w podeszłym wieku z cukrzycą w wywiadzie, u którego wystąpiła ciężka zakrzepica żył mózgowych, która została uznana jako TESAE prawdopodobnie związane z leczeniem.

W części A badania CADENZA leczenie sutimlimabem było ogólnie dobrze tolerowane. U 3 pacjentów w grupie sutimlimabu odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs), tj. infekcja gorączkowa i podwyższone stężenie IgM we krwi, objaw Raynauda i zakrzepica żył mózgowych. 3 pacjentów w grupie otrzymującej sutimlimab przedwcześnie przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu TEAEs lub SAEs. Nie odnotowano zgonów. W części B badania CADENZA wśród 11 TESAEs, które raportowano u 7 pacjentów, odnotowano 1 TESAE uznane przez badacza jako związane z leczeniem – nadciśnienie. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 2 pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy, jednak oba zdarzenia zostały uznane przez badacza jako nie ciężkie i niezwiązane z leczeniem. Nie zaobserwowano przypadków zakażeń meningokokami, ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie, anafilaksji ani wystąpienia tocznia rumieniowatego układu.

W badaniu CARDINAL w większości działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. W części A ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zaobserwowane u 7 pacjentów, jednakże żadne zdarzenie nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Objawy reakcji nadwrażliwości zostały stwierdzone u 3 pacjentów. Nie zaobserwowano ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie. 2 pacjentów przedwcześnie przerwało uczestnictwo w badaniu z przyczyn niezwiązanych z leczeniem. W części B zgłaszano poważne (w tym bakteryjne) zakażenia, jednakże nie wystąpiły zakażenia meningokokowe. 3 pacjentów przedwcześnie przerwało przyjmowanie badanego leku. Nie zaobserwowano rozwoju objawów tocznia rumieniowatego, ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji.

Podczas przeszukiwania dostępnych baz danych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących technologii lekowej Enjaymo (sutimlimab). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedstawienia Planu Zarządzania Ryzykiem w celu minimalizacji ryzyka działań

niepożądanych. W celu ograniczenia potencjalnie groźnych działań niepożądanych należy stosować odpowiednie środki ostrożności w postaci szczepień przeciwko bakteriom otoczkowym, przestrzegania szczegółowych instrukcji przygotowania oraz podawania produktu leczniczego Enjaymo, a także obserwacji pacjenta po infuzji przez fachowy personel medyczny.

1.6. Ocena ekonomiczna

W związku z brakiem danych z badań rejestracyjnych niezbędnych do przeprowadzenia modelowania, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego. Nie odnaleziono publikacji dotyczących analiz ekonomicznych, raportów HTA oraz rekomendacji refundacyjnych dla leku Enjaymo (sutimlimab) w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD).

Produkt leczniczy Enjaymo jest przeznaczony do ciągłego stosowania, jako leczenie długotrwałe. Podjęto próbę oszacowania kosztów terapii. Do wyliczeń uwzględniono jedynie koszt leku, nie brano pod uwagę natomiast kosztów dodatkowych. Koszt terapii w horyzoncie dwuletnim wynosi 2 669 013,29 zł w przypadku pacjentów o masie ciała 39 - 75 kg lub 3 079 630,72 zł w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg.

2. PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Enjaymo 50 mg/ml roztwór do infuzji; 22 ml roztworu w fiolce 1 lub 6 fiolek w opakowaniu
Substancja czynna	Sutimlimab
Oceniane wskazanie	Leczenie niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD) ICD-10 D59.1. Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne
Kryteria diagnostyczne	W ChPL nie przedstawiono informacji na temat badań diagnostycznych wymaganych przed włączeniem leczenia sutimlimabem.
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecaną dawkę ustala się na podstawie masy ciała. Zalecana dawka dla pacjentów o masie ciała od 39 kg do mniej niż 75 kg wynosi 6500 mg, dla pacjentów ważących 75 kg i więcej wynosi 7500 mg. Produkt leczniczy Enjaymo należy podawać raz w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, a następnie co dwa tygodnie. Produkt leczniczy Enjaymo należy podawać w zalecanych punktach czasowych schematu dawkowania lub w ciągu dwóch dni od tych punktów czasowych. Produkt leczniczy Enjaymo jest przeznaczony do ciągłego stosowania tylko jako leczenie długotrwałe, chyba że przerwanie leczenia produktem leczniczym Enjaymo jest wskazane ze względów klinicznych.
Droga podania	Infuzja dożylna; szybkość infuzji uzależniona od masy ciała pacjenta: maksymalna szybkość 130 ml/godzinę (gdy masa ciała ≥ 39 kg i < 75 kg), 150 ml/godzinę (gdy masa ciała ≥ 75 kg)
Mechanizm działania	Sutimlimab jest immunoglobuliną IgG, przeciwciałem monoklonalnym (mAb) podklasy 4 (IgG4), które hamuje klasyczną drogę aktywacji dopełniacza (CP) i wiąże się specyficznie ze składową 1 białka dopełniacza, podjednostką s (C1s), proteazą serynową, która rozszczepia C4. Sutimlimab nie hamuje lektynowej i alternatywnej drogi aktywacji dopełniacza. Hamowanie klasycznej drogi aktywacji dopełniacza na poziomie C1s zapobiega odkładaniu się opsonin dopełniacza na powierzchni krwinek czerwonych, co prowadzi do zahamowania hemolizy u pacjentów z CAD, zapobiega powstawaniu prozapalnych anafilatoksyn C3a i C5a oraz końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA55
Status leku sierocego	17/02/2016; EU/3/16/1609
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy
Data dopuszczenia do obrotu	15/11/2022; EU/1/22/1687/001, EU/1/22/1687/002
Podmiot odpowiedzialny	Genzyme Europe BV

Źródło: ChPL Enjaymo (sutimlimab), Raport EMA: Orphan Maintenance Assessment Report, 15 November 2022

2.2. Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: Polisorbat 80 (E433), sodu chlorek, disodu wodorofosforan (E339), sodu diwodorofosforan (E339), woda do wstrzykiwań.

2.2.2. Diagnostyka

Diagnostyka przy kwalifikacji

W ChPL nie przedstawiono informacji na temat badań diagnostycznych przy kwalifikacji do leczenia.

Monitorowanie

Zakażenia

Produkt leczniczy Enjaymo działa na klasyczną drogę aktywacji dopełniacza (ang. classical pathway, CP) wiążąc się specyficznie ze składową 1 białka dopełniacza, podjednostką s (C1s), zapobiegając rozpadowi białka dopełniacza C4. Chociaż droga lektynowa i drogi alternatywne pozostają nienaruszone, pacjenci mogą być bardziej podatni na ciężkie zakażenia, zwłaszcza wywołane przez bakterie otoczkowe, takie jak *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enjaymo pacjentów należy zaszczepić przeciwko bakteriom otoczkowym.

W badaniach klinicznych dotyczących CAD u pacjentów leczonych produktem leczniczym Enjaymo zgłaszano ciężkie zakażenia, w tym posocnicę. Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Enjaymo u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami. Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń oraz należy ich poinformować, aby w przypadku pojawienia się takich objawów, natychmiast zgłosili się po pomoc medyczną.

Pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby i zakażeniem HIV wykluczono z badań klinicznych. Przed i w trakcie leczenia pacjenci muszą powiadomić lekarza, jeśli zdiagnozowano u nich wirusowe zapalenie wątroby typu B, wirusowe zapalenie wątroby typu C lub zakażenie wirusem HIV. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie.

Reakcje nadwrażliwości

Podobnie jak w przypadku innych produktów białkowych, podanie produktu leczniczego Enjaymo może powodować reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję. W badaniach klinicznych nie zaobserwowano ciężkich reakcji nadwrażliwości podczas stosowania produktu leczniczego Enjaymo. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać podawanie produktu leczniczego Enjaymo i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Reakcje związane z infuzją

Podanie produktu leczniczego Enjaymo może powodować reakcje związane z infuzją w czasie infuzji lub bezpośrednio po jej zakończeniu. Pacjentów należy obserwować pod kątem wystąpienia reakcji związanych z infuzją, w przypadku ich wystąpienia należy przerwać infuzję i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE)

Osoby z wrodzonym niedoborem składowych klasycznej drogi aktywacji dopełniacza są bardziej narażone na rozwój SLE. Pacjenci z SLE zostali wykluczeni z badań klinicznych produktu leczniczego Enjaymo. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Enjaymo należy obserwować pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych SLE i ocenić odpowiednio. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Enjaymo u pacjentów z SLE lub u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe SLE.

Monitorowanie objawów CAD po przerwaniu stosowania produktu leczniczego Enjaymo

Wpływ na hemolizę zmniejsza się po zakończeniu leczenia. Z tego względu należy obserwować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy w przypadku przerwania leczenia.

3. OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1. Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) produkt leczniczy Enjaymo stosowany we wskazaniu leczenie niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin klasyfikowany jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii D59.1. **(poniżej podano dane dla problemu zdrowotnego określanego kodami ICD-10: D55-D61.9, D64-D64.8):**

W Polsce w 2019 roku z powodu tego rozpoznania odnotowano łącznie 138,9/100 000 nowych przypadków, chorobowość związana z **hemoglobinopatiami i anemiami hemolitycznymi** wynosiła odpowiednio 14901,8/100 000 u obu płci.

Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku **dla hemoglobinopatii i anemii hemolitycznych** wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia **DALY** (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. **Disability Adjusted Life-Years**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 29,2
 - Kobiety: 36,9
 - Mężczyźni: 21,0

W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. **Years of Life Lost**, **YLL**), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 5,8
 - Kobiety: 6,0
 - Mężczyźni: 5,5

Wykres trendu dla DALY i YLL **dla hemoglobinopatii i anemii hemolitycznych**.

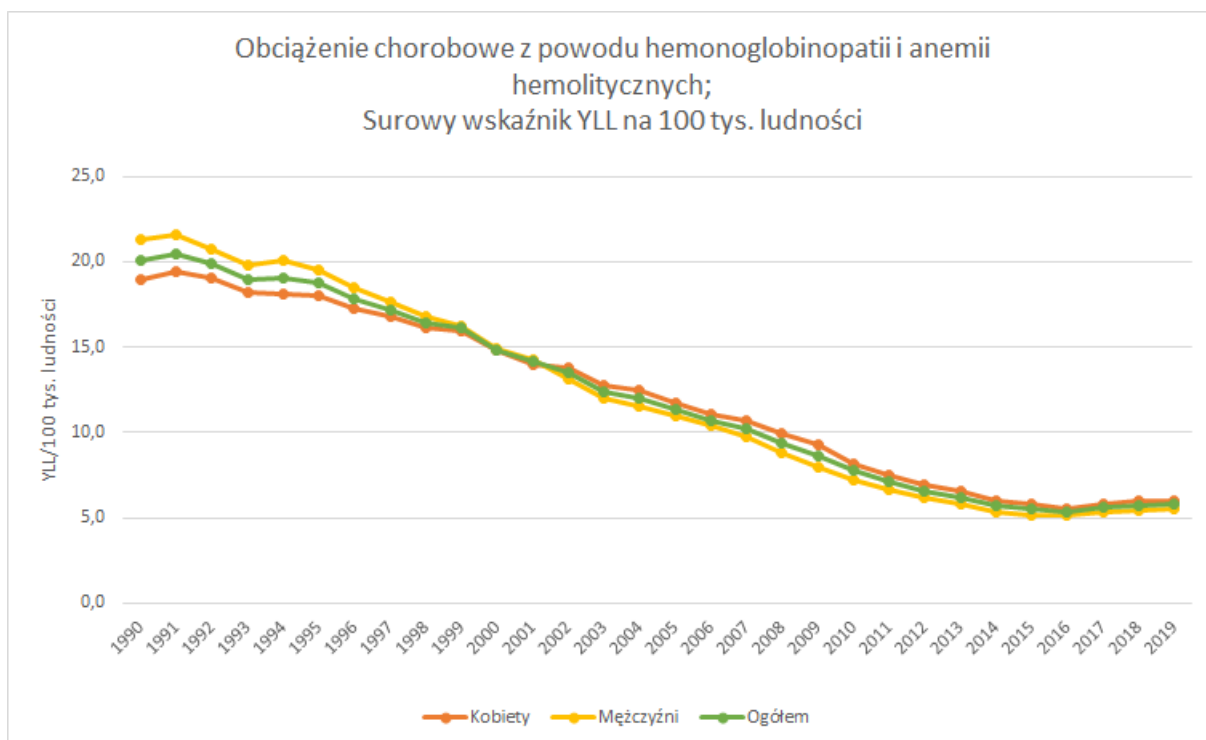
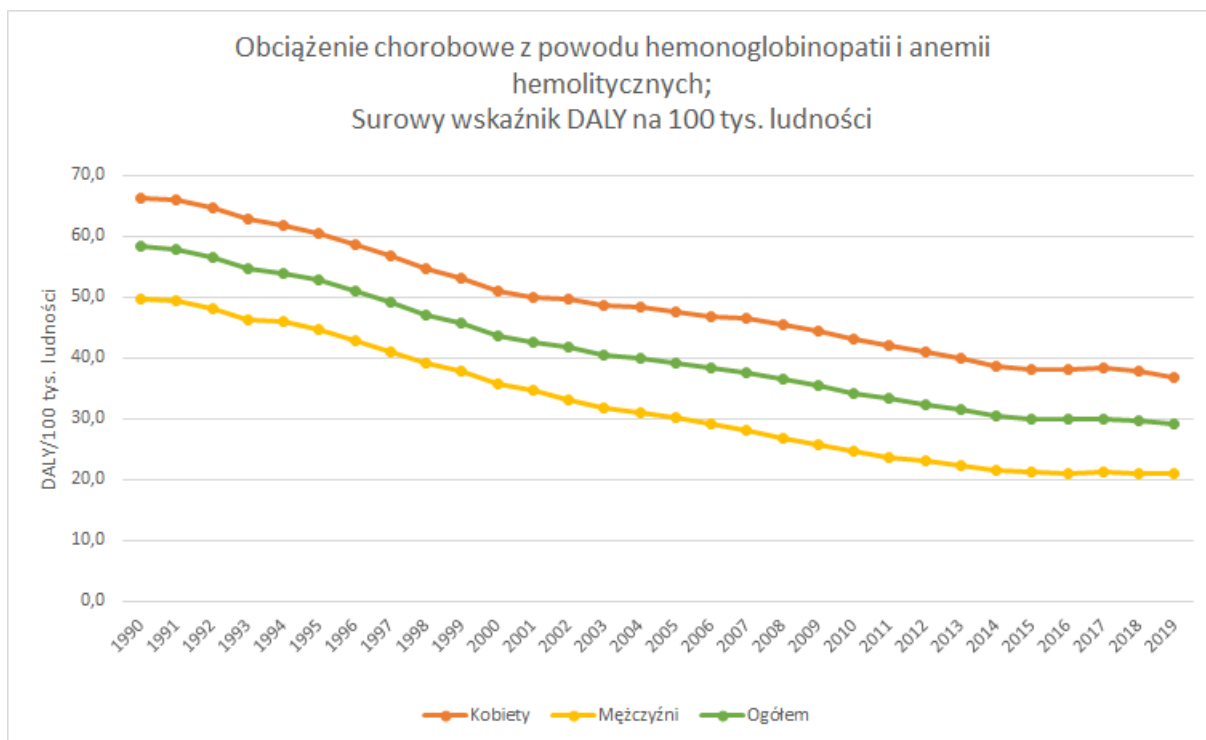


Tabela 2. Wagi niesprawności dla hemoglobinopatii i anemii hemolitycznych

Problem zdrowotny	Stan ciężkości	Opis stanu	Średnia waga niesprawności (95% CI)
Hemoglobinopatie i anemie hemolityczne	Anemia, łagodna	Pacjent czasami czuje się nieco zmęczony i osłabiony, ale nie ogranicza to wykonywania zwykłych, codziennych czynności	0,004 (0,001-0,008)
	Anemia, umiarkowana	Pacjent odczuwa umiarkowane zmęczenie i osłabienie oraz brak tchu (zadyszka) po wysiłku fizycznym, co utrudnia wykonywanie codziennych czynności	0,052 (0,034-0,076)
	Anemia, ostra	Pacjent odczuwa znaczne osłabienie i zmęczenie oraz brak tchu, ma trudności w wykonywaniu czynności wymagających wysiłku fizycznego lub głębokiej koncentracji	0,149 (0,101-0,209)
	Niewydolność serca, łagodna	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy przy umiarkowanym wysiłku fizycznym, tj. wchodzenie pod górę czy przejście ponad 400 m na płaskim terenie; czuje się komfortowo podczas odpoczynku lub czynności wymagających mniejszego wysiłku	0,041 (0,026-0,062)
	Niewydolność serca, umiarkowana	Pacjent nie może złapać tchu i łatwo się męczy nawet przy minimalnym wysiłku fizycznym, tj. krótki spacer; czuje się komfortowo będąc w stanie spoczynku, ale unika umiarkowanej aktywności fizycznej	0,072 (0,047-0,103)
	Niewydolność serca, ostra	Pacjent nie może złapać tchu i odczuwa zmęczenie nawet będąc w stanie spoczynku; unika jakiegokolwiek aktywności fizycznej z obawy przed nasileniem problemów z oddychaniem	0,179 (0,122-0,251)
	Ogólna choroba bez powikłań: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności	0,049 (0,031-0,072)
	Ogólna choroba bez powikłań: lęk przed diagnozą	Pacjent ma rozpoznaną chorobę, która powoduje pewne zmartwienia, ale minimalnie przeszkadza w codziennych czynnościach	0,012 (0,006-0,023)
	Ogólna choroba bez powikłań: lęk i silny ból w jamie brzusznej		0,333 (0,231-0,448)
	Ogólna choroba bez powikłań: długotrwałe konsekwencje wynikające z udaru mózgu, ostra anemia		0,424 (0,302-0,554)

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z hemoglobinopatiami i anemiami hemolitycznymi

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	1 195,6	1 026,4	2 222
DALY	7 313	3 899,4	11 212,4

<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>, dostęp 18.01.2023 r.]

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne

Klasyfikacja kliniczna choroby jako podkategorii anemii autoimmunohemolitycznej

Choroba zimnych aglutynin (ang. *Cold Agglutinin Disease*; CAD; *Cold Agglutinin Syndrome*; CAS).

Klasyfikacja ICD10: D59.1. Inne niedokrwistości autoimmunohemolityczne [Baza chorób ICD-10].

Choroba hemolityczna autoimmunologiczna (z przeciwciałami) (typu zimnego) (typu ciepłego)

Przewlekłe choroby zimnych aglutynin:

- **choroba zimnych aglutynin**
- hemoglobinuria związana z zimnymi aglutyninami

Niedokrwistość hemolityczna:

- typu zimnego (wtórna) (objawowa)
- typu ciepłego (wtórna) (objawowa).

Klasyfikacja ICD11: 3A20. Nabyte anemie hemolityczne [Baza chorób ICD-11].

Autoimmunologiczna hemolityczna anemia.

3A20.0. Autoimmunologiczna anemia hemolityczna typu ciepłego

3A20.1. Autoimmunologiczna anemia hemolityczna typu zimnego

3A20.2. Autoimmunologiczna anemia hemolityczna typu mieszanego

3A20.3. Nocna napadowa hemoglobinuria

3A20.4. Alloimmunologiczna anemia hemolityczna

3A20.5. Zespół Evansa

3A20.6. Inne specyficzne, nabyte anemie hemolityczne o podłożu immunologicznym

Niedokrwistość hemolityczna jest jednym z typów anemii normocytowej (przebiegającej z zachowaniem prawidłowej wielkości (80-100 fL) erytrocytów (ang. *red blood cells*; RBC) wciąż obecnych we krwi obwodowej). Podstawowym mechanizmem doprowadzającym do rozwoju tej anemii jest zachodząca wewnątrz- lub pozanacyniowo hemoliza, spowodowana różnymi czynnikami etiologicznymi, związanymi ze współistniejącymi pierwotnymi lub wtórnymi schorzeniami. Charakterystyczną, laboratoryjną cechą hemolizy jest retikulocytoza, zmniejszenie ilości RBC w morfologii krwi obwodowej przy wzroście stężenia bilirubiny pośredniej i aktywności dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) oraz obniżeniu osoczonego stężenia hemoglobiny i haptoglobiny. W moczu stwierdza się hemosyderynę.

Szczególnym podtypem niedokrwistości hemolitycznej jest anemia immunohemolityczna, w tym uwarunkowana obecnością autoprzeciwciał (IgG, IgM i IgA) i aktywacją osoczonego układu dopełniacza (komplementu) skierowanych przeciwko RBC – anemia autoimmunohemolityczna (ang. *autoimmune hemolytic anemia*; AIHA) [Jäger 2020; Michalak 2020]. Ponadto, szczególnego rodzaju wtórną niedokrwistością immunohemolityczną jest anemia polekowa (ang. *drug-induced immune hemolytic anemia*; DIIHA). Około 150 leków z różnych klas farmakologicznych może być przyczyną DIIHA. Leki wzbudzają reakcję immunologiczną w dwóch możliwych mechanizmach: działając jako hapteny indukują sekrecję przeciwciał, z odkładaniem kompleksów immunologicznych na powierzchni RBC lub bezpośrednio wiążą się z błonami komórkowymi RBC, z formowaniem kompleksów immunologicznych *in situ*. Szacunki wskazują, iż DIIHA stanowi około 10% wszystkich przypadków AIHA [Jäger 2020; Arndt 2014; Hill 2017].

AIHA w około 50% ma charakter schorzenia pierwotnego, z nieznanym czynnikiem etiologicznym odpowiedzialnym za sekrecję autoprzeciwciał powodujących hemolizę (idiopatyczna anemia autoimmunohemolityczna) lub ma charakter wtórny, rozwijając się w wyniku produkcji autoprzeciwciał w przebiegu innych chorób (np. autoimmunologicznych, zespołów limfoproliferacyjnych, nowotworów, infekcji – w tym wywołanych SARS-Cov-2 [Jäger 2020; Michalak 2020]). AIHA jest również obserwowana u około 2-6% pacjentów po allogenicznym przeszczepie komórek hematopoetycznych szpiku kostnego (ang. *Allogenic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT*), zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych, będąc czynnikiem zaostrzającym ciężkość reakcji po przeszczepie i przyczyniając się do zwiększonej śmiertelności u tego typu pacjentów [Michalak 2020; Barcellini 2019; Buxbaum 2017]. Na podstawie reakcji serologicznych, AIHA jest zwykle klasyfikowana jako mediowana przez „ciepłe” przeciwciała (ang. *“warm antibody mediated AIHA; wAIHA”*) lub „zimne” przeciwciała (ang. *“cold antibody mediated AIHA; cAIHA”*). Typ wAIHA charakteryzuje się obecnością poliklonalnych przeciwciał (zwykle IgG, rzadziej IgA) tworzących kompleksy z błonowymi antygenami RBC (zwykle białkami układu Rh lub glikoforynami A-D), a reakcja ta zachodzi w temperaturze o optimum około 37 stopni C. Oponizacja RBC przez przeciwciała powoduje ich sferocytozę a w konsekwencji fagocytozę z udziałem makrofagów lub aktywację układu dopełniacza.

W przeciwieństwie do wAIHA, choroba zimnych aglutynin (CAD) jest rzadziej występującym podtypem AIHA, którego patomechanizm jest związany z przeciwciałami IgM przyłączającymi się do antygenów RBC, przy zdecydowanie niższym optimum termicznym wynoszącym 3-4 stopni C, chociaż mogą one również wykazywać aktywność w wyższych zakresach temperatur, w zależności od ich amplitudy termicznej: 28-30 stopni C a nawet przy 37 stopniach C (zatem podobnie jak dla „ciepłych” autoprzeciwciał). Fakt ten powoduje patogenność „zimnych” przeciwciał ponieważ zakres ich amplitudy termicznej (czyli najwyższej temperatury, przy której CA reagują z antygenem) pokrywa się z temperaturą stwierdzaną w akralnych częściach ciała (np. dystalne części kończyn) [Jäger 2020; Michalak 2020; Berentsen 2015; Berentsen 2016; Berentsen 2020 (1)].

Pojęcia „choroby” i „zespołu” zimnych przeciwciał często bywają używane zamiennie, niemniej jednak należy podkreślić, iż zgodnie z obecnymi zaleceniami, choroba zimnych aglutynin (CAD) jest definiowana jako pierwotna lub idiopatyczna AIHA, laboratoryjnie charakteryzująca się obecnością we krwi „zimnych” przeciwciał (ang. *cold antibodies; CA*) o mianie 64 lub wyższym przy 4 stopniach C, wraz z obecnością składowej C3d dopełniacza i wykluczeniem obecności we krwi przeciwciał IgG oraz klinicznych cech chłoniaka lub innego nowotworu. Natomiast pod pojęciem zespołu zimnych aglutynin (CAS) należy rozumieć wtórne postacie AIHA o laboratoryjnych cechach jak dla CAD, jednak z obecnością u pacjenta klinicznych objawów chorób podstawowych, jak nowotwory hematogenne, infekcje lub schorzenia autoimmunologiczne, będących wtórnymi czynnikami etiologicznymi AIHA [Jäger 2020; Berentsen 2015; Berentsen 2020 (1)].

„Zimne” przeciwciała (aglutyniny) po raz pierwszy zostały opisane w 1903 r. Są one charakteryzowane ilościowo za pomocą miana, opierając się na ich zdolności do aglutynacji RBC w 4 stopniach C. Wykazano, iż CA są również obecne u około 0,3% zdrowych osób bez cech hemolizy i choroby. Fizjologicznie występujące CA mają charakter poliklonalny i są oznaczane w niskich mianach, zwykle mniej niż 64 [Berentsen 2015].

Dane epidemiologiczne

Badania retrospektywne przeprowadzone w Danii w latach 2008-2016 wykazały, iż AIHA występuje z częstością 1,77/100 000 / rok [Hansen 2020]. W innych badaniach śmiertelność została oszacowana od 8 do 21% u dorosłych, przy medianie lub średnim okresie obserwacji od 1,8 do 3,3 roku [Roumier 2014; Barcellini 2014]. Badania francuskie wykazały natomiast ogólną częstość występowania równą 2,44 na 100 000 na rok. Częstość występowania AIHA była ponad 10-krotnie wyższa u osób w podeszłym wieku (≥ 75 lat) niż u osób w wieku < 50 lat

i była wyższa u kobiet niż u mężczyzn w wieku od 15 do 45 lat [Maquet 2021]. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie Tranekær 2021 (27 badań klinicznych, 4311 pacjentów) oszacowano medianę wieku pacjentów w momencie rozpoznania AIHA na 68,7 lat, wykazując jednocześnie, iż choroba może jednak dotyczyć ludzi w każdym wieku. Częstość występowania pierwotnej i wtórnych postaci AIHA rozkładała się niemal po połowie (49% vs. 51%) [Tranekær 2021].

Według danych amerykańskich, AIHA dotyka 1-2 osób/100 000 mieszkańców USA/rok, rozwijając się u osób w każdym wieku, chociaż będąc najczęściej rozpoznawana u kobiet po 40 roku życia [clevelandclinic.org].

CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA [4]. Niektóre szacunki wskazują nawet na 25% udział CAD w AIHA [9]. W USA CAD stanowi około 10-20% przypadków AIHA [17]. Dane norweskie opisują chorobowość CAD równą 16/milion mieszkańców przy zachorowalności 1/milion/rok [Berentsen 2006] i są zbliżone do danych uzyskanych w Danii (odpowiednio 12,6/milion oraz 1,8/milion/rok) [Bylsma et al. 2019].

W bazie Orphanet częstość występowania CAD została określona na 1-9 przypadków/milion [Orphanet].

Według danych Genetic and Rare Diseases Center, szacuje się, iż w USA liczba chorych z CAD wynosi mniej niż 5000 pacjentów [Rarediseases.info.nih.gov].

Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują również, iż występowanie CAD jest związane z różnymi warunkami geograficznymi (klimatycznymi) – zarówno chorobowość, jak i zachorowalność jest około czterokrotnie większa w Norwegii w porównaniu z Włochami [Berentsen 2022].

Podobnie jak inne podtypy AIHA, CAD jest rozpoznawana przede wszystkim u pacjentów ponad 50 roku życia i najczęściej dotyka osób w 7 i 8 dekadzie życia [Michalak 2020]. Badanie Berentsen et al. również wykazało, iż CAD zwykle pojawia się w siódmej dekadzie życia i przeważnie dotyka kobiety. Badanie to wykazało, że mediana wieku wystąpienia objawów wynosiła 67 lat (zakres od 30 do 92 lat), a stosunek mężczyzn do kobiet wynosił 0,55 [Berentsen 2006].

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących AIHA (w tym dla CAD) dla populacji polskiej.

Patogeneza AIHA / CAD

AIHA jest schorzeniem autoimmunologicznym, rozwijającym się w wyniku interakcji między genetycznymi czynnikami usposabiającymi do rozwoju choroby (trisomia chromosomu 3, mutacje w genach KMT2D i CARD11, IGHV4-34) i czynnikami środowiskowymi i somatycznymi o znanym charakterze (np. infekcje, nowotwory) lub idiopatycznymi. Podobnie jak w przypadku innych chorób z autoagresji, rozwój AIHA wynika z zaburzeń centralnych i obwodowych mechanizmów tolerancji immunologicznej i obecności autoreaktywnych limfocytów T i aktywacji limfocytów B. Komórkami immunokompetentnymi, którym przypisuje się duże znaczenie w patogenezie AIHA są limfocyty regulatorowe Treg CD4+ i CD25+ oraz limfocyty pomocnicze TH 17. Utrata tolerancji immunologicznej we wtórnych postaciach AIHA jest związana ze zjawiskami mimikry molekularnej między autoantygenami a antygenami patogennymi (np. wirusowymi). Patogeneza AIHA obejmuje również nasilony stres oksydacyjny – w badaniach eksperymentalnych wykazano korelację między sekrecją przeciwciał oraz wolnych rodników. Ten aspekt patofizjologii AIHA wymaga jednak dalszych badań. [Berentsen 2015, 2016, 2020].

Patofizjologia AIHA jest związana z syntezą autoprzeciwciał, opsonizujących RBC, co uruchamia inne mechanizmy immunologiczne, np. fagocytozę z udziałem makrofagów, reakcje cytotoksyczności zależne od przeciwciał i aktywację układu dopełniacza (komplementu) [Jäger 2020; Michalak 2020].

W przypadku CAD, autoprzeciwciała są skierowane przeciwko powierzchniowym antygenom li RBC. Układ antygenów li jest jednym z bardziej poznanych błonowych białek powierzchniowych erytrocytów, które są również obecne w błonach leukocytów i makrofagów. W czasie życia płodowego oraz w pierwszych miesiącach po urodzeniu dominuje antygen typu „i”, natomiast od około 18 miesiąca życia rozpoczyna się proces zastępowania białka „i” antygenem „I”, który jest dominującym u osób dorosłych [Feizi 1997; Reid 2004]. Stąd, obecność CA skierowanych przeciwko antygenowi „I” jest czynnikiem patogenetycznym CAD rozwijającej się u dzieci i dorosłych. Rzadziej stwierdza się CA skierowane przeciwko antygenowi „i” lub przeciwko innemu antygenowi oznaczanemu jako Pr. Przeciwciała te są klasy IgM i układają się w penta- lub heksametyczne struktury i jak wspomniano powyżej, cechują się amplitudą termiczną około 4 stopnie C. Perfuzja obwodowych (zwłaszcza akralnych) części ciała, związana z możliwym, chwilowym oziębieniem krwi (zwłaszcza przy sprzyjających warunkach występujących w okresach jesienno-zimowych) powoduje opłaszczanie RBC przez IgM CA, z wtórną aktywacją układu dopełniacza na drodze klasycznej i aglutynacją erytrocytów. Powrót zopsonizowanych RBC do krążenia cechującego się fizjologiczną temperaturą powoduje oddysocjowanie IgM CAD od błon RBC, zanik hemaglutynacji, przy wciąż związanej błonowo składowej C3 dopełniacza. Tak wyznakowane krwinki są wychwytywane przez makrofagi w układzie siateczkowo-śródbłonkowym wątroby i śledziony, które powodują dalszą biochemiczną modyfikację białek C3 zakotwiczonych w błonach RBC [Berentsen 2015; Berentsen 2016]; Berentsen 2020 (1)].

Kluczową rolę w patogenezie CAD pełni układ dopełniacza (komplementu), który stanowi istotny element niespecyficznej odpowiedzi immunologicznej, podtrzymując rozwój reakcji zapalnej (podtrzymywanie chemotaksji komórek immunokompetentnych, powodowanie wzrost przepuszczalności włośniczek) i biorąc udział w lizie osmotycznej komórek oraz fagocytozie drobnoustrojów. Białka układu komplementu są również związane z osoczym układem krzepnięcia oraz układem kininowym, tworząc system wzajemnie ze sobą powiązanych kaskad białkowych regulujących zmiany naczyniowe w przebiegu odczynu zapalnego i odczuwanie bólu. Zaburzenia funkcjonowania układu dopełniacza zostały opisane jako ważny element patofizjologii wielu wrodzonych i nabytych chorób w tym w CAD i innych AIHA, kłębuszkowych zapaleniach nerek, zwyrodnieniu plamki związanej z wiekiem (AMD), kolagenozach jak reumatoidalne zapalenie stawów lub toczeń rumieniowaty układowy, chorobie Alzheimera, nowotworach, licznych zakażeniach bakteryjnych i innych [Klaska 2007; Merle 2015 part I i III].

Infekcje gorączkowe, masywne urazy, przebyte zabiegi chirurgiczne i inne czynniki o charakterze stresorów biologicznych zaostwiają przebieg AIHA/CAD, co najprawdopodobniej wynika z nadprodukcji składowych C3 i C4 w ostrych fazach wspomnianych chorób [Berentsen 2016; Berentsen 2020 (1)].

Objawy kliniczne AIHA / CAD

Obraz kliniczny AIHA jest przede wszystkim determinowany objawami i powikłaniami rozwijającej się hemolizy. Niewielka hemoliza przebiegająca wciąż w fazie kompensacji może pozostawać skąpoobjawowa, natomiast masywna hemoliza jest powodem rozwoju objawów niedotlenienia ustroju (rozwoju hipoksji tkankowej) i typowymi objawami anemii. Konsekwencjami rozwijającej się hemolizy są również żółtaczka przedwątrobową („hemolityczna”), cechująca się wzrostem stężenia pośredniej (nieskoniugowanej z glukuronianem) bilirubiny, wzrostem urobilinogenu w moczu, prawidłowymi stężeniami aminotransferaz wątrobowych i fosfatazy alkalicznej przy podwyższonym stężeniu dehydrogenazy mleczanowej we krwi oraz hepatosplenomegalia.

U pacjentów z CAD charakterystyczną cechą jest korelacja objawów ze zmianami temperatury, z ich nasileniem w zimnych porach roku i przy nagłym oziębieniu ciała. Ekspozycja na zimno manifestuje się sinicą ciała, zwłaszcza dystalnych jego części (palce, nos, uszy) oraz wystąpieniem objawu Reynauda (zblednięcie, zasinienie a następnie kompensacyjne zaczerwienienie palców rąk lub/i stóp pod wpływem zimna. Stąd obserwuje się sezonowość objawów CAD. W przypadku zespołu zimnych aglutynin (CAS) objawy hematologiczne towarzyszą innym schorzeniom współistniejącym, jak nowotwory, infekcje lub schorzenia autoimmunologiczne [Michalak 2020; Arndt 2014; Hill 2017].

U wielu pacjentów z CAD przebieg choroby jest zmienny, z okresami zaostrzeń i złagodzenia objawów, jednak może być także stabilny w czasie. Około 90% pacjentów doświadcza sezonowego przebiegu CAD, z nasileniem objawów w zimniejszych okresach. W ciężkich przypadkach CAD raportowano zwiększone ryzyko występowania żylnych lub tętniczych incydentów zakrzepowo-zatorowych [Berentsen 2015; Berentsen 2016]; Berentsen 2020 (1)].

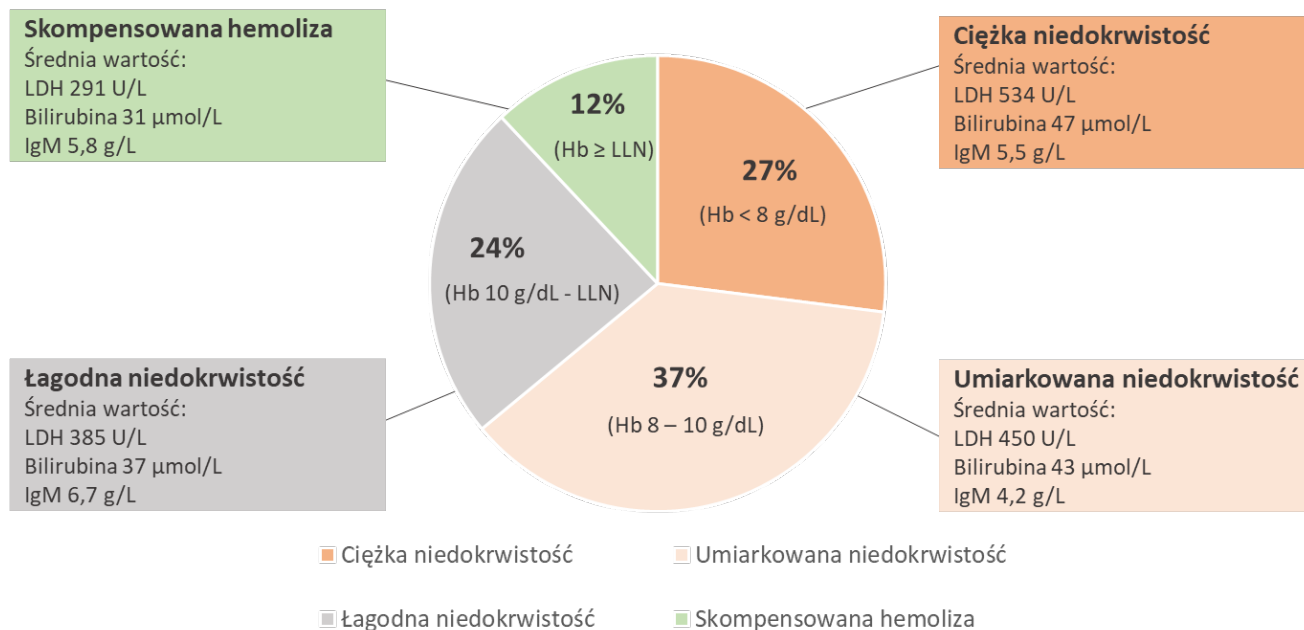
U około 90% pacjentów obserwuje się niedokrwistość z medianą Hb na poziomie 9,5 g/dl, u podobnego odsetka występują podwyższone markery hemolizy, również około 50% pacjentów ma objawy wywołane zimnem, takie jak akrocytanoza. Mniej niż 50% wymaga transfuzji. Część pacjentów jest bezobjawowa a u niektórych objawy występują tylko w związku z np. ekspozycją na zimno chorobą zakaźną, operacją lub urazem. Niemniej jednak, duża część pacjentów cierpi na przewlekłe lub częste epizody znacznej niedokrwistości hemolitycznej, dla której nie ma obecnie zatwierdzonego leczenia. [EPAR]

Stopień ciężkości niedokrwistości występującej u pacjentów z CAD szacuje następująco [Berentsen 2021]:

- ciężka: 27%
- umiarkowana: 37%
- łagodna: 24%
- skompensowana hemoliza: 12%.

U pacjentów z łagodną niedokrwistością lub skompensowaną hemolizą, bez występujących objawów klinicznych nie zaleca się leczenia farmakologicznego. [Berentsen 2021]

Stopień ciężkości niedokrwistości w przebiegu CAD



LNN (ang. lower limit of normal) – dolna granica normy (11,5 g/dL dla kobiet, 12,5 g/dL dla mężczyzn)

Rysunek 1. Stopień ciężkości niedokrwistości w przebiegu CAD

Opracowanie własne na podstawie Berentsen et al. 2021

Diagnostyka AIHA / CAD

AIHA jest rozpoznawana w badaniach laboratoryjnym za pomocą bezpośredniego testu antyglobulinowego (BTA; bezpośredni odczyn Coombsa; ang. *direct antiglobulin test*; DAT), wykrywającym autoprzeciwciała lub składniki dopełniacza zaadsorbowane na RBC. Badanie polega na dodaniu do zawiesiny krwinek odczynnika antyglobulinowego zawierającego przeciwciała skierowane przeciw ludzkim immunoglobulinom i/lub składowym C3 dopełniacza. Do testu BTA rutynowo wykorzystywany jest odczynnik antyglobulinowy wieloswoisty anti-IgG+C3. Dodatni wynik BTA – wykazanie aglutynacji RBC świadczy o obecności alloprzeciwciał na krwinkach. Rutynowo wykonuje się także rozmaz krwi obwodowej ujawniający anizocytozę (z retikulocytozą), obecność sferocytów oraz krwinek polichromatycznych. U pacjentów z zaawansowaną hemolizą stwierdza się także niski poziom haptoglobiny we krwi. Ponadto, badania laboratoryjne najczęściej ujawniają podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz bilirubiny pośredniej we krwi.

Laboratoryjne kryteria AIHA są takie same dla CAD/CAS. CAD rozpoznaje się przy potwierdzeniu we krwi pacjenta obecności CA o mianie ≥ 64 , wykazaniu dodatniego wyniku BTA (DAT) w kierunku C3/IgM i negatywnym wyniku BTA (DAT) w kierunku IgG, przy wykluczeniu współwystępowania chorób mogących przemawiać za występowaniem CAS, jak nowotwory czy infekcje. Diagnoza opiera się również na ocenie klinicznej pacjenta pod kątem cech niedokrwistości oraz ocenie histopatologicznej szpiku ujawniającej hiperplazję układu czerwonerwinkowego i patologiczne nacieczenia plazmocytowe. W elektroforezie surowicy zaznacza się monoklonalny prążek odpowiadający IgM (łańcuchy ciężkie IgM κ) [Berentsen 2015; Berentsen 2016]; Berentsen 2020 (1)].

Możliwości terapeutyczne CAD i przyszłe perspektywy

Postępowanie nefarmakologiczne i niespecyficzne leczenie farmakologiczne

Pacjenci powinni unikać ekspozycji na niską temperaturę, ciepło się ubierać i chronić przed zimnem zwłaszcza twarz oraz kończyny. Należy również rozważyć znaczne ograniczenie opuszczania pomieszczeń przez pacjentów w okresach z niską temperaturą (np. podczas zimy) bądź rozważyć relokację do innego, ciepłego obszaru klimatycznego. Leki podawane dożylnie powinny mieć odpowiednią temperaturę (zakaz podawania oziębionych płynów). Pacjenci nie powinni być poddawani zabiegom chirurgicznym w warunkach kontrolowanej hipotermii bądź w sytuacji konieczności przeprowadzenia takiego zabiegu powinni podlegać szczególnemu, wzmożonemu monitorowaniu. Należy również ogrzewać kończynę pacjenta przy przetaczaniu krwi.

Z uwagi na fakt, iż IgM znajdują się niemal zupełnie w kompartmentcie wewnątrznaczyniowym, postępowanie w stanach ostrych oraz podczas przygotowywania pacjenta z CAD do zabiegu operacyjnego przeprowadzanego w hipotermii opiera się na wykonaniu plazmaferezy. Jest to zabieg polegający na pobraniu krwi i jej szybkim rozdzieleniu na osocze i elementy morfotyczne, które następnie zostają zwracane donaczyniowo drogą reinfuzji. Splenektomia nie wydaje się być zalecanym postępowaniem, ponieważ hemoliza zewnątrznaczyniowa w przebiegu CAD ma również miejsce w wątrobie, zatem usunięcie śledziona nie gwarantuje uniknięcia tego zjawiska. W ramach profilaktyki, należy leczyć wszystkie infekcje bakteryjne rozwijające się u pacjentów z CAD [Berentsen 2015; Berentsen 2016; Berentsen 2020 (1); Wiśniewska 2018].

Farmakoterapia nie jest wskazana u pacjentów z CAD z łagodną lub umiarkowaną, skompensowaną anemią przy braku istotnych objawów klinicznych. W przeciwieństwie do postaci wAIHA, leczenie glikokortykosterydami jest nieskuteczne. Historycznie, w leczeniu CAD próbowano również stosować cytostatyki. Monoterapia lekami alkilującymi przynosiła pewną poprawę w zakresie parametrów laboratoryjnych i oceny klinicznej przebiegu choroby, ale nie zmieniała odsetka całkowitej pozytywnej odpowiedzi na leczenie [Berentsen 2015; Berentsen 2016; Berentsen 2020 (1); Berentsen 2007; Berentsen 2020 (2); Berentsen 2021].

Leczenie celowane

Biorąc pod uwagę patofizjologię CAD, w leczeniu choroby najbardziej skuteczne są metody terapeutyczne ukierunkowane na hamowanie aktywności komórek plazmatycznych (limfocytów B) oraz układu dopełniacza.

Dane z piśmiennictwa wskazują, iż leczeniem powinni być objęci pacjenci wykazujący kliniczne objawy anemii (przy poziomie hemoglobiny we krwi < 10 g/dL), wymagający przetaczania krwi i u których występują objawy naczynioruchowe wywołane ekspozycją na zimno [Berentsen 2020 (1)].

- Leczenie ukierunkowane na klonalne komórki B

Terapia ukierunkowana na klonalne komórki B opiera się na stosowaniu rytuksymabu, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym. Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym wiążącym się z antygenem CD20 limfocytów B w przebiegu chorób limfoproliferacyjnych, powodując eliminację tych komórek w mechanizmach zależnych od zarówno układu dopełniacza, jak i związanych z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał. W 2 nierandomizowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność rytuksymabu podawanego 4 tygodnie w dawce 375 mg/m² u 45-54% leczonych wykazano odpowiedź na leczenie. Całkowita remisja (brak obecności klonalnych komórek B we krwi) była rzadka. U pacjentów obserwowano medianę wzrostu wartości hemoglobiny rzędu 4 g/dL [Berentsen 2020 (1); Berentsen 2004; Schöllkopf 2006]. Rytuksymab jest również kojarzony z jednym z leków alkilujących – bendamustyną. W badaniu Berentsen et al. oceniano skuteczność leczenia obejmującego cztery 28-dniowe cykle podawania rytuksymabu (375 mg/m²; podawany 1/cykl) oraz

bendamustyny (90 mg/m²; podawana 2/cykl – 1 i 28 dnia). U 40% pacjentów z CAD wykazano pełną a u 31% częściową odpowiedź na leczenie. Mediana wzrostu stężenia hemoglobiny we krwi wynosiła 4,4 g/dL (grupa z pełną odpowiedzią) i 3,9 g/dL (grupa z częściową odpowiedzią). Po 32 miesiącach obserwacji zaobserwowano nawrót choroby u około 10% chorych [Berentsen 2020 (1); Berentsen 2017]. Alternatywną opcją terapeutyczną jest terapia skojarzona rytuksymabu z fludarabiną [Berentsen 2015; Berentsen 2016]; Berentsen 2020 (1)]. Kolejnym lekiem ocenianym pod kątem jego skuteczności w leczeniu pacjentów z CAD był bortezomib. W 2 fazie badania klinicznego GIMEMA wykazano, iż podawanie bortezomibu (1.3 mg/m² IV w dniu 1, 4, 8, 11) u 19 pacjentów z CAD powodowało całkowitą odpowiedź na leczenie (brak cech hemolizy i anemii, całkowite ustąpienie objawów klinicznych) w 15,8% oraz częściową odpowiedź (poprawa stanu klinicznego, wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 2 g/dL) również w 15,8% przypadków. Pozostali pacjenci którym podawano bortezomib nie zareagowali na leczenie [Berentsen 2020 (1); Rossi 2018].

Lekiem pierwszego wyboru w leczeniu CAD jest rytuksymab w monoterapii. Leczenie skojarzone rytuksymabem i bendamustyną powinno być rozważone jako opcja terapeutyczna dla pacjentów z ciężką anemią, brakiem istotnych chorób współistniejących i przeciwwskazań do stosowania chemioterapeutyków alkilujących.

- Leczenie ukierunkowane na układ dopełniacza

Jednym z leków, których mechanizm działania jest związany z hamowaniem aktywności dopełniacza jest ekulizumab. Jest to lek biologiczny o charakterze przeciwciała skierowanego przeciwko składowej C5 komplementu, co uniemożliwia finalną syntezę litycznego kompleksu C5-C9. Ekulizumab jest stosowany w leczeniu nocnej napadowej hemoglobinurii. Lek był oceniany w ramach badania DECADE, w którym podawano ekulizumab (600 mg co tydzień przez 4 tygodnie, a następnie 1 tydzień później 900 mg co drugi tydzień do 26 tygodnia). Badanie wykazało zmniejszenie mediany stężenia LDH we krwi z wartości 572 U/L do 334 U/L oraz wzrost stężenia hemoglobiny we krwi z 9.35 g/dL do 10.15 g/dL, co sugeruje złagodzenie hemolizy. Jednocześnie ekulizumab nie znosił objawów naczynioruchowych wywoływanych przez zimno [Röth et al. 2018]. Należy jednak podkreślić, iż u większości pacjentów, hemoliza zachodząca w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii ma charakter wewnątrznaczyniowy i jej mechanizm jest inicjowany przez składową C5. W przeciwieństwie, patogeneza CAD jest związana z aktywacją szlaku dopełniacza inicjowaną przez składową C1. Fakt ten wskazuje na ograniczoną skuteczność ekulizumabu jako leku stosowanego w CAD [Berentsen et al. 2020 (1)].

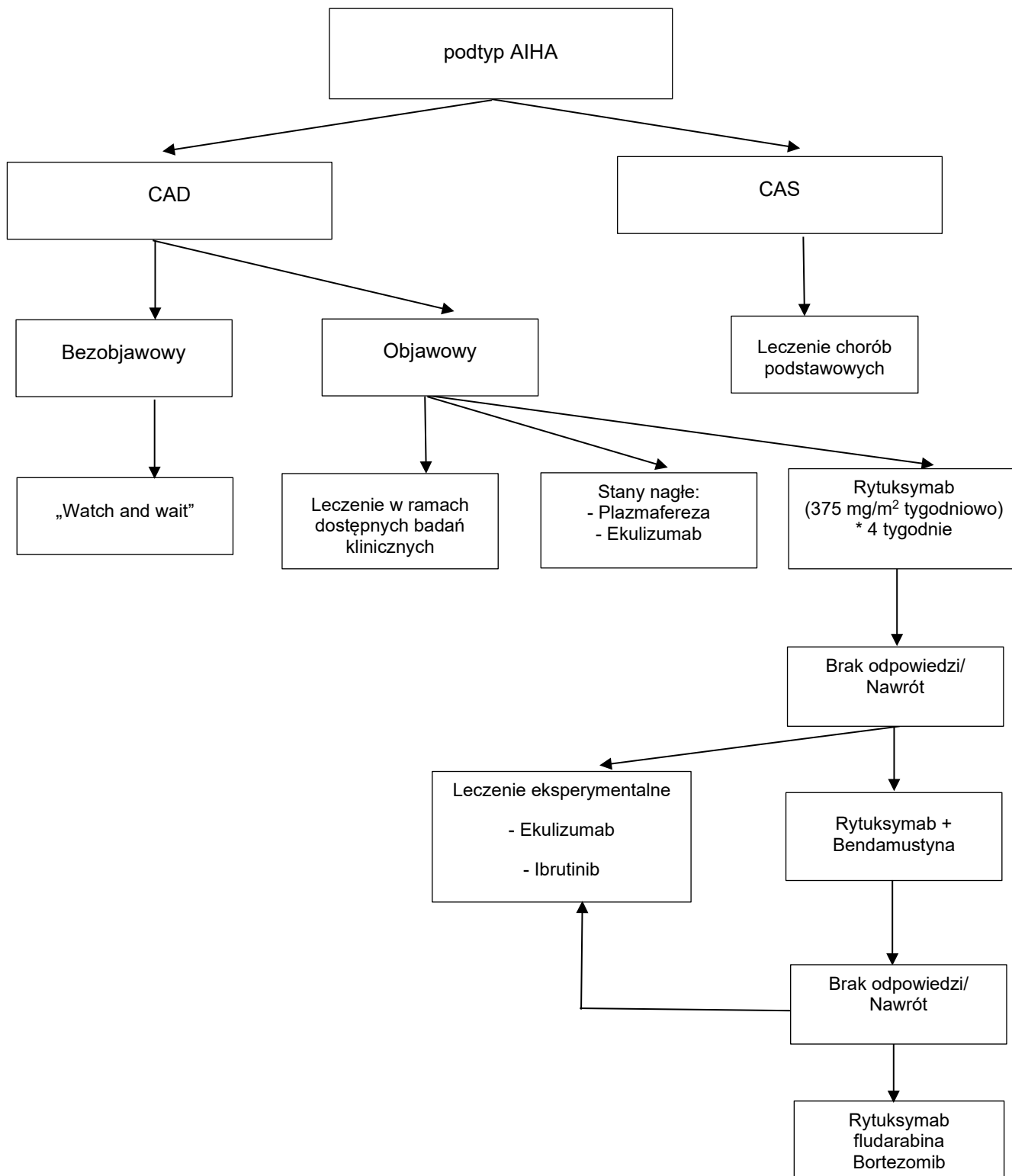
Sutimlimab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym przeciwko składowej C1. W badaniach eksperymentalnych przeprowadzanych na surowicach pacjentów z CAD wykazano, iż lek hamował powstawanie składowej C3 i jej deponowanie na powierzchni erytrocytów [Shi 2014]. W badaniu Jäger 2019 wykazano, iż stosowanie sutimlimabu (w początkowej dawce 10 mg/kg; zwiększanej do 60 mg/kg) zwiększało stężenie hemoglobiny u pacjentów z CAD o 1,6 g/dL po pierwszym tygodniu leczenia i o 3,9 g/dL po 6 tygodniach (wartości podane jako mediana). Podawanie leku powodowało także normalizację stężenia bilirubiny w ciągu 24 godzin u większości pacjentów, co również przemawiało za zmniejszaniem hemolizy. Obserwowano nawrót objawów niedokrwistości hemolitycznej, po 3-4 tygodniach po podaniu ostatniej dawki leku, co było związane z zupełną eliminacją sutimlimabu z ustroju. Lek był dobrze tolerowany i zmniejszał konieczność przetaczania krwi [Jäger 2019 (3)].

Przyszłe perspektywy leczenia

W badaniach oceniane są obecnie inne inhibitory składowej C1 dopełniacza (przeciwciała ANX005, peptyd hamujący proteazy serynowe w klasycznej drodze aktywacji PIC1) oraz cykliczny peptyd pegcetakoplan będący inhibitorem składowej C5, również zarejestrowany do leczenia nocnej napadowej hemoglobinurii. U pacjentów z zaburzeniami genetycznymi predestynującymi do rozwoju CAD (mutacje w genach *KMT2D* lub *CARD11*)

rozważa się również skuteczność inhibitorów deacetylazy histonowej, stosowanych dotąd w farmakoterapii chłoniaków oraz szpiczaka mnogiego.

Podsumowanie proponowanego algorytmu terapeutycznego CAD według First International Consensus Meeting przedstawiono poniżej (Jäger 2020).



Rysunek 2. Algorytm terapeutyczny CAD według First International Consensus Meeting przedstawiono poniżej (Jäger 2020)

Spis skrótów:

BTA – bezpośredni test antyglobulinowy

CA (ang. Cold antibodies) - "zimne" przeciwciała (aglutyniny)

CAD (ang. Cold agglutinin disease) - choroba zimnych aglutynin

CAS (ang. Cold agglutinin syndrome) - zespół zimnych aglutynin

DAT (ang. Direct antiglobulin test) – bezpośredni test antyglobulinowy

AIHA (ang. Autoimmune hemolytic anemia) - anemia autoimmunohemolityczna

wAIHA (ang. Warm antibody mediated AIHA) - anemia autoimmunohemolityczna uwarunkowana "ciepłymi" przeciwciałami

cAIHA (ang. Carm antibody mediated AIHA) - anemia autoimmunohemolityczna uwarunkowana "zimnymi" przeciwciałami

RBC (ang. Red blood cells) - krwinki czerwone; eryocyty

DIIHA (ang. drug-induced immune hemolytic anemia; DIIHA) - polekowa anemia immunohemolityczna

NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

Tabela 4. Zestawienie informacji z badań rejestracyjnych oraz ChPL

Badanie rejestracyjne	ChPL Enjaymo
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>CADENZA</p> <ul style="list-style-type: none">Potwierdzona choroba zimnych aglutynin (CAD), definiowana jako: obecność przewlekłej hemolizy, dodatni wynik wieloswoistego bezpośredniego antyglobulinowego, wyniki monospecyficznego testu antyglobulinowego silnie dodatni dla C3d, wynik testu antyglobulinowego w kierunku przeciwciał IgG $\leq 1+$, miano zimnych aglutynin ≥ 64 w temp. 4°C, brak jawnej choroby nowotworowejStężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dLStężenie bilirubiny powyżej normy zakresu referencyjnegoPoziom ferrytyny powyżej dolnej granicy normy <p>Objawowa choroba w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, zdefiniowana jako obecność jednego lub więcej z następujących stanów/objawów: objawowa anemia, akrocytanoza, objaw Raynauda, hemoglobinuria, objawy wskazujące na upośledzenie krążenia i/lub poważne zdarzenie naczyniowe, w tym zakrzepica.</p> <p>CARDINAL</p> <ul style="list-style-type: none">Pacjenci w wieku minimum 18 lat i starsi ze zdiagnozowaną chorobą zimnych aglutynin (CAD) i historią przetaczania erytrocytów w ciągu ostatnich 6 miesięcyKryteria diagnostyczne CAD: obecność przewlekłej hemolizy, dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego dla składowej C3 dopełniacza, miano zimnych aglutynin 1:64 lub wyższe, brak cech obecnej choroby nowotworowejStężenie hemoglobiny we krwi < 10 g/dLPodwyższenie stężenia bilirubiny we krwi ponad przyjęte normy laboratoryjneObecność jednego lub więcej objawów klinicznych CAD (objawy anemii, akrocytanoza, objaw Reynoldsa, hemoglobinuria, niekorzystny incydent naczyniowy w okresie 3 miesięcy poprzedzający włączenie do badania)	<p>Produkt leczniczy Enjaymo jest wskazany do stosowania w leczeniu niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD).</p>
<p><u>Badanie przy kwalifikacji:</u></p> <p>Badania przy kwalifikacji są tożsame z kryteriami włączenia.</p>	<p><u>Procedury związane z kwalifikacją:</u></p> <p>Pacjentów należy szczepić zgodnie z najbardziej aktualnymi lokalnymi zaleceniami dla pacjentów z trwałymi niedoborami dopełniacza, w tym szczepionkami przeciw meningokokom i paciorkowcom.</p>

Badanie rejestracyjne	ChPL Enjaymo
Kryteria wykluczenia	
<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>CADENZA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zespołem zimnych aglutynin (CAS) wtórnym do infekcji, choroby reumatologicznej, lub aktywnego nowotworu układu krwiotwórczego • Transfuzja krwi w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy lub więcej niż jedna transfuzja w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania • Rozpoznanie toczenia rumieniowatego układowego lub innych zaburzeń autoimmunologicznych • Niedobór erytropoetyny • Jakakolwiek klinicznie istotna infekcja • Rytuksymab stosowany w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub terapia skojarzona z rytuksymabem ciągu ostatnich 6 miesięcy • Stosowanie kortykosteroidów w dawce innej 10 mg/d prednizolonu (lub dawki ekwiwalentnej) w ciągu ostatnich 3 miesięcy <p>CARDINAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność zespołu zimnych aglutynin (CAS) • Obecność toczenia rumieniowatego lub innej choroby autoimmunologicznej przebiegającej z produkcją przeciwciał przeciwnądrowych • Obecność choroby nowotworowej • Monoterapia rytuksymabem (3 miesiące przed włączeniem do badania) lub złożone leczenie chemioterapeutyczne schematem zawierającym rytuksymab (6 miesięcy przed włączeniem do badania) • Pacjenci z zapaleniem płuc lub infekcją HCV 	<p>Leku Enjaymo nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ CAD zwykle nie występuje w tej grupie wiekowej.</p> <p>Nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Enjaymo u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną (sutimlimab) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (Polisorbat 80 (E433) Sodu chlorek Disodu wodorofosforan (E339) Sodu diwodorofosforan (E339) Woda do wstrzykiwań)</p>
Monitorowanie leczenia	
<p>CADENZA</p> <p>Część A: Monitorowanie leczenia prowadzono przez okres 26 tygodni</p> <p>Część B: Przedłużona część badania (dla pacjentów, którzy ukończyli część A), ocena skuteczności i bezpieczeństwa do 79 tygodni</p> <p>CARDINAL</p> <p>Część A: Ocena skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sutimlimabu u pacjentów z potwierdzoną chorobą zimnych aglutynin i poddawanych zabiegom przetaczania erytrocytów przez okres 26 tygodni</p> <p>Część B: Ocena przejściowych wyników części B w trakcie badania CARDINAL po 1 roku trwania obserwacji (w 53 tygodniu), docelowo okres obserwacji obejmuje 2 lata</p>	<p><u>Infuzja:</u> Należy obserwować pacjenta przez co najmniej dwie godziny po zakończeniu początkowej infuzji pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych i (lub) reakcji nadwrażliwości. Należy obserwować pacjenta przez co najmniej godzinę po zakończeniu kolejnych infuzji pod kątem wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych reakcji związanych z infuzją.</p> <p><u>Zakażenia:</u> Pacjentów należy obserwować pod kątem występowania wczesnych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń oraz należy ich poinformować, aby w przypadku pojawienia się takich objawów. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B, wirusowym zapaleniem wątroby typu C lub zakażeniem wirusem HIV w wywiadzie.</p> <p><u>Toczeń rumieniowaty układowy (ang. systemic lupus erythematosus, SLE):</u> Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Enjaymo u pacjentów z SLE lub u których występują objawy przedmiotowe i podmiotowe SLE.</p> <p><u>Monitorowanie objawów CAD:</u> Należy obserwować pacjentów pod kątem występowania objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy w przypadku przerwania leczenia.</p>

Wskazanie rejestracyjne zostało sformułowane w sposób ogólny i obejmuje dorosłych pacjentów z niedokrwistością hemolityczną z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD), podczas gdy kryteria kwalifikacji do badania CADENZA oraz CARDINAL są bardziej szczegółowe i dotyczą dodatkowo kryteriów diagnostycznych CAD, parametrów tj. stężenie hemoglobiny, bilirubiny, poziom ferrytyny) oraz objawów klinicznych (m.in. objawy anemii, akrocytanoza, objaw Reynoldsa, hemoglobinuria). Kryteria wykluczenia z badań CADENZA i CARDINAL obejmują m.in. wcześniejsze leczenie rytuksymabem – monoterapia rytuksymabem w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub terapia skojarzona z rytuksymabem ciągu ostatnich 6 miesięcy. W ChPL podkreśla się konieczność zaszczepienia pacjentów przeciwko bakteriom otoczkowym przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enjaymo (w tym szczepienia przeciwko meningokokom i paciorkowcom). Zwraca się również uwagę, że nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami.

3.2. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczącej leczenia niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. *cold agglutinin disease*, CAD) użyto wyszukiwarek ogólnodostępnych oraz przeszukano następujące źródła:

- <https://phtit.pl/>
- <https://www.nice.org.uk/>
- <https://www.hematology.org/>
- <https://b-s-h.org.uk/>
- <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-clinical-practice-guidelines>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.01.2023 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Odnalezione wytyczne opublikowane zostały przed datą rejestracji ocenianego leku (rejestracja FDA – luty 2022, rejestracja EMA - listopad 2022 r.).

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>FICM 2020</p> <p>Recommendations from the First International Consensus Meeting</p> <p>Zalecenia międzynarodowe</p>	<p>Zalecenia wypracowane w ramach First International Consensus Meeting, dotyczące diagnostyki i leczenia autoimmunologicznej niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych</p> <p><u>Zalecenia ogólne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość pacjentów dobrze reaguje na postępowanie nefarmakologiczne związane z ich zabezpieczeniem (a zwłaszcza dystalnych części ciała) przed zimnem. • <u>Pacjenci ze stężeniem hemoglobiny we krwi > 10 g/dL zwykle nie wymagają leczenia</u>; wyjątki stanowią chorzy z zaburzeniami utlenowania krwi z powodu schorzeń współistniejących, jak: kardiomiopatia ischemiczna, przewlekła obturacyjna choroba płuc. • U pacjentów objawowych celem leczenia jest uzyskanie wzrostu stężenia hemoglobiny we krwi co jest związane z uniezależnieniem pacjenta od konieczności transfuzji. • U pacjentów ze stabilnym przebiegiem CAD należy wdrożyć strategię „czujnego obserwowania”, z ewentualną suplementacją kwasem foliowym (1-5 mg/doba) oraz uzupełnieniem niedoborów witaminy B12. <p><u>CAD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pierwsza linia leczenia</u>: Najlepiej udokumentowanym schematem pierwszej linii leczenia jest stosowanie rytuksymabu w dawce 375 mg/m² tygodniowo przez 4 tygodnie. Alternatywą dla szczupłych pacjentów bez przeciwwskazań do terapii cytotoksycznej jest stosowanie rytuksymabu

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p>(375 mg/m² w 1 dniu) wraz z bendamustyną (90 mg/m² 1 i 2 dnia) przez 4 cykle w odstępach 28 dni (konsensus 100%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Druga linia leczenia: stosowanie rytuksymabu (375 mg/m² w 1 dniu) wraz z bendamustyną (90 mg/m² 1 i 2 dnia) przez 4 cykle w odstępach 28 dni – o ile ten schemat leczenia nie został zastosowany w I linii leczenia lub podawanie rytuksymabu (375 mg/m² w 1, 29, 57 i 85 dniu) oraz fludarabiny 40 mg/m² w dniach 1-5, 29-34, 57-61 i 85-89. Wykazano również skuteczność bortezomibu (konsensus 100%). • Trzecia linia leczenia: brak leczenia opartego na dowodach; o ile to możliwe, pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych. Z uwagi na wykrycie w plazmocytach (limfocytach B) mutacji obejmującej układ kinaz tyrozynowych Brutona (BTK) oraz inhibitora BCL2 i zgodnie z wynikami badań, oczekuje się potencjalnej skuteczności inhibitorów BTK: ibrutinibu (stosowanego w makroglobulinemii Waldenstroma) i akalabrutinibu (stosowanego w przewlekłej białaczce limfatycznej) oraz inhibitorów BCL2 – wenetoklaks (konsensus 94%). <p>Dotychczasowe badania wskazują również na skuteczność inhibitorów dopełniacza, jak ekulizumabu (przeciwciała przeciw składowej C5 dopełniacza) i sutimlimabu (przeciwciała przeciw składowej C1 dopełniacza). Hamowanie układu dopełniacza na różnych poziomach kaskady dopełniacza jest obiecującym nowym podejściem dla późniejszych linii leczenia lub w sytuacjach kryzysowych (konsensus 100%).</p> <p><u>Terapia ratunkowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku ciężkiej i zagrażającej życiu niedokrwistości hemolitycznej wymagającej wielokrotnych transfuzji, mimo stosowania dużych dawek kortykosteroidów i rytuksymabu, chory powinien być leczony w oddziale intensywnej terapii w szpitalu o 3. stopniu referencyjności. Zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) i/lub wymiana osocza mogą być rozważane jako transfusion-sparing strategy (konsensus 99%). • Obiecującą terapią w przypadku zagrażającej życiu hemolizy odpornej na inne terapie jest ekulizumab. <p><u>Wtórnie występujący CAS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się leczenie choroby podstawowej. <p><u>Sytuacje szczególne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z CAD poddawani operacjom z zastosowania krążenia pozaustrojowego w warunkach kontrolowanej hipotermii wymagają wykonywania zabiegów, o ile to możliwe, w warunkach w normotermii. Przy wysokim ryzyku zaostrzenia CAD należy rozważyć przedoperacyjne podanie ekulizumabu. <p><u>Leczenie wspomagające</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) powinna być stosowana u wszystkich hospitalizowanych pacjentów bez przeciwwskazań (konsensus 99%). • Profilaktykę VTE należy rozważyć u pacjentów ambulatoryjnych z wyraźną hemolizą, zwłaszcza jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka wystąpienia VTE (długotrwała immobilizacja chorego, długotrwałe loty samolotowe) (konsensus 97%). • Pacjenci z aktywną hemolizą powinni otrzymywać suplementację kwasu foliowego. Hematynin powinien być monitorowany, w przypadku wystąpienia retikulocytozy lub w przypadku pogorszenia niedokrwistości (konsensus 97%). • Wszyscy dorośli pacjenci rozpoczynający leczenie kortykosteroidami powinni otrzymać poradę dotyczącą diety i stylu życia, jak również powinni zostać poddani ocenie ryzyka w celu ustalenia czy leczenie chroniące kości (bone protective therapy) przyniesie w ich przypadku korzyści (konsensus 98%). • U pacjentów otrzymujących kortykosteroidy należy rozważyć zastosowanie leczenia przeciwkwasowego (anti-acid therapy) w przypadku obecności dodatkowych czynników ryzyka, takich jak wcześniejsza choroba wrzodowa, współistniejąca małopłytkowość, dodatkowe stosowanie NLPZ, aspiryny lub antykoagulantów oraz w przypadku wieku ≥60 lat (konsensus 100%). • Profilaktykę zapalenia płuc wywołanego przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> (PJP) należy rozważyć u wszystkich pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawce > 20 mg/d przez ponad miesiąc (konsensus 70%).

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Przyszłe kierunki leczenia</u></p> <p>Wśród potencjalnych przyszłych opcji terapeutycznych (badania kliniczne w toku) wymienione zostały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fostamatin b, • przeciwciała monoklonalne: orilanolimab (SYNT001), rozanoliksizumab (UCB7665) oraz nipokalimab (M281), • inhibitor C1 pozyskiwany z ludzkiego osocza, • sutimlimab (TNT009, BIVV009), • ekulizumab, • pegcetacoplan (APL-2), • ofatumumab, • alemtuzumab, • brutynib, • inhibitory kinazy fosfatydyloinozytolu (PI3K), • wenetoklaks, • syrolimus, • daratumumab.
<p>BSH 2016</p> <p>British Society for Haematology</p> <p>Wielka Brytania</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku pierwotnej niedokrwistości autoimmunohemolitycznej</p> <p>Pacjenci z CAD powinni być poinformowani o unikaniu w miarę możliwości ekspozycji na zimno (1C).</p> <p><u>Terapia ratunkowa CAD:</u></p> <p>W leczeniu pierwotnej choroby zimnych aglutynin wśród zalecanych opcji ratunkowych wymienia się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • steroidy (odsetek odpowiedzi na leczenie wynosi 14 – 69%. Odpowiedzi na leczenie są często częściowe i nie można ich utrzymać bez użycia wysokiej dawki steroidu. Jednak biorąc pod uwagę ograniczone możliwości terapeutyczne, stosowanie prednizolonu 1 mg / kg / dobę można uznać za terapię ratunkową), • wymianę osocza (odpowiedzi na leczenie zaobserwowano w 4/6 opisanych przypadków. Jednak odpowiedzi są często przemijające i podobnie jak w przypadku AIHA z obecnością przeciwciał typu ciepłego jej rola może polegać na stabilizacji stanu pacjentów z ciężką postacią choroby, w połączeniu z alternatywną terapią). <p>W przypadku anemii zagrażającej życiu należy rozważyć wymianę osocza lub zastosowanie steroidów (2C)</p> <p><u>Ogólne strategie postępowania w przypadku AIHA:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka przeciwzakrzepowa z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej jest zalecana u pacjentów z ciężkim zaostrzeniem hemolizy (1C) i powinna być rozważona u pacjentów ambulatoryjnych podczas ciężkich zaostrzeń choroby (Hb <85 g/l) (2C) • Pacjenci z AIHA powinni otrzymywać suplementację kwasu foliowego (1B) • Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej, np. współistniejąca małopłytkowość, choroba wrzodowa w wywiadzie, jednoczesne stosowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NSAID), antykoagulantu lub leku przeciwplatekowego oraz wiek ≥60 lat, powinni otrzymać inhibitor pompy protonowej (2C) • Profilaktyka osteoporozy: podczas przyjmowania kortykosteroidów wszyscy pacjenci powinni otrzymywać doustne suplementy wapnia i witaminy D (1A), kobiety w wieku pomenopauzalnym oraz mężczyźni w wieku ≥50 lat rozpoczynający leczenie kortykosteroidami powinni otrzymać bisfosfoniany, jeśli przewiduje się, że leczenie będzie trwało ≥3 miesiące przy dawce prednizolonu ≥75 mg/dobę (1A) <p><u>Leczenie farmakologiczne CAD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskazania do leczenia: objawowa anemia, ciężkie objawy krążeniowe lub konieczność przetoczeń krwi (transfusion dependence) (1C) • Istnieją ograniczone dowody naukowe dotyczące leczenia farmakologicznego pacjentów z niedokrwistością autoimmunohemolityczną z obecnością przeciwciał typu zimnego. Na podstawie opisów przypadków lub serii przypadków nie zaleca się stosowania: chlorambucylu, kładrybiny, azatiopryny oraz cyklofosfamid.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> W nielicznych opisach przypadków uzyskano skuteczność leczenia: interferonem alfa, ekulizumabem, bortezomibem, schematem rytuksymab + bendamustyna. W pierwszej linii leczenia rekomendowane jest zastosowanie: rytuksymabu, lub jeśli wykazano klonalność, można rozważyć dodanie fludarabiny (1B)
<p>ASH 2016</p> <p>American Society of Hematology</p> <p>USA</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w chorobie zimnych aglutynin</p> <p>Leczenie farmakologiczne niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego powinno być zaproponowane pacjentom z objawową anemią lub zaburzeniami krążenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się stosowania kortykosteroidów w leczeniu CAD. W oparciu o zindywidualizowane podejście, monoterapia rytuksymabem lub rytuksymabem w skojarzeniu z fludarabiną są zalecane jako pierwsza linia leczenia. Wstępne wyniki leczenia schematem rytuksymab + bendamustyna są obiecujące, jednak ostateczne wyniki nie są jeszcze dostępne. Podobnie w przypadku leczenia bortezomibem – badanie w toku, brak finalnych wyników.

PODSUMOWANIE:

W przypadku **pierwotnej choroby zimnych aglutynin (CAD)** rekomendowanym postępowaniem w pierwszej linii leczenia jest zastosowanie:

- rytuksymabu w monoterapii (BSH 2016, ASH 2016, FICM 2020) lub
- rytuksymabu w połączeniu z bendamustyną (FICM 2020) lub rytuksymabu w połączeniu z fludarabiną (BSH 2016 - do rozważenia w przypadku, gdy wykazano klonalność, ASH 2016).

W drugiej linii leczenia możliwe jest zastosowanie rytuksymabu w monoterapii lub w połączeniu z bendamustyną (o ile ten schemat leczenia nie został zastosowany w pierwszej linii leczenia) lub w połączeniu z fludarabiną. Wykazano również skuteczność bortezomibu (FICM 2020).

Trzecia linia leczenia: brak leczenia opartego na dowodach; o ile to możliwe, pacjenci powinni być włączani do badań klinicznych. Z uwagi na wykrycie w plazmocytach (limfocytach B) mutacji obejmującej układ kinaz tyrozynowych Brutona (BTK) i zgodnie z wynikami badań, oczekuje się potencjalnej skuteczności inhibitorów BTK: **ibrutinibu** (stosowanego w makroglobulinemii Waldenstroma) i **acalabrutinibu** (stosowanego w przewlekłej białaczce limfatycznej). Dotychczasowe badania wskazują również na skuteczność inhibitorów dopełniacza, jak **ekulizumabu** (przeciwciała przeciw składowej C5 dopełniacza) i **sutimlimabu** (przeciwciała przeciw składowej C1 dopełniacza) (FICM 2020). **W powyższych wytycznych sutimlimab został zatem wymieniony jako potencjalna przyszła opcja leczenia.**

Wytyczne BSH 2016 wskazują na ograniczone dowody naukowe potwierdzające skuteczność leczenia: interferonem alfa, ekulizumabem, bortezomibem oraz schematem rytuksymab + bendamustyna, przy czym nowsze wytyczne międzynarodowe (FICM 2020) wskazują schemat rytuksymab + bendamustyna jako najlepiej udokumentowaną opcję w pierwszej linii leczenia.

Zgodnie z wytycznymi BSH 2016 nie zaleca się stosowania: chlorambucylu, kladrybiny, azatiopryny oraz cyklofosfamid. Wytyczne ASH 2016 nie zalecają się stosowania kortykosteroidów w leczeniu CAD.

Zastosowanie kortykosteroidów lub wymianę osocza, należy natomiast rozważyć w ramach terapii ratunkowej CAD, w szczególności w przypadku anemii zagrażającej życiu (BSH 2016). Inne zalecenia wskazują w tej sytuacji, jako opcje do rozważenia, zastosowanie dożylnych immunoglobulin (IVIg) i/lub wymianę osocza (FICM 2020).

Ogólne strategie postępowania w przypadku AIHA obejmują:

- profilaktykę przeciwzakrzepową,
- suplementację kwasu foliowego,
- stosowanie inhibitorów pompy protonowej u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy, u których występuje zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej,
- profilaktykę osteoporozy u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy (BSH 2016).

3.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Produkt leczniczy Enjaymo nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. We wskazaniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego wydano opinię dotyczącą produktu leczniczego MabThera (rituximab).

Tabela 6. Zestawienie informacji dotyczących przeprowadzonej przez AOTMiT oceny produktu leczniczego MabThera (rituximab) we wskazaniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej z obecnością przeciwciał typu zimnego

Wskazanie	Niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)
Oceniana interwencja	MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Data oceny	Listopad 2019 r.
Kategoria dostępności	W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)
Opinia Rady Przejrzystości	<u>Opinia Rady Przejrzystości nr 387/2019 z dnia 25 listopada 2019 roku :</u> „Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku MabThera (rituximab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 10 mg/ml (4 fiołki à 500 mg), we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1), z ograniczeniem do postaci ciężkiej.”
Opinia Prezesa	<u>Opinia nr 107/2019 z dnia 27 listopada 2019 r. :</u> „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 784 z późn. zm.) pozytywnie opiniuje zasadność finansowania ze środków publicznych leku MabThera (rituximab) we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego (ICD-10: D59.1)”
Link do dokumentu	https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6412-265-2019-zlc

PODSUMOWANIE:

Jedyną, dotychczas ocenianą przez AOTMiT technologią medyczną w rozpatrywanym wskazaniu był produkt leczniczy MabThera (rytuksymab). Ocena dotyczyła zasadności finansowania w procedurze RDTL.

3.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Ponadto zwrócono się do Konsultantów krajowych w dziedzinach: hematologia oraz immunologia kliniczna z prośbą o wskazanie aktualnych opcji terapeutycznych leczenia choroby zimnych aglutynin CAD. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi od Ekspertów.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR

Aktualnie brak jest terapii posiadających rejestrację w przedmiotowym wskazaniu.

Leczenie pierwotnej postaci CAD jest ukierunkowane na zminimalizowanie objawów spowodowanych zimnem a także utrzymywanie akceptowalnego poziomu hemoglobiny. Pacjenci, u których występuje objawowa niedokrwistość lub wywołane zimnem objawy niedokrwienne utrudniające codzienne funkcjonowanie, mogą otrzymać terapię zmniejszającą produkcję przeciwciał (rytuksymab w monoterapii lub w kombinacji z innym leczeniem), jednak żadna z wymienionych terapii nie posiada rejestracji w leczeniu CAD. Kortykosteroidy i/lub splenektomia są zwykle nieskuteczne u pacjentów z pierwotną CAD. Plazmafereza może być stosowana w celu uzyskania natychmiastowej, ale nie długotrwałej poprawy np. podczas silnej hemolizy. Przetoczenia czerwonych krwinek mogą być stosowane w przypadku anemii. Transfuzja może być wskazana tylko w przypadku silnej hemolizy spowodowanej chorobą zakaźną lub ekspozycją na zimno.

- wg odnalezionych wytycznych klinicznych
 - rytuksymab w monoterapii, rytuksymab + bendamustyna, rytuksymab + fludarabina (1. linia leczenia),
 - rytuksymab w monoterapii, rytuksymab + bendamustyna, rytuksymab + fludarabina, bortezomib (2. linia leczenia),
 - ibrutinib, acalabrutynib, venetoclax, ekulizumab, sutimlimab (potencjalna skuteczność w 3. linii leczenia),
 - kortykosteroidy, dożylnie immunoglobuliny, wymiana osocza (jako terapia ratunkowa); ekulizumab (potencjalna skuteczność jako terapia ratunkowa),
 - witamina B12, kwas foliowy.
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego
 - W badaniu CADENZA nie zastosowano aktywnego leczenia w grupie kontrolnej (podawano placebo). Pozostałe badania włączone do przeglądu były badaniami jednoramiennymi.

W ramach aktualnej listy refundacyjnej (zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.) brak technologii lekowych finansowanych w ocenianym wskazaniu. Zidentyfikowano postępowanie z 2019 r. dotyczące oceny wniosku o RDTL dla rytuksymabu we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego. Wydano pozytywną opinię Prezesa Agencji, wskazując na zasadność objęcia terapii finansowaniem ze środków publicznych w populacji pacjentów z CAD.

Spośród wyżej wymienionych opcji terapeutycznych wg. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r. i Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023. (poz. 13) - Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2023., refundowane są następujące substancje czynne:

- Rytuksymab – w ramach programów lekowych, zgodnie z załącznikami B.12., B.33., B.79.: Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85), Leczenie chorych z aktywną postacią

reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów (ICD-10: M05, M06, M08), Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1); w ramach chemioterapii, zgodnie z Załącznikiem C.51 do Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023

- Bendamustyna – w ramach chemioterapii, zgodnie z załącznikiem C.67. do Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023. (poz. 13) - Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2023;
- Fludarabina - – w ramach chemioterapii, zgodnie z załącznikiem C.25. do Załącznika do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20.02.2023. (poz. 13) - Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.03.2023;
- Ibrutinib – (Imbruvica tabl. powł. 140 mg, 280 mg, 420 mg) – w ramach programu lekowego zgodnie z załącznikiem B.79.: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1);
- Acalabrutinib – (Calquence, kaps. twarde, 100 mg) – w ramach programu lekowego zgodnie z załącznikiem B.79.: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1);
- Eculizumab (Eculizumabum) – (Soliris, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg; fiolka 30 ml) - – w ramach programów lekowych zgodnie z załącznikiem B.95. i B.96.: Leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego (aHUS) (ICD-10 D 59.3) oraz Leczenie nocnej napadowej hemoglobinurii (PNH) (ICD-10 D59.5);
- Venetoclax (Venclyxto tabl. Powł. 50 mg i 100 mg) – w ramach programu lekowego zgodnie z załącznikiem B.79.: Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę limfocytową (ICD-10: C91.1);
- Bortezomib (Bortezomib Accord proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 mg i 3,5 mg; Bortezomib Adamed proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 mg, 2,5 mg, 3,5 mg; Bortezomib Aurovitas proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 3,5 mg; Bortezomib Fresenius Kabi proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 mg, 2,5 mg, 3,5 mg; Bortezomib Glenmark proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 1 mg, 3,5 mg; Bortezomib SUN proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań 3,5 mg) – w ramach programu lekowego zgodnie z załącznikiem B.54.: Leczenie chorych na szpiczaka plazmocytozy (ICD-10: C90.0).
- Dożylne immunoglobuliny: Immunoglobulinum humanum – roztwory do infuzji 50 mg/ml, 100 mg/ml – w ramach nieonkologicznych programów lekowych B.17. (Leczenie pierwotnych niedoborów odporności u dzieci (ICD-10 D80, w tym: D80.0, D80.1, D80.3, D80.4, D80.5, D80.6, D80.8, D80.9; D81 w całości; D82, w tym: D82.0, D82.1, D82.3, D82.8, D82.9; D83, W TYM: D83.0, D83.1, D83.3, D83.8, D83.9; D89), B.62. (Leczenie pierwotnych niedoborów odporności (PNO) u pacjentów dorosłych (ICD-10: D 80 w tym D 80.0, D 80.1, D 80.3, D 80.4, D 80.5, D 80.6, D 80.8, D 80.9; D81.9; D 82 w tym: D 82.0, D 82.1, D 82.3, D 82.8, D 82.9; D 83 w tym: D 83.0, D 83.1, D 83.8, D 83.9; D 89.9), B.67. (Leczenie immunoglobulinami chorób neurologicznych (ICD-10: G61.8, G62.8, G63.1, G70, G04.8, G73.1, G73.2, G72.4, G61.0, G36.0, M33.0, M33.1, M33.2); Immunoglobulinum humanum normale – roztwory do wstrzykiwań 200 mg/ml oraz roztwory do infuzji 100 mg/ml – dostępne w ramach programów lekowych B.17. i B.62; Immunoglobulinum humanum normale (IgG) – roztwory do infuzji 100 mg/ml – w ramach programów lekowych B.17., B.62. i B.67.; Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum – roztwory do infuzji 50 g/l - w ramach programów lekowych B.17., B.62. i B.67.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

W analizowanym wskazaniu brak jest opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

Enjaymo (sutimlimab) jest jedyną terapią zarejestrowaną do leczenia CAD (rejestracja EMA: listopad 2022 r.). Inne opcje terapeutyczne, wskazywane w wytycznych, nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Jedyną technologią medyczną ocenianą dotychczas przez AOTMiT w leczeniu CAD był produkt leczniczy MabThera (rytuksymab). Ocena dotyczyła zasadności finansowania terapii w procedurze RDTL i zakończyła się wydaniem pozytywnej opinii Prezesa Agencji w 2019 r.

3.5. Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Choroba zimnych aglutynin (ang. Cold agglutinin disease; CAD) jest schorzeniem autoimmunologicznym powodowanym przez produkcję autoprzeciwciał (aglutynin) o charakterze immunoglobulin klasy IgM, o optimum termicznym działania wynoszącym zwykle 0-4 °C („zimne aglutyniny”), skierowanym przeciwko antygenom błony komórkowej erytrocytów. W patogenezie CAD istotną rolę odgrywa układ dopełniacza (komplementu). Obraz kliniczny CAD jest zdeterminowany przez hemolizę i jej konsekwencje, w tym objawy anemii, stąd choroba jest klasyfikowana w obrębie anemii autoimmunohemolitycznych (ang. autoimmune hemolytic anemia; AIHA).

Podobnie jak inne podtypy AIHA, CAD jest rozpoznawana przede wszystkim u dorosłych pacjentów około 50 roku życia i najczęściej dotyka osób w 7. i 8. dekadzie życia, częściej kobiet niż mężczyzn.

CAD rozpoznaje się poprzez potwierdzenie we krwi pacjenta obecności zimnych aglutynin o mianie ≥ 64 , wykazanie dodatniego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego w kierunku C3/IgM i negatywnego wyniku w kierunku IgG, przy wykluczeniu współwystępowania chorób mogących przemawiać za wtórnym charakterem hemolizy (nowotwory czy infekcje). Postępowanie diagnostyczne opiera się również na ocenie klinicznej pacjenta pod kątem cech niedokrwistości, laboratoryjnych parametrów hemolizy (bilirubina, LDH, haptoglobina) oraz ocenie histopatologicznej szpiku ujawniającej hiperplazję układu czerwonekrwinkowego i patologiczne nacieczenia plazmocytowe.

CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA. Według bazy Orphanet, częstość występowania CAD wynosi 1-9 przypadków / milion. Pacjenci ze skompensowaną hemolizą lub z łagodną niedokrwistością nie wymagają leczenia. Około 37% chorych z CAD stanowią przypadki z umiarkowaną, a w około 27% – z ciężką niedokrwistością (średnie stężenie hemoglobiny we krwi wynosi odpowiednio 8-10 g/dL oraz < 8 g/dL) oraz z laboratoryjnymi parametrami hemolizy (podwyższonym stężeniem dehydrogenazy mleczanowej LDH i bilirubiny we krwi), wymagające leczenia.

Wyniki badania ankietowego, przeprowadzonego wśród pacjentów z CAD, wskazują, że objawami występującymi podczas epizodu lub zaostrzenia choroby, które w największym stopniu wpływają na codzienne funkcjonowanie, są: zmęczenie (90% chorych), duszność (58% chorych), bóle stawów, ból głowy, akrocytoza (44% chorych). [Joly 2022]

Około 50% nieleczonych pacjentów z CAD wymaga transfuzji. [Berentsen 2018]

Dane dotyczące przeżycia pacjentów z CAD, pochodzące z badania przeprowadzonego w Norwegii wskazują, że mediana przeżycia wynosi 12,5 lat od rozpoznania choroby i nie różni się istotnie od przeżycia w populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku. [Berentsen 2006]

Co istotne, infekcja przebiegająca z gorączką, urazy i zabiegi chirurgiczne mogą nasilać niedokrwistość hemolityczną u pacjentów z CAD, co może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zgonu. [Joly 2022] Pacjenci z CAD mają zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w obrębie naczyń żylnych, tętniczych, w tym naczyń mózgowych. Ponadto stwierdza się u nich również większą częstość występowania więcej niż jednego rodzaju zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Wydaje się, że nasilenie niedokrwistości nie stanowi czynnika prognostycznego wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w przeciwieństwie do markerów hemolizy (LDH/bilirubina). [Broome 2017]

W toku przeglądu baz danych i piśmiennictwa nie znaleziono szczegółowych danych dotyczących wartości parametrów opisujących obciążenie chorobowe związane z CAD (tj. utratę zdrowia wynikającą z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną chorobą). Dostępne dane dotyczą szerszego rozpoznania – grupy schorzeń określanych łącznie jako hemoglobinopatie i anemie hemolityczne. Zgodnie z nimi, w 2019 r. w Polsce, całkowita wartość wskaźnika łącznej utraty zdrowia DALY (lata życia skorygowane niesprawnością; ang. *Disability Adjusted Life-Years*) wynosiła 29,2/100 000 (dla obydwu płci). Natomiast wartość współczynnika YLL (utraconych lat życia z powodu przedwczesnego zgonu; ang. *Years of Life Lost*) wynosiła 5,8/100 000 (dla obydwu płci).

Zidentyfikowano 3 dokumenty o charakterze wytycznych praktyki klinicznej i opinii eksperta: *Recommendations from the First International Consensus Meeting* (Jäger 2020), dwa dokumenty o charakterze wytycznych *British Society for Haematology* (Hill 2016 i 2017) oraz opinię eksperta (Berentsen 2016) opublikowaną w ramach *American Society of Haematology Education Program*. Na stronie Polskiego Towarzystwa Hematologicznego i Transfuzjologów nie znaleziono wytycznych odnoszących się do postępowania w CAD.

Postępowanie lecznicze w CAD obejmuje metody nefarmakologiczne (unikanie zimna), niespecyficzne leczenie farmakologiczne (nasilanie hematopoezy) oraz leczenie celowane, ukierunkowane na zahamowanie plazmocytów produkujących zimne przeciwciała (rytuksymab, bendamustyna) lub aktywności dopełniacza (ekulizumab hamujący składową C5 lub sutimlimab hamujący składową C1).

Jedyną terapią zarejestrowaną do leczenia CAD jest Enjaymo (sutimlimab) – rejestracja EMA: listopad 2022 r. Rozpatrywana technologia medyczna nie była dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Leki rekomendowane w wytycznych praktyki klinicznej nie posiadają rejestracji w CAD, żadna z wymienionych terapii nie jest finansowana w rozpatrywanym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

Jedynym lekiem ocenianym przez AOTMiT, w ramach RDTL, we wskazaniu: niedokrwistość autoimmunohemolityczna z obecnością przeciwciał typu zimnego był produkt leczniczy MabThera (rytuksymab). Ocena zakończyła się wydaniem pozytywnej opinii Prezesa Agencji w listopadzie 2019 r.

4. WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące dane:

- liczebność populacji Polski: 37 907 704, populacja osób dorosłych: 30 915 063 [dane na rok 2021 r., Rocznik Demograficzny 2022];
- częstość występowania AIHA: 1–9 / 1 000 000 [Orphanet];
- AIHA w około 50% ma charakter schorzenia pierwotnego;
- CAD stanowi około 15-20% wszystkich przypadków AIHA [Michalak 2020].

Należy zaznaczyć, że nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących AIHA (w tym dla CAD) dla populacji polskiej. Częstość występowania AIHA przyjęto na podstawie danych z bazy Orphanet.

Ciężkość występującej u pacjentów z CAD niedokrwistości szacuje następująco:

- ciężka: 27%
- umiarkowana: 37%
- łagodna: 24%
- skompensowana hemoliza: 12%. [Berentsen 2021]

U pacjentów z łagodną niedokrwistością lub skompensowaną hemolizą, bez występujących objawów klinicznych nie zaleca się leczenia farmakologicznego. [Berentsen 2021] W związku z powyższym przyjęto założenie, że do leczenia kwalifikują się osoby z ciężką i umiarkowaną niedokrwistością – łącznie 64% pacjentów z CAD.

Ponadto zwrócono się do Konsultantów krajowych w dziedzinach: hematologia oraz immunologia kliniczna z prośbą o oszacowanie wielkości populacji chorych z chorobą zimnych aglutynin CAD. Do dnia zakończenia prac nad raportem nie otrzymano odpowiedzi od Ekspertów.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Tabela 7. Szacowana wielkość populacji docelowej w Polsce

		Liczba osób
Liczebność populacji Polski		37 907 704
Liczebność populacji osób dorosłych w Polsce		30 915 063
Częstość występowania AIHA: 1–9 / 1 000 000		31 - 278
Pierwotna postać AIHA		16 - 139
CAD	Przy założeniu 15% AIHA	2 - 21
	Przy założeniu 20% AIHA	3 - 28
Pacjenci z ciężką i umiarkowaną niedokrwistością		1 - 18

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Na podstawie oficjalnych danych demograficznych (rocznik Głównego Urzędu Statystycznego; GUS) oraz odnalezionych danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia AIHA oraz CAD oszacowano liczbę pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią CAD w Polsce na 1-18 pacjentów.

5. JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących sutimlimabu (Enjaymo) we wskazaniu: niedokrwistość hemolityczna u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. *cold agglutinin disease*, CAD), przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 20.01.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1. Strategie wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Niedokrwistość hemolityczna u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD)	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Enjaymo (sutimlimab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono:

- 1 badanie z randomizacją (**CADENZA**) porównujące sutimlimab z placebo (Röth 2022 – wyniki części A badania); inne publikacje opisujące wyniki badania CADENZA:
 - Röth 2022 PROs – wyniki w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta;
 - Roeth 2022, abstrakt konferencyjny – wyniki części B badania;
- 1 badanie eksperymentalne jednoramienne (**CARDINAL**; Roth 2021 – wyniki części A badania); inne publikacje opisujące wyniki badania CARDINAL:

- Roth et al.; abstract w Blood 2020; 134 (Suppl. 1) oraz Roth A et al. abstract EP689 w książce zjazdowej – w ramach 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021; Virtual Congress; HemaSphere 2021 oraz Roth et al. Abstract ep90 w Oncology Treatment and Research 2021;44 (suppl 4):i.) – prezentacja wyników (stężenie hemoglobiny we krwi, wartości laboratoryjnych parametrów hemolizy oraz wyniku samooceny zmęczenia pacjentów w skali FACIT) – w 53 tygodniu badania CARDINAL;
- Roth et al.; abstract S312 w książce zjazdowej 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021; Virtual Congress; HemaSphere 2021 – prezentacja wyników dotyczących jakości życia pacjentów (wyniki samooceny w skali FACIT, indeksu EQ-5D-5L, skali wizualno-analowej VAS, narzędzia diagnostycznego Patient Global Impression of Change oraz Physical and Mental Health Summary (SF-12)) – w 51 tygodniu badania;
- Roth et al.; abstract S285 w książce zjazdowej 27th Congress of the European Hematology Association, EHA Hybrid Congress Edition, June 2022; HemaSphere 2022. – prezentacja wyników dotyczących stężenia hemoglobiny we krwi, laboratoryjnych parametrów hemolizy, konieczności przetaczania masy erytrocytarnej, aktywności dopełniacza, wyniku samooceny w skali FACIT oraz bezpieczeństwa stosowania sutimlimabu – w 131 tygodniu badania;
- Roth et al.; abstract P1538 w książce zjazdowej 27th Congress of the European Hematology Association, EHA Hybrid Congress Edition, June 2022; HemaSphere 2022. – prezentacje wyników dotyczących stężenia hemoglobiny we krwi, laboratoryjnych parametrów hemolizy, aktywności dopełniacza, wyniku samooceny w skali FACIT oraz bezpieczeństwa stosowania sutimlimabu – w 9 tygodniu po podaniu ostatniej dawki sutimlimabu.
- Jäger 2019 – w fazie 1B opisywanego badania klinicznego po raz pierwszy podano sutimlimab pacjentom, z oceną stężenia hemoglobiny we krwi, retikulocytozy, laboratoryjnych parametrów hemolizy, stężenia składowej C4 dopełniacza oraz miana zimnych aglutynin we krwi, wraz z oceną stężenia sutimlimabu we krwi
- Gelbenegger 2020 oraz Gelbenegger 2022 – stanowiły kontynuację badania Jäger 2019; opisy przypadków klinicznych poświęcone analizie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia sutimlimabem w trakcie 2-20 miesięcy leczenia (czas podawania leku był różny u indywidualnych chorych) oraz efekty leczenia do 12 miesięcy od zaprzestania podawania leku. Oceniano podobne parametry, jak w badaniu Jäger et al. wspomnianym powyżej.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego (CADENZA, CARDINAL, Jäger 2019, Gelbenegger 2020, Gelbenegger 2022)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>CADENZA (Röth 2022)</p> <p>W ramach publikacji Röth 2022 przedstawiono wyniki części A badania.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p> <p>Pozostałe opublikowane wyniki badania CADENZA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Röth 2022 (PROs) - wyniki części A badania w zakresie punktów końcowych raportowanych przez pacjenta • Roeth 2022 (Part B) - wyniki części B badania (abstrakt konferencyjny) 	<p>CZĘŚĆ A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Badanie z randomizacją (RCT) 1:1 – metoda permutowanych bloków • Wieloośrodkowe (53 ośrodki w 14 krajach) • Kontrolowane placebo • Podwójnie zaślepienie • 3 fazy • Trwająca 26 tygodni • Przeprowadzone w okresie 6/03/2018 – 29/09/2020 <p>CZĘŚĆ B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przedłużona faza otwarta badania CADENZA • Kontynuacja leczenia przez co najmniej rok u pacjentów, którzy ukończyli część A • Obserwacja do 79 tyg. 	<p>CZĘŚĆ A:</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona choroba zimnych aglutynin (CAD), definiowana jako: obecność przewlekłej hemolizy, dodatni wynik wieloswoistego bezpośredniego antyglobulinowego, wyniki monospecyficznego testu antyglobulinowego silnie dodatni dla C3d, wyniki testu antyglobulinowego w kierunku przeciwciał IgG $\leq 1+$, miano zimnych aglutynin ≥ 64 w temp. 4°C, brak jawnej choroby nowotworowej • Stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dL • Stężenie bilirubiny powyżej normy zakresu referencyjnego • Poziom ferrytyny powyżej dolnej granicy normy • Objawowa choroba w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania, zdefiniowana jako obecność jednego lub więcej z następujących stanów/objawów: objawowa anemia, akrocytanoza, objaw Raynauda, hemoglobinuria, objawy wskazujące na upośledzenie krążenia i/lub poważne zdarzenie naczyniowe, w tym zakrzepica <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zespołem zimnych aglutynin (CAS) wtórnym do infekcji, choroby reumatologicznej, lub aktywnego nowotworu układu krwiotwórczego • Transfuzja krwi w wywiadzie w ciągu 6 miesięcy lub więcej niż jedna transfuzja w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania 	<p>CZĘŚĆ A:</p> <p><u>Interwencja: Sutimlimab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w dawce 6,5 g (pacjenci <75 kg) lub 7,5 g (pacjenci ≥ 75 kg) • infuzja dożylna (500 ml) trwająca 60 min w dniu 0., dniu 7., a następnie co 14 dni aż do 25. tygodnia <p><u>Komparator:</u> Placebo</p> <p>Pacjenci byli poddawani przetoczeniu koncentratu krwinek czerwonych w przypadku wartości hemoglobiny <9 g/dL i występujących objawach niedokrwistości lub w przypadku wartości hemoglobiny <7 g/dL, niezależnie od objawów.</p> <p>CZĘŚĆ B:</p> <p><u>Interwencja: Sutimlimab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co 2 tygodnie przez ≥ 1 rok od ukończenia przez ostatniego pacjenta części A badania 	<p>CZĘŚĆ A:</p> <p><u>Pierwszorzędowy</u> – złożony punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl ocenianego w określonych punktach czasowych: w 23., 25. i 26. tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowej • brak transfuzji krwi w okresie od 5. do 26. tygodnia • brak leczenia CAD w okresie od 5. do 26. tygodnia poza leczeniem, które było dozwolone zgodnie z protokołem <p><i>Dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono stratyfikację ze względu na wyjściowy poziom hemoglobiny (<9,3 g/dL i $\geq 9,3$ g/dL) oraz ze względu na region geograficzny.</i></p> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej • średnia zmiana wyniku ku FACIT – skali oceny zmęczenia, w celu oceny jakości życia <p><u>Dodatkowe drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia zmiana: <ul style="list-style-type: none"> – stężenia bilirubiny – stężenia LDH – stężenia haptoglobiny – poziomu retikulocytów

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie toczenia rumieniowatego układowego lub innych zaburzeń autoimmunologicznych • Niedobór erytropoetyny • Jakakolwiek klinicznie istotna infekcja • Rytuksymab stosowany w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub terapia skojarzona z rytuksymabem ciągu ostatnich 6 miesięcy • Stosowanie kortykosteroidów w dawce innej 10 mg/d prednizolonu (lub dawki ekwiwalentnej) w ciągu ostatnich 3 miesięcy <p><u>Liczba pacjentów</u> N=42 (n=22 w grupie sutimlimabu i n=20 w grupie placebo); z których 39 pacjentów ukończyło część A badania</p> <p>CZĘŚĆ B:</p> <p>Wszyscy pacjenci, którzy ukończyli część A badania</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> N=39 (z których 32 pacjentów ukończyło część B badania)</p>		<p>w stosunku do wartości wyjściowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba pacjentów osiągających wzrost poziomu hemoglobiny średnio o ≥ 1 g/dL, $\geq 1,5$ g/dL oraz ≥ 3 g/dL • punkty końcowe w zakresie farmakodynamiki: zmiany w aktywności klasycznego szlaku dopełniacza, składowej dopełniacza C4, stężeniu C1q oraz aktywności hemolitycznej klasycznego szlaku dopełniacza do 26. tyg. <p><u>Ocena bezpieczeństwa</u></p> <p>-----</p> <p><u>Badawcze punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia mierzona w skalach: <ul style="list-style-type: none"> – SF-12 (12-Item Short Form Health Survey) – EQ-VAS (EuroQoL visual analogue scale) – PGIC (Patient Global Impression of Change) and – PGIS (Patient Global Impression of (fatigue) Severity) <p>(Röth 2022 PROs)</p> <p>CZĘŚĆ B:</p> <p>Ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej • markery hemolityczne i farmakodynamiczne • ocena zmęczenia w skali FACIT • transfuzje krwi • ocena bezpieczeństwa (TEAE, TESAE)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>CARDINAL (kontynuacja badania Jäger et al.)</p> <p>Prospective, open-label, single-group clinical study</p> <p>Roth A. et al. 2021</p> <p>W publikacji przedstawiono wyniki dotyczące części A badania.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi</p> <p>ClinicalTrials.gov number, NCT03347396</p>	<p>CZĘŚĆ A</p> <p>Badanie wieloośrodkowe (uczestnicy w 16 ośrodkach w 8 krajach)</p> <p>Badanie przeprowadzone w jednej grupie pacjentów otrzymujących sutimlimab</p> <p>Badanie bez randomizacji</p> <p>Badanie bez zaślepienia</p> <p>Typ hipotezy: Badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sutimlimabu u pacjentów z potwierdzoną chorobą zimnych aglutynin i poddawanych zabiegom przetaczania erytrocytów</p> <p>Okres obserwacji: 26 tygodni (część A badania); po tym okresie pacjenci nadal obserwowani w części B pod kątem oceny odległych skutków i bezpieczeństwa sutimlimabu</p> <p>Praca opisuje wyłącznie wyniki uzyskane w części A badania klinicznego</p>	<p>CZĘŚĆ A</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku minimum 18 lat i starsi ze zdiagnozowaną chorobą zimnych aglutynin (CAD) i historią przetaczania erytrocytów w ciągu ostatnich 6 miesięcy • Kryteria diagnostyczne CAD: obecność przewlekłej hemolizy, dodatni wyn k bezpośredniego testu antyglobulinowego dla składowej C3 dopełniacza, miano zimnych aglutynin 1:64 lub wyższe, brak cech obecnej choroby nowotworowej • Stężenie hemoglobiny we krwi < 10 g/dL • Podwyższenie stężenia bilirubiny we krwi ponad przyjęte normy laboratoryjne • Obecność jednego lub więcej objawów klinicznych CAD (objawy anemii, akrocytanoza, objaw Reynoldsa, hemoglobinuria, niekorzystny incydent naczyniowy w okresie 3 miesięcy poprzedzający włączenie do badania) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecność zespołu zimnych aglutynin (CAS) • Obecność tocznia rumieniowatego lub innej choroby autoimmunologicznej przebiegającej z produkcją przeciwciał przeciwwądrowych • Obecność choroby nowotworowej • Monoterapia rituksymabem (3 miesiące przed włączeniem do badania) lub złożone leczenie chemioterapeutyczne schematem zawierającym rituksymab (6 miesięcy przed włączeniem do badania) • Pacjenci z zapaleniem płuc lub infekcją HCV 	<p>CZĘŚĆ A</p> <p><u>Interwencja: Sutimlimab</u> (humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw składowej C1 dopełniacza)</p> <p>Grupa A: pacjenci- otrzymywali lek w formie wlewu dożylnego: pacjenci < 75 kg m.c. otrzymywali dawkę 6,5g leku; pacjenci > 75 kg m.c. otrzymywali 7,5g, zgodnie ze schematem: 1 dawka: dzień 0 2 dawka: 1 tydzień (dzień 7) 3 dawka i kolejne: co 2 tygodnie do ukończenia łącznie 26 tygodni leczenia</p> <p><u>Komparator:</u> brak; badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej otrzymującej inne leczenie lub placebo</p>	<p>(Roeth 2022, Part B - abstrakt konferencyjny)</p> <p>CZĘŚĆ A</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u> Złożony punkt końcowy obejmujący:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcie stężenia hemoglobiny we krwi ≥ 12 g/dL <p>LUB</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 2 g/dL w stosunku do wartości wyjściowej, w ocenie w 23, 25 i 26 tygodniu badania, <p>ORAZ</p> <ul style="list-style-type: none"> • z wykluczeniem przetaczania erytrocytów w okresie 5 – 26 tygodni badania • z wykluczeniem jakiegokolwiek leczenia niezgodnego z protokołem badania <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana średniego stężenia hemoglobiny we krwi w stosunku do wartości wyjściowej • ocena hemolizy poprzez pomiar stężenia bilirubiny i LDH we krwi • ocena jakości życia za pomocą skali FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) • liczba transfuzji erytrocytów w ciągu 5 tygodni po otrzymaniu pierwszej dawki sutimlimabu • częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zmiana w stosunku do wartości wyjściowych stężenia d-dimerów i trombiny/antytrombiny we krwi <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>CZĘŚĆ B</p> <p>Roth A. et al. 2020,2021 - Abstract w Blood 2020; 136(Suppl. 1) - Abstract w HemaSphere 2021; 5(S2) - Abstract w Oncology Treatment and Research 2021;44(suppl 4):1</p> <p>Roth et al. 2021 - Abstract w HemaSphere 2021; 2021;5:(S2)</p>	<p>CZĘŚĆ B</p> <p>Ocena przejściowych wyników części B w trakcie badania CARDINAL po 1 roku trwania obserwacji (w 53 tygodniu); stan na 16 stycznia 2020</p> <p>Przejściowa ocena wpływu sutimlimabu na wyniki samooceny pacjentów: jakości życia i zmęczenia</p>	<p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 24 pacjentów Grupa B: --</p> <p>CZĘŚĆ B</p> <p>Kryteria włączenia: - 22 pacjentów, którzy ukończyli część A badania (wiek 71,3 ± 8,2; 62,5% stanowiły kobiety)</p> <p>Kryteria włączenia: - 22 pacjentów, którzy ukończyli część A badania CARDINAL</p>	<p>CZĘŚĆ B</p> <p>Leczenie sutimlimabem zgodnie ze schematem opisanym powyżej dla części A badania</p> <p>Leczenie sutimlimabem zgodnie ze schematem opisanym powyżej dla części A badania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • znaczenie kliniczne ma także wzrost stężenia hemoglobiny we krwi ≥ 1 g/dL • farmakodynamiczny punkt końcowy: zmiana aktywności dopełniacza (drogi klasycznej) • końcowe punkty dotyczące bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane występujące po pierwszej dawce leku • częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej i zmiana stężenia d-dimerów, trombiny, antytrombiny w porównaniu z wartościami wyjściowymi <p>CZĘŚĆ B</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena utrzymywania się reakcji na leczenie w czasie za pomocą analizy markerów hemolizy oraz oceny zmęczenia za pomocą skali (FACIT-F) • ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji sutimlimabu w czasie ≥ 53 tygodni za pomocą oceny występowania treatment-emergent adverse event (TEAE) • Ocena zmęczenia pacjentów skalą FACIT • Ocena jakości życia skalą EQ-5D-5L; 12-pytaniową ankietą Short Form Health Survey (SF-12), kwestionariuszem Patient Global Impression of Change (PGIC), skalą analogowo-wizualną VAS

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p>Roth et al. 2022 - Abstrakt w HemaSphere 2022; 6(S3)</p> <p>Roth et al. 2022 - Abstrakt w HemaSphere 2022; 6(S3)</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sutimlimabu w części B w trakcie badania CARDINAL po 2 latach trwania obserwacji (tydzień 131)</p> <p>Wyniki z wizyty po 9 tygodniach po podaniu ostatniej dawki sutimlimabu i zakończeniu leczenia (w okresie „wymywania leku”)</p>	<p>Kryteria włączenia: 19 pacjentów spośród 22, którzy weszli do części B badania CARDINAL</p> <p>Kryteria włączenia: 20 pacjentów spośród 22, którzy weszli do części B badania CARDINAL</p>	<p>Leczenie sutimlimabem zgodnie ze schematem opisanym powyżej dla części A badania</p> <p>Podanie ostatniej dawki sutimlimabu, zgodnie ze schematem opisanym powyżej dla części A badania</p>	<p>Oceniające skuteczność: stężenie hemoglobiny, markery hemolizy, konieczność transfuzji oraz parametry farmakodynamiczne</p> <p>Oceniające bezpieczeństwo: ocena występowania treatment-emergent adverse event (TEAE)</p> <p>Oceniające skuteczność: stężenie hemoglobiny, markery hemolizy, parametry farmakodynamiczne oraz uczucie zmęczenia za pomocą skali FACIT</p> <p>Oceniające bezpieczeństwo: ocena występowania treatment-emergent adverse event (TEAE)</p>
<p>Jäger U. et al. 2019</p> <p>W publikacji przedstawiono wyniki fazy 1B szerszego badania:</p> <p>„A first-in-human trial using an integrated protocol design that studied single- and multiple-ascending doses of sutimlimab in a randomized, placebo-controlled setting in healthy volunteers (phase 1a), as well as a prospective open-label trial design in 4 different diseases that share a common underlying pathophysiology (ie, antibody-mediated complement activation) (phase 1b)”</p>	<p>Zdrowi ochotnicy (faza 1A)</p> <p>Pacjenci ze schorzeniami związanymi z aktywacją dopełniacza na drodze klasycznej (faza 1B)</p> <p>Randomizacja: Tak – dla fazy 1A Zaślepienie: Nie – dla fazy 1B</p> <p>Typ hipotezy: Ocena skuteczności sutimlimabu u chorych z chorobą zimnych aglutynin (n=10)</p> <p>Okres obserwacji: 49-53 dni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> <u>Do fazy 1B:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci ≥ 18 lat; uprzednio zaszczepieni przeciwko Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, and Streptococcus pneumoniae stężenie hemoglobiny we krwi < 12 g/dL (kryterium później zmienione na < 11 g/dL) aktywna anemia hemolityczna, miano zimnych aglutynin ≥ 65 w temperaturze 4°C, dodatni wynik bezpośredniego testu antyglobulinowego w kierunku składowej C3 dopełniacza <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywna infekcja w okresie 1 miesiąca poprzedzającego badanie kliniczne choroba autoimmunologiczna inna niż choroba zimnych aglutynin obecność innych chorób związanych z aktywacją dopełniacza choroba nowotworowa (inna niż zespoły limfoproliferacyjne lub 	<p><u>Interwencja: Sutimlimab</u> (humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw składowej C1s dopełniacza) stosowany u 10 pacjentów</p> <p>Grupa A: pacjenci początkowo otrzymywali testową dawkę 10 mg/kg m.c. i.v.. Cztery dni później pacjenci otrzymywali pełną dawkę 60 mg/kg m.c., a następnie kolejne 3 dawki po 60 mg/kg m.c. w odstępach 1 tygodnia.</p> <p><u>Komparator:</u> brak; badanie jednoramienne bez grupy kontrolnej otrzymującej inne leczenie lub placebo</p>	<p>Ocena parametrów laboratoryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stężenie hemoglobiny we krwi Wzrost stężenia hemoglobiny o > 2 g/dL Ret kulocytoza Stężenie bilirubiny Stężenie haptoglobiny LDH Stężenia składowej C4 dopełniacza Miano zimnych aglutynin CA <p>Ocena stężenia sutimlimabu we krwi</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>True North Therapeutics, Inc. (now part of Bioverativ, a Sanofi company).</p> <p>ClinicalTrials.gov number NCT02502903</p> <p>European Clinical Trials Database number #2014-003881-26</p>		<p>miejscowo ograniczony i usunięty rak podstawnokomórkowy skóry)</p> <ul style="list-style-type: none"> • klinicznie istotne zaburzenia wątroby i dróg żółciowych • nadwrażliwość na wlew w wywiadzie • reakcje alergiczne / anafilaktyczne na inne białka terapeutyczne • uzależnienia • niezdolność do zrozumienia lub przestrzegania protokołu badania • kobiety w wieku rozrodczym nie stosujące antykoncepcji • obecne leczenie innymi badanymi lekami lub uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni • leczenie rituksymabem w ciągu ostatnich 3 miesięcy • masa ciała > 98 kg <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 10 pacjentów Grupa B: --</p>		
<p>Kontynuacja badania Jäger et al.</p> <p>Gelbenegger G. et al. 2020</p> <p>Gelbenegger G et al. 2022</p>	<p>Ocena bezpieczeństwa i skuteczności sutimlimabu w długotrwałym leczeniu</p> <p>Ocena skuteczności sutimlimabu po 12 miesiącach od zakończenia leczenia</p>	<p>Badanie miało charakter „programu lekowego” i było kierowane do uczestników fazy 1B BADANIA Jäger et al. wspomnianego powyżej.</p> <p>Zakwalifikowano 7 pacjentów (wiek 55-76 lat), którzy pozytywnie zareagowali na leczenie w badaniu Jäger et al.</p> <p>Badanie obserwacyjne 3 pacjentów (kobiety w wieku 72-78 lat) uczestniczących w wyżej wspomnianym badaniu fazy 1B (czas leczenia sutimlimabem 34-39 miesięcy) do 12 miesięcy po zakończonym leczeniu sutimlimabem</p>	<p>Pacjentom początkowo podawano dawkę 45 mg/kg m.c., zwiększoną do 60 mg/kg m.c. a następnie 5,5 g leku. Sutimlimab podawano w 1-godzinny wlew, początkowo co 1 tydzień (4 dawki) a następnie co 2 tygodnie (przez 2-20 miesięcy; wartość różna dla indywidualnych pacjentów).</p> <p>Badanie w fazie „wymywania” leku, po zakończonym leczeniu</p>	<p>Ocena parametrów laboratoryjnych we krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie hemoglobiny • Stężenie bilirubiny • Stężenie haptoglobiny • Stężenie LDH • ocena D-dimerów <p>Ocena parametrów laboratoryjnych we krwi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stężenie hemoglobiny • Stężenie bilirubiny • Stężenie LDH • Stężenie składowej C4 dopełniacza

PROs (ang. patient-reported outcomes) – punkty końcowe raportowane przez pacjenta; TAEs (ang. treatment-emergent adverse events) - zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia; TESAEs (treatment-emergent serious adverse events) - ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia

5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej

Tabela 10. Badania dla ocenianej technologii medycznej zidentyfikowane w bazie Clinical Trials

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
NIE	Sutimlimab (BIVV009) for the Adult Participants With Cold Agglutinin Disease (CAD) Who Have Completed Phase 3 Studies (CARDINAL or CADENZA) in Japan	3	Zakończone	Nie określono w kryteriach włączenia	11/11/2021	-	15/11/2022	7	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT05132127?intr=Sutimlimab&draw=2&rank=1	Brak wyników zamieszczonych w bazie ClinicalTrials.gov
TAK	A Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 (Sutimlimab) in Participants With Primary Cold Agglutinin Disease Who Have a Recent History of Blood Transfusion (Cardinal Study)	3	Zakończone	Nie określono w kryteriach włączenia	5/03/2018	-	5/10/2021	24	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03347396?intr=Sutimlimab&draw=2&rank=2	W bazie ClinicalTrials.gov z badaniem związane są następujące publikacje: 23/04/2022; Roth et al.; Ann Hematol 2022 11/12/2021 Tvedt et al.; Am J Hematol 2022 8/04/2021 Roth et al.; N Eng J Med 2021
TAK	A Study to Assess the Efficacy and Safety of BIVV009 (Sutimlimab) in Participants With Primary Cold Agglutinin Disease Without A Recent History of Blood Transfusion (CadENZA)	3	Zakończone	Nie określono w kryteriach włączenia	17/03/2018	-	3/12/2021	42	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03347422?intr=Sutimlimab&draw=2&rank=3	W bazie ClinicalTrials.gov z badaniem związana jest następująca publikacja: 01/09/2022 Roth et al.; Blood 2022

PODSUMOWANIE:

W bazie ClinicalTrials zidentyfikowano 3 zakończone badania kliniczne dla ocenianej technologii medycznej. Zwraca uwagę fakt, iż były one przeprowadzane na relatywnie niewielkiej liczbie pacjentów (7, 24 i 42 pacjentów; odpowiednio badanie prowadzone w Japonii oraz badania rejestracyjne CARDINAL i CADENZA). Nie zidentyfikowano badań klinicznych w toku.

5.4. Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration/NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2 – badanie CADENZA

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako < niskie, wysokie, pewne zastrzeżenia >
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Pewne zastrzeżenia
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Pewne zastrzeżenia
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Pewne zastrzeżenia

Tabela 12. Ocena jakości badania wg NICE – badanie CARDINAL

Oceniana domena	Wynik oceny < TAK/NIE >
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	NIE

Pozostałe badania opisane w Tabeli 9 w rozdziale 5.2. (Jäger U et al; Blood 2019; Gelbengegger et al. Blood Adv. 2020 i 2022) miały charakter opisu przypadków klinicznych (ujęto w nich odpowiednio 10, 7 i 3 pacjentów). W związku z powyższym odstąpiono od oceny jakości tych badań.

WNIOSKI:

Jakość badania CADENZA oceniono według narzędzi The Cochrane Collaboration RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji oraz ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji). Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Jakość badania CARDINAL oceniano narzędziem NICE stosowanym w ocenie wiarygodności badań bez grupy kontrolnej. Opisywane badanie uzyskało 7/8 pkt. Należy jednak zaznaczyć, iż analizowane badanie obejmowało

małą ilość pacjentów (w pierwszej części A poświęconej ocenie skuteczności sutimlimabu włączono 24 pacjentów z CAD). Badanie miało charakter jednoramienny, prospektywny, bez grupy kontrolnej.

5.4.2. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym CADENZA nie zastosowano komparatora (grupa kontrola otrzymywała placebo).

Badanie CARDINAL było badaniem jednoramiennym, oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo sutimlimabu u pacjentów z CAD poprzez porównanie wartości wyjściowych oraz po zastosowanym leczeniu w danym punkcie czasowym. W badaniu nie zastosowano zatem komparatora.

WNIOSKI: W badaniach CADENZA i CARDINAL, będących podstawą rejestracji sutimlimabu, nie stosowano komparatorów.

5.4.3. Opis punktów końcowych

W ramach badania CADENZA oceniano następujące punkty końcowe:

Klinicznie istotne:

- średnia zmiana wyniku FACIT – skali oceny zmęczenia,
- ocena bezpieczeństwa,
- ocena jakości życia,
- liczba transfuzji,

Surogatowe:

- Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy (obejmujący również istotny klinicznie punkt końcowy):
 - wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl ocenianego w określonych punktach czasowych: w 23., 25. i 26. tygodniu, w stosunku do wartości wyjściowej,
 - brak transfuzji krwi w okresie od 5. do 26. tygodnia,
 - brak leczenia CAD w okresie od 5. do 26. tygodnia poza leczeniem, które było dozwolone zgodnie z protokołem,
- Średnia zmiana stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej,
- Średnia zmiana (względem wartości wyjściowych):
 - stężenia bilirubiny,
 - stężenia LDH,
 - stężenia haptoglobiny,
 - poziomu retikulocytów,
- Liczba pacjentów osiągających wzrost poziomu hemoglobiny średnio o ≥ 1 g/dL, $\geq 1,5$ g/dL oraz ≥ 3 g/dL,
- Ocena farmakodynamiki: zmiany w aktywności klasycznego szlaku dopełniacza, składowej dopełniacza C4, stężeniu C1q oraz aktywności hemolitycznej klasycznego szlaku dopełniacza do 26. tyg.

W ramach badania CARDINAL oceniano następujące punkty końcowe:

Klinicznie istotne:

- ocena jakości życia za pomocą skali FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy),
- liczba transfuzji erytrocytów w ciągu 5 tygodni po otrzymaniu pierwszej dawki sutimlimabu,
- częstość występowania choroby zakrzepowo-zatorowej

Surowatowe:

- Złożony punkt końcowy obejmujący (obejmujący również istotny klinicznie punkt końcowy):
 - osiągnięcie stężenia hemoglobiny we krwi ≥ 12 g/dL
 - LUB
 - wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 2 g/dL w stosunku do wartości wyjściowej, w ocenie w 23, 25 i 26 tygodniu badania
 - ORAZ
 - wykluczeniem przetaczania masy erythrocytarnej w okresie 5 – 26 tygodni badania,
 - wykluczenie jakiegokolwiek leczenia niezgodnego z protokołem badania.
- zmiana średniego stężenia hemoglobiny we krwi w stosunku do wartości wyjściowej,
 - ocena hemolizy poprzez pomiar stężenia bilirubiny i LDH we krwi,
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowych stężenia d-dimerów i trombiny/antytrombiny we krwi,
 - wzrost stężenia hemoglobiny we krwi ≥ 1 g/dL (punkt o znaczeniu klinicznym),
 - farmakodynamiczny punkt końcowy: zmiana aktywności dopełniacza (drogi klasycznej).

W ramach badania Jäger 2019 nie określono formalnie charakteru punktów końcowych. Ocenie podlegały wyłącznie wybrane parametry laboratoryjne:

- stężenie hemoglobiny we krwi,
- wielkość retikulocytozy,
- wybrane laboratoryjne parametry hemolizy: stężenie bilirubiny, LDH i haptoglobiny we krwi,
- stężenie składowej C4 dopełniacza oraz miana zimnych przeciwciał (CA) we krwi,
- stężenie sutimlimabu we krwi.

Analogicznie, w pracach będących kontynuacją badania Jäger 2019 nie wskazano charakteru analizowanych punktów końcowych. W ramach badań Gelbenegger et al. będących kontynuacją badania Jäger et al. oceniano:

- stężenie hemoglobiny we krwi,
- wybrane laboratoryjne parametry hemolizy (stężenie bilirubiny, LDH i haptoglobiny we krwi),
- zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia.

5.4.4. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

Poniżej przedstawiono główne ograniczenia badań rejestracyjnych: CADENZA i CARDINAL.

Wśród ograniczeń RCT CADENZA należy wymienić:

- niską liczebność próby,
- różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w grupie otrzymującej sutimlimab vs placebo:
 - średni wiek: 65 vs 68 lat,
 - transfuzje krwi w ciągu ostatniego roku: 14% vs 0%,
 - pacjenci z objawami upośledzonego krążenia: 14% vs 0%,
 - pacjenci z akrocytanozą: 41% vs 20%,
 - pacjenci z objawem Reynauda: 23% vs 15%,
 - leczenie CAD w ciągu ostatnich 5 lat
 - rytuksymab w monoterapii : 54% vs 45%,
 - stosowanie rytuksymabu ogółem: 54% vs 60%,
 - pacjenci hospitalizowani z powodu CAD w ciągu ostatnich 2 lat: 9% vs 15%,
 - różnice w zakresie średniego wyjściowego stężenia bilirubiny, LDH, retikulocytów oraz poziomu przeciwciał IgM,
 - miano zimnych aglutynin w temp. 4°C (mediana) dwukrotnie wyższe w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (2 560 vs 1 280).
- brak informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego.

Zaobserwowane różnice mogą wskazywać na nierównomierne rozłożenie pacjentów w grupach, co poddaje w wątpliwość poprawność zastosowanej metody randomizacji i stanowi potencjalny czynnik zakłócający, mogący mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Wśród ograniczeń badania CARDINAL należy wymienić:

- małą liczebność badanej populacji,
- jednoramienny charakter badania – obserwowane różnice wartości ocenianych parametrów przed- i po leczeniu mogą również wynikać z ewolucji przebiegu samej choroby a nie stosowanej interwencji lekowej,
- dużą zmienność osobniczą w zakresie wyjściowej oceny klinicznej i wartości parametrów laboratoryjnych (liczba transfuzji w okresie poprzedzającym badanie 6 miesięcy lub 1 roku, wyjściowe stężenie haptoglobiny lub miano przeciwciał IgM we krwi cechują się wysokimi wartościami odchyłeń standardowych, niemal równymi wartościami średnich tych parametrów),
- brak informacji odnośnie stosowanego leczenia dodatkowego.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

W badaniach włączonych do analizy brak punktów związanych z przeżyciem, na podstawie których można byłoby przeprowadzić modelowanie.

Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Do przeglądu systematycznego włączono badanie z randomizacją CADENZA, badanie jednoramienne CARDINAL, stanowiące podstawę rejestracji sutimlimabu we wskazaniu CAD oraz badania: Jäger 2019 wraz z kontynuacją w postaci badań Gelbenegger et al.

Badanie CADENZA

Badania rejestracyjne CADENZA zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe badanie z randomizacją, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo. Wiarygodność badania oceniono za pomocą narzędzia RoB 2.0. Zidentyfikowano niskie ryzyko błędu systematycznego w 3 z 5 domen oraz pewne zastrzeżenia w 2 z 5 domen tj. ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji (różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w porównywanych grupach) oraz ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji). Ponadto badanie zostało przeprowadzone z udziałem niewielkiej grupy pacjentów: N=42 (część A badania), N=39 (część B badania). Ogólna ocena ryzyka błędu systematycznego została określona jako „pewne zastrzeżenia”.

Badanie CARDINAL

Badanie CARDINAL było badaniem prospektywnym, jednoramiennym, bez grupy kontrolnej i placebo lub innego komparatora. Wiarygodność badania została oceniona za pomocą narzędzia NICE. Badanie zostało ocenione jako spełniające wymagania jakości (7/8 „TAK”). Jednak należy podkreślić, iż liczba pacjentów uczestniczących w tym badaniu była mała (24 chorych), co można traktować jako ograniczenie wiarygodności badania. Z drugiej jednak strony, biorąc pod uwagę charakter schorzenia, w którym stosowany jest sutimlimab (choroba rzadka, „choroba sieroca”), należy również zauważyć, iż mała częstość występowania choroby jest naturalną przyczyną ograniczającą wielkość badanej populacji w badaniu klinicznym.

Pozostałe badania (Jäger U et al; Blood 2019; Gelbenegger et al. Blood Adv. 2020 i 2022) miały charakter opisu przypadków klinicznych (ujęto w nich odpowiednio 10, 7 i 3 pacjentów). W związku z powyższym odstąpiono od oceny jakości tych badań.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki badań włączonych do przeglądu.

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Badanie CADENZA

Tabela 13. Wyniki części A badania CADENZA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Sutimlimab n=22	Placebo n=20	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny	
Röth 2022						
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy, n/N (%)	ogółem	26 tyg.	16/22 (72,7%)	3/20 (15%)	OR=15,9 (2,9; 88,0) p<0,001 ^RR=4,85 (1,66; 14,19)	^NNT=2
	wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w stosunku do wartości wyjściowej	26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	16/22 (72,7%)	3/20 (15%)	^RR=4,85 (1,66; 14,19)	^NNT=2

Punkt końcowy		Okres obserwacji	Sutimlimab n=22	Placebo n=20	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
	brak transfuzji krwi w okresie od 5. do 26. tyg.	Tydzień 5. – 26.	18/22 (81,8%)	16/20 (80%)	[^] RR=1,02 (0,76; 1,37)	-
	brak leczenia CAD w okresie od 5. do 26. tyg., poza leczeniem, które było dozwolone zgodnie z protokołem		19/22 (86,4%)	20/20 (100%)	[^] RR=0,87 (0,72; 1,05)	-
Wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	16/22 (72,7%)	2/20 (10%)	[^] RR=7,27 (1,91; 27,76)	[^] NNT=2
Wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej [g/dL], średnia (SE)		1. tydzień	1,2 (0,2)	Brak znaczącej zmiany	-	-
		3. tydzień	2,0 (0,2)		-	-
		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	2,7 (0,3)		-	-
Stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dL, n/N (%)		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	14/19 (73,7%)	4/20 (20%)	[^] RR=3,68 (1,47; 9,21)	[^] NNT=2
Średni wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej [g/dL]		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	2,66	0,09	LS MD=2,56 (1,75; 3,38) p<0,001	-
Osiągnięcie prawidłowego stężenia bilirubiny, n/N (%)		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	15/17 (88,2%)	4/18 (22,2%)	[^] RR=3,97 (1,64; 9,59)	[^] NNT=2
Zmiana stężenia bilirubiny względem wartości wyjściowej [μ mol/L], średnia (SE)		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	-22,1 (2,5)	-1,8 (3,3)	-	-
Osiągnięcie prawidłowego stężenia LDH, n/N (%)		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	11/19 (57,9%)	6/20 (30%)	[^] RR=1,93 (0,89; 4,17)	-
Osiągnięcie prawidłowego stężenia haptoglobiny, n/N (%)		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	12/19 (63,2%)	3/20 (15%)	[^] RR=4,21 (1,40; 12,63)	[^] NNT=3
Ocena zmęczenia – średnia poprawa wyrażona liczbą punktów w skali FACIT, względem wartości wyjściowej		1. tydzień	~5 pkt *	0,1 pkt	-	-
Ocena zmęczenia – średnia zmiana liczby punktów w skali FACIT, względem wartości wyjściowej		26 tyg. (średni wynik dla 23.,25. i 26. tyg.)	10,8 pkt *	1,9 pkt	LS MD=8,9 (4,0; 13,85) p<0,001	-
Klasyczna droga aktywacji dopełniacza, średnia (SE)		wartość wyjściowa	22,4% (4,2)	32,8% (6,4)	-	-
		1. tydzień	2,3% (0,6)	35,6% (5,8)	-	-
		26 tyg.	3,2% (0,5)	29,3% (7,0)	-	-
Stężenie składowej C4 dopełniacza [g/L], średnia (SE)		wartość wyjściowa	0,06 (0,01)	0,07 (0,02)	-	-
		1. tydzień	0,24 (0,01)	0,07 (0,02)	-	-
		26 tyg.	0,31 (0,02)	0,07 (0,02)	-	-
Aktywność hemolityczna klasycznego szlaku dopełniacza (CH50) [U/mL], średnia (SE)		wartość wyjściowa	27,0 (3,3)	20,8 (20)	-	-
		1. tydzień	poniżej granicy wykrywalności	15,6 (4,3)	-	-
		26 tyg.	poniżej granicy wykrywalności	23,5 (5)	-	-

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Sutimlimab n=22	Placebo n=20	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Röth 2022 (PROs)					
Zmiana liczby punktów w skali SF-12 (domena zdrowia fizycznego, PCS) względem wartości wyjściowej, średnia (SE)	26 tyg.	5,54 (1,44)	1,57 (1,44)	LS MD=3,97 (0,25; 8,20) p=0,064	-
Zmiana liczby punktów w skali EQ-VAS względem wartości wyjściowej, średnia (SE)		13,29 (3,77)	2,54 (3,77)	LS MD=10,75 (0,09; 21,60) p=0,052	-
Pacjenci, którzy odczuli poprawę samopoczucia** wg skali PGIC, n/N (%)		14/19 (73,7%)	6/19 (31,6%)	^RR=2,33 (1,14; 4,77)	Różnica bezwzględna: 42,1% ^NNT=3
Pacjenci, którzy odczuli bardzo dużą poprawę samopoczucia wg skali PGIC, n/N (%)		2/19 (10,5%)	0	^RR=5,00 (0,26; 97,70)	-
Pacjenci, u których odnotowano pogorszenie w zakresie zmęczenia wg skali PGIS, n/N (%)		1/15 (6,7%)	7/15 (46,7%)	^RR=0,14 (0,02; 1,02)	Różnica bezwzględna: 40%

LS MD - LS mean difference; FACIT (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale); SE (ang. standard error) – błąd standardowy; nd – nie dotyczy; SF-12 (ang. 12-Item Short Form Health Survey); EQ-VAS (ang. EuroQol visual analogue scale); PGIC (ang. Patient Global Impression of Change); PGIS (ang. Patient Global Impression of (fatigue) Severity); PCS (ang. Physical Component Summary) – domena zdrowia fizycznego skali SF-12; PROs (ang. patient-reported outcomes) – punkty końcowe raportowane przez pacjenta

^Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat); *Zmianę o ≥ 5 pkt w skali FACIT przyjmuje się za istotną klinicznie; **Jako poprawę samopoczucia rozumiano: minimalną poprawę, znaczącą poprawę oraz bardzo dużą poprawę ('minimally improved', 'much improved', 'very much improved')

Tabela 14. Wyniki części B badania CADENZA (Abstrakt konferencyjny: Roeth 2022, Part B)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Sutimlimab	
		Pacjenci otrzymujący sutimlimab w części A badania	Pacjenci otrzymujący placebo w części A badania
Stężenie hemoglobiny [g/dL], średnia (SE)	Wartość wyjściowa (w momencie zakończenia części A badania)	11,51 (0,40)	9,43 (0,40)
	79 tyg.	11,86 (0,54)	11,76 (0,58)
Osiągnięcie prawidłowego stężenia bilirubiny	Średnie stężenie bilirubiny całkowitej uległo normalizacji u pacjentów leczonych sutimlimabem w części A badania i utrzymywało się podczas trwania części B. Podobne zmniejszenie stężenia bilirubiny zaobserwowano u pacjentów z grupy otrzymującej placebo w części A badania, gdy zaczęli otrzymywać sutimlimab w części B.		
Ocena zmęczenia – średnia liczba punktów w skali FACIT (SE)	Wartość wyjściowa (w momencie zakończenia części A badania)	32,96 (1,79)	
	87 tyg.	44,31 (2,19)	41,40 (2,71)
Pacjenci poddani ≥ 1 transfuzji krwi, n (%)	część B badania	9 (23,1%)	
Pacjenci, którzy nie ukończyli badania, n	część B badania	7 *	

* Przyczyny dyskontynuacji uczestnictwa w badaniu: TESAE (n=1), brak skuteczności leczenia (n=1), wycofanie zgody na uczestnictwo w badaniu przez pacjenta (n=2), wycofanie pacjenta przez sponsora badania (n=1); FACIT (ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale); SE (ang. standard error) – błąd standardowy

Badanie CARDINAL

Tabela 15. Wyniki części A badania CARDINAL

Typ punktu końcowego	Nazwa	Wynik	Statystyka
Pierwszorzędowy	Złożony punkt końcowy:	13/24 pacjentów	95% CI 33% to 74%

Typ punktu końcowego	Nazwa	Wynik	Statystyka
	<ul style="list-style-type: none"> osiągnięcie stężenia hemoglobiny we krwi ≥ 12 g/dL LUB wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 2 g/dL w stosunku do wartości wyjściowej, w ocenie w 23, 25 i 26 tygodniu badania, ORAZ wykluczenie przetaczania erytrocytów w okresie 5 – 26 tygodni badania brak jakiegokolwiek leczenia niezgodnego z protokołem badania 	<p>(54%) osiągnęło złożony punkt końcowy</p> <p>U 6/11 pozostałych pacjentów zaobserwowano odpowiedź kliniczną; u 4 wykazano wzrost stężenia hemoglobiny o 1 [g/dL] w trakcie badania; 1 pacjent miał wzrost stężenia hemoglobiny o 2 [g/dL]; u kolejnego pacjenta zaobserwowano wzrost stężenia hemoglobiny z wartości 11 do 11,8 [g/dL]</p>	
Drugorzędowy	Zmniejszenie stężenia bilirubiny we krwi	<p>Wartość wyjściowa: 51\pm23 [μmol/L] (3.0\pm1.3 [mg/dL])</p> <p>Wartość stwierdzana po leczeniu: 38.2 [μmol/L] (2,2 [mg/dL])</p>	95% CI 33,8-42,5 μ mol/L (2,0-2,5 mg/dL)
	Zmniejszenie stężenia LDH we krwi	<p>O co najmniej 1,5 raza w stosunku do wartości wyjściowej, w odniesieniu do górnej granicy normy</p> <p>14/24 pacjentów 58%</p>	
	Ocena zmęczenia za pomocą skali FACIT	<p>Wartość wyjściowa: 32,5 Wartość po leczeniu: 44,3</p> <p>Średni wzrost wartości uzyskanej w skali FACIT: 10,9</p>	95% CI 8,0-13,7
Pozostałe	Średni wzrost stężenia hemoglobiny we krwi w całym badaniu	2,6 g/dL	95% CI, 0,7-4,5
	Średni wzrost stężenia hemoglobiny w okresie od 1 do 3 tygodnia badania	1,2 \pm 1,3 – 2,3 \pm 15 [g/dL]	
	Wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 1 g/dL pod koniec badania	20/24 pacjentów 83%	
	Wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 2 g/dL pod koniec badania	15/24 pacjentów 62%	
	Wzrost stężenia hemoglobiny we krwi o co najmniej 3 g/dL pod koniec badania	8/24 pacjentów 33%	
	Zmiana aktywności układu dopełniacza we krwi	Brak szczegółowych danych ilościowych; podano informację, iż po 1 tygodniu aktywność dopełniacza była niemal całkowicie zahamowana i była skorelowana ze zmniejszeniem uczucia zmęczenia, hemolizy i anemii	
	Zmiana stężenia d-dimerów i trombiny / antytrombiny we krwi	<p>Dane zawarte w suplemencie do publikacji:</p> <p><u>d-dimery [ng/mL FEU]</u></p> <p>Wartość wyjściowa (n=24) 846 \pm 1578 (średnia \pmSD) 407 (190–7462) (mediana i zakres)</p> <p>Wartość w 26 tygodniu badania (n=19): 335 \pm 151 (średnia \pmSD) 285 (190–708) (mediana i zakres)</p> <p><u>Trombina / antytrombina [μg/L]</u></p> <p>Wartość wyjściowa (n=24):</p>	

Typ punktu końcowego	Nazwa	Wynik	Statystyka
		16,6 ± 21,2 (średnia ± SD) 7,2 (3,0–60,0) (mediana i zakres)	
		Wartość w 26 tygodniu badania (n=19) 11,0 ± 17,8 (średnia ± SD) 4,0 (2,3–60,0) (mediana i zakres)	

CI (ang. confidence interval) – przedział ufności; LDH – ang. lactic dehydrogenase; FACIT – ang. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FEU – ang. fibrinogen equivalent units; SD – ang. standard deviation

Badanie CARDINAL część B (Roth et al.; abstract w Blood 2020; 134(Suppl. 1 oraz Roth A et al. abstract EP689 w książce zjazdowej 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021; Virtual Congress; HemaSphere 2021 oraz Roth et al. Abstract ep90 w Oncology Treatment and Research 2021;44(suppl 4):I.)

Tabela 16. Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2020 – abstrakt konferencyjny)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
Średnie stężenie hemoglobiny we krwi [g/dL]	53 tydzień	Średnie stężenie hemoglobiny w momencie rozpoczęcia badania (części A) wynosiło 8.6 (4.9-11.1) g/dL. Średnie stężenie hemoglobiny utrzymywało się > 11 g/dL od tygodnia 5 (część A) do tygodnia 53 (część B). W okresie 5-26 tygodnia 17 pacjentów, a w okresie 26-53 tygodnia 19 pacjentów nie wymagało przetaczania masy erytrocytarnej.
Parametry hemolizy (stężenie bilirubiny we krwi, retikulocytoza, stężenie haptoglobiny I LDH we krwi)	53 tydzień (dla oceny retikulocytozy: 3 tydzień części A)	Średnie stężenie bilirubiny unormowało się od tygodnia 3 (część A) i pozostawało < 20 [μmol/L] do tygodnia 53 (część B). Obserwowano normalizację średniej bezwzględnej liczby retikulocytów (wartość wyjściowa: 138 ± 68 × 10 ⁹ /L; tydzień 3: 65 ± 40 × 10 ⁹ /L), wraz z normalizacją stężeń haptoglobiny i zmniejszeniem aktywności dehydrogenazy mleczanowej.
Wartość skali FACIT	3-51 tydzień	Wartość skali FACIT pozostawała > 40, co korelowało z poprawą stanu klinicznego pacjentów i normalizacją stężenia składowej C4 dopełniacza (wyjściowo: 0,04 ± 0,07 [g/L]; 0,25 ± 0,07 [g/L] w tygodniu 25) oraz zahamowaniem aktywności dopełniacza (wyjściowo: 20 ± 16,7 [%]; 3,0 ± 3,1 [%] w tygodniu 25).

TEAEs (ang. treatment-emergent adverse events) - zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia

Badanie CARDINAL część B (Roth et al.; abstract S312 w książce zjazdowej 26th Congress of the European Hematology Association, EHA 2021; Virtual Congress; HemaSphere 2021.).

Tabela 17. Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2021 - abstrakt konferencyjny)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
Skala zmęczenia FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)	Tydzień 51	Wartość wyjściowa: 32,5 ± 10,5 Wartość w trakcie leczenia: wzrost o 11,4 ± 11,9
Indeks EQ-5D-5L (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression)		Wartość wyjściowa: 0,7 ± 0,23 Wartość w trakcie leczenia: wzrost o 0,08 ± 0,19
Skala analogowo-wizualna (ang. visual analog scale; VAS)		Wartość wyjściowa: 62,0 ± 14,7

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
		Wartość w trakcie leczenia: wzrost o $14,50 \pm 19,05$
Physical and Mental Health Summary Scale SF-12		Wartość wyjściowa: $38,7 \pm 8,7$ oraz $49,8 \pm 8,2$ Wartość w trakcie leczenia: wzrost o $6,6 \pm 9,7$ oraz $3,6 \pm 9,4$)
Patients Global Impression of Change (PGIC)		21 pacjentów (90,5%) wskazało poprawę swojego stanu chorobowego. Żaden pacjent nie zgłosił ciężkiego zmęczenia

Badanie CARDINAL część B (Roth et al.; abstract S285 w książce zjazdowej 27th Congress of the European Hematology Association, EHA Hybrid Congress Edition, June 2022; HemaSphere 2022.).

Tabela 18. Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2022 - abstrakt konferencyjny)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
Srednie stężenie hemoglobiny	131 tydzień	Wyjściowe średnie stężenie hemoglobiny wynosiło $8,64 \pm 1,67$ [g/dL] i wzrosło, utrzymując się na poziomie > 11 [g/dL] w okresie 5-131 tygodnia badania
Parametry hemolizy (stężenie bilirubiny we krwi, retikulocytoza, stężenie haptoglobiny i LDH we krwi)		Średnie stężenie całkowitej bilirubiny osiągało wartości normy w okresie 3-131 tygodni. Ponadto, obserwowano normalizację wielkości retikulocytozy oraz wartości stężeń LDH i haptoglobiny
Konieczność przetaczania krwinek czerwonych		15 pacjentów (68,2%) nie wymagało przetaczania masy erytrocytarnej w okresie 26-131 tygodnia
Aktywność dopełniacza		Obserwowano normalizację stężenia składowej C4 dopełniacza we krwi i niemal kompletne zahamowanie aktywności dopełniacza
Wartość skali FACIT		Poprawa wyników do wartości skali FACIT korelowała z normalizacją składowej C4 i globalną aktywnością dopełniacza

TEAEs (ang. treatment-emergent adverse effect) - zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia; FACIT - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale

Badanie CARDINAL część B (Roth et al.; abstract P1538 w książce zjazdowej 27th Congress of the European Hematology Association, EHA Hybrid Congress Edition, June 2022; HemaSphere 2022.).

Tabela 19. Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2022 – abstrakt konferencyjny)

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
Srednie stężenie hemoglobiny	9 tydzień po podaniu ostatniej dawki sutimlimabu	Stężenie hemoglobiny wynosiło $10,1 \pm 1,6$ [g/dL]. Stężenie to zmniejszyło się o $2,28 \pm 1,8$ [g/dL] w stosunku do ostatniej średniej wartości stwierdzanej podczas leczenia.
Parametry hemolizy (stężenie bilirubiny we krwi, retikulocytoza, stężenie LDH we krwi)		Średnie stężenie markerów hemolizy (bilirubiny i LDH) oraz poziom retikulocytozy były zmniejszone w porównaniu z wartościami wyjściowymi w oznaczeniach dokonanych w ostatnim punkcie czasowym podczas leczenia. Wartości te powróciły do wartości wyjściowych 9 tygodni po ostatniej dawce sutimlimabu.
Aktywność dopełniacza		Stężenie składowej C4 zwiększało się konsekwentnie od 1 tygodnia leczenia. Przez cały okres leczenia aktywność dopełniacza była niemal całkowicie zahamowana. Po przerwaniu leczenia aktywność dopełniacza i stężenie składowej C4 wracały do wartości wyjściowych.

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
Wartość skali FACIT		Średni wynik oceny zmęczenia pacjentów w skali FACIT wzrósł ze spoczynkowej wartości 32,4 ± 10,9 do wartości 40,5 ± 9,3 w ostatnim punkcie czasowym podczas leczenia. Wartość skali FACIT zmniejszyła się do 34,1 ± 14,3 w 9 tygodniu po podaniu ostatniej dawki leku.

Tabela 20. Wyniki badania Jäger 2019*

Parametr	Wynik	Statystyka
Stężenie hemoglobiny we krwi	<ul style="list-style-type: none"> Mediana stężenia hemoglobiny oznaczonego po 1 tygodniu leczenia wzrosła o 1,6 g/dL Mediana najwyższego wzrostu stężenia hemoglobiny oznaczonego po 6 tygodniach leczenia wynosiła 3,9 g/dL- (wzrost od wartości 7,8 g/dL sprzed leczenia) U 7/10 pacjentów stężenie hemoglobiny wzrosło o > 2 g/dL 	<p>p=0,007</p> <p>p=0,005</p>
Ret kulocytoza	Wzrosła o 41% po 24 godzinach rozpoczęcia leczenia a następnie jej wartość zmniejszyła się wraz z narastaniem stężenia hemoglobiny. Mediana wartości i zmiana pod koniec leczenia wynosiły odpowiednio 133 / -97	p=0,0381
Stężenie bilirubiny we krwi	Mediana i zmiana stężenia bilirubiny pod koniec leczenia wynosiły odpowiednio 2,0/-1,5 [mg/dL]	n/a
Stężenie haptoglobiny we krwi	Mediana i zmiana stężenia haptoglobiny pod koniec leczenia wynosiły odpowiednio <12/+3 [mg/dL]	n/a
Stężenie LDH we krwi	Mediana i zmiana stężenia LDH pod koniec leczenia wynosiły odpowiednio 364/-174 [U/L]	n/a
Stężenie składowej C4 dopełniacza we krwi	Mediana i zmiana stężenia C4 pod koniec leczenia wynosiły odpowiednio 7/+19,6 [U/L]	n/a
Miano zimnych przeciwciał CA we krwi	Mediana i zmiana stężenia CA pod koniec leczenia wynosiły odpowiednio 1024/+16	n/a
Stężenie sutimlimabu we krwi	Mediana maksymalnego stężenia wynosiła 1885 µg/mL. Wymagane stężenie sutimlimabu do hamowania klasycznej drogi aktywacji dopełniacza (>90%) wynoszące ponad 15,5 µg/mL utrzymywało się przez 22 dni (n=9) lub 28 dni (n=1) po ostatniej dawce leku, utrzymując zahamowanie aktywności dopełniacza przez co najmniej 6 tygodni	n/a
Zahamowanie aktywności dopełniacza mierzona poprzez 50% aktywność hemolityczną erytrocytów	Sutimlimab istotnie zmniejszył całkowitą aktywność dopełniacza w surowicy mierzona jako CH50 z mediany 52% (różnica międzykwartylowa między 3 a 1 kwartyłem IQR, 21%-104%) na początku badania do 22% (IQR, 18%-29%) w ciągu 24 godziny	p=0,02

* W publikacji Autorzy nie dokonali podziału oznaczanych parametrów na pierwotne / drugorzędowe / pozostałe punkty końcowe; n/a – non-available (brak danych w publikacji)

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania Gelbenegger 2020 (kontynuacja badania Jäger 2019) UWAGA: 2/7 pacjentów uczestniczących w badaniu oprócz otrzymywania sutimlimabu była również leczona rituksymabem!

Tabela 21. Wyniki badania Gelbenegger 2020

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik	Statystyka
Stężenie hemoglobiny we krwi [g/dL]		Średnie stężenie hemoglobiny dla wszystkich pacjentów wzrosło z	p=0,0156

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik	Statystyka
Markery hemolizy: bilirubina całkowita [mg/dL] LDH [U/L] haptoglobina [mg/dL]	2-20 miesięcy (różny czas leczenia dla różnych pacjentów)	wartości bazalnej 7,7 [g/dL] do wartości 12,5 [g/dL]. Biorąc pod uwagę wyniki wszystkich pacjentów, obserwowano zmniejszenie średniego stężenia: - bilirubiny z wartości 1,75 [mg/dL] do wartości 0,4 [mg/dL]; - LDH z wartości 336 [U/L] do wartości 177 [U/L] Średnie stężenie hemoglobiny wzrosło z wartości < 12 [mg/dL] do wartości 80 [mg/dL]	 p=0,0156 p=0,0156 p=0,0625
D-dimery (półilościowo)		U dwóch pacjentów podczas leczenia obserwowano zwiększenie stężenia D-dimerów w stosunku do wartości wyjściowej, bez występowania z incydentów zakrzepowozatorowych.	

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania Gelbenegger 2022 (kontynuacja badania Jäger 2019). UWAGA: w pracy podano jedynie opisowo wyniki, bez precyzowania ich dokładnych wartości liczbowych! Z uwagi na małą próbę (3 pacjentki) brak oceny statystycznej obserwowanych różnic.

Tabela 22. Wyniki badania Gelbenegger 2022

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wynik
Stężenie hemoglobiny we krwi	12 miesięcy	<u>Pacjentka 1 i 2</u> – stężenie hemoglobiny we krwi utrzymywało się w granicach normy przez cały okres obserwacji <u>Pacjentka 3</u> – 7 tygodni po zakończeniu leczenia doszło do ciężkiej remisji choroby
Parametry hemolizy		<u>Pacjentka 1</u> – stężenia bilirubiny, LDH i C4 pozostawały stabilne w okresie obserwacji, przy zaznaczonym trendzie zmniejszenia stężenia haptoglobiny, co mogło wskazywać na rozwój kompensowanej hemolizy <u>Pacjentka 2</u> – w 6 miesięcy po zakończeniu leczenia stężenie bilirubiny i LDH we krwi uległy podwyższeniu. W 12 miesiącu obserwacji wartość stężenia LDH przekroczyła normę, a stężenie haptoglobiny obniżyło się poniżej normy. Jednak pacjentka była klinicznie bezobjawowa. <u>Pacjentka 3</u> – w 7 tygodni po zaprzestaniu leczenia rozwinęła się ciężka hemoliza wymagająca przetaczania masy erythrocytarnej.

Tabela 23. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W niniejszym rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Badanie CADENZA

Tabela 24. Zdarzenia niepożądane zareportowane w badaniu CADENZA

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Sutimlimab n=22	Placebo n=20	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Wyniki części A badania CADENZA (Röth 2022)					
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (TEAEs), n	26 tyg.	146	90	-	-
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs, n/N (%)		21/22 (95,5%)	20/20 (100%)	$^{\wedge}$ RR=0,96 (0,84; 1,09)	-
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs związanymi z leczeniem, n/N (%)		8/22 (36,4%)	4/20 (20%)	$^{\wedge}$ RR=1,82 (0,65; 5,13)	-
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs stopnia 3. lub wyższego, n/N (%)		5/22 (22,7%)	3/20 (15%)	$^{\wedge}$ RR=1,52 (0,41; 5,54)	-
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs (infekcja) stopnia 3. lub wyższego, n/N (%)		2/22 (9,1%)	1/20 (5%)	$^{\wedge}$ RR=1,82 (0,18; 18,55)	-
Ból głowy*, n/N (%)		5/22 (22,7%)	2/20 (10%)	$^{\wedge}$ RR=2,73 (0,49; 10,43)	-
Nadciśnienie tętnicze*, n/N (%)		5/22 (22,7%)	0	$^{\wedge}$ RR=10,04 (0,59; 170,87)	-
Katar*, n/N (%)		4/22 (18,2%)	0	$^{\wedge}$ RR=8,22 (0,47; 143,67)	-
Objaw Raynauada*, n/N (%)		4/22 (18,2%)	0	$^{\wedge}$ RR=8,22 (0,47; 143,67)	-
Akrocyjanoza*, n/N (%)		3/22 (13,6%)	0	$^{\wedge}$ RR=6,39 (0,35; 116,57)	-
Pacjenci z ≥ 1 TESAEs, n/N (%)		3/22 (13,6%)	1/20 (5%)	$^{\wedge}$ RR=2,73 (0,31; 24,14)	-
Pacjenci z ≥ 1 TESAEs związanym z leczeniem, n/N (%)		1/22 (4,5%)	0	$^{\wedge}$ RR=2,74 (0,12; 63,63)	-
Pacjenci z ≥ 1 TESAEs (infekcja), n/N (%)		1/22 (4,5%)	1/20 (5%)	$^{\wedge}$ RR=0,91 (0,06; 13,59)	-
Łączna liczba TESAEs (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), n		1	0	-	-
Pacjenci z ≥ 1 TESAEs (zdarzenia zakrzepowo-zatorowe), n/N (%)		1/22 (4,5%)	0	$^{\wedge}$ RR=2,74 (0,12; 63,63)	-
Pacjenci, którzy przerwali leczenie lub udział w badaniu z powodu TEAEs n/N (%)		3/22 (13,6%)	0	$^{\wedge}$ RR=6,39 (0,35; 116,57)	-
Zgony, n/N (%)		0	0	-	-
Wyniki części B badania CADENZA (Roeth 2022- abstrakt konferencyjny)					
Pacjenci z ≥ 1 TEAEs, n/N (%)	część B badania	36 (92,3%)		nd	nd
TESAEs, n pacjentów / n zdarzeń		7 / 11 **		nd	nd
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, n (%)		2 (5,1%) ***		nd	nd
TESAEs, n zdarzeń		1 ^		nd	nd
Nie odnotowano przypadków zakażeń meningokokami, ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie, anafilaksji ani wystąpienia tocznia rumieniowatego układowego.					

TEAEs (ang. treatment-emergent adverse events) - zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia; AEs (ang. adverse events) – zdarzenia niepożądane; TESAEs (treatment-emergent serious adverse events) - ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia; nd – nie dotyczy

^Obliczenia własne Agencji (RR – risk ratio, NNT – number needed to treat); *Najczęściej zgłaszane AEs w grupie pacjentów leczonych sutimlimabem; ** Wśród 11 TESAEs odnotowano 1 TESAEs uznane przez badacza jako związane z leczeniem – nadciśnienie; ***Odnotowane zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u pacjentów w czynnikami ryzyka zakrzepicy, zareportowano przemijający atak niedokrwienny (n=1) oraz zakrzepicę żył głębokich (n=1); oba zdarzenia zostały uznane przez badacza jako nie ciężkie i niezwiązane z leczeniem; ^ Infekcja dróg moczowych ≥ 3 stopnia

Badanie CARDINAL

Tabela 25. Zdarzenia niepożądane zareportowane w badaniu CARDINAL

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Częstość zdarzeń odnotowanych u pacjentów leczonych sutimlimabem
Wyniki części A badania CARDINAL (Roth 2021)		
Zdarzenia niepożądane łącznie	26 tygodni	124 zdarzeń u 22/24 pacjentów (92%)
Infekcje (zapalenie żołądka i jelit, nosa i gardła oraz dróg oddechowych)		54%
Zaburzenia przewodu pokarmowego		33%
Zaburzenia miejscowe w miejscu podania leku		29%
Zdarzenia uznane jako związane z badanym lekiem		13 zdarzeń u 9 pacjentów (38%)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		16 zdarzeń u 7/24 pacjentów (29%) (żadne nie zostało uznane za związane z badanym lekiem)
Objawy reakcji nadwrażliwości		3 pacjentów (2 przypadki podczas trwania wlewu ustępujące kolejnego dnia po wlewie oraz 1 przypadek rumienia, utrzymującego się do końca badania) Nie zaobserwowano ciężkich niepożądanych zdarzeń związanych z reakcjami nadwrażliwości.
Przerwanie uczestnictwa w badaniu		2 pacjentów (z przyczyn nie związanych z badanym lekiem: 1 pacjent zmarł z powodu raka wątroby rozpoznanego w 1 miesiącu trwania badania; u drugiego pacjenta przed podaniem pierwszej dawki sutimlimabu wystąpiła ciężka polimialgia reumatyczna wymagająca hospitalizacji i leczenia)
Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2020)		
≥1 TEAEs, n/N (%)	53 tyg.	24/24 (100%)
TESAEs, n/N (%)		12/24 (50%) (infekcja wirusowa związana z sutimlimabem)
Zakażenia bakteryjne		Zgłaszano poważne (w tym bakteryjne) zakażenia, ale nie zidentyfikowano zakażeń meningokokowych.
Zdarzenia zakrzepowo zatorowe (TEAEs), n/N (%)		1/24 (4,2%) (zakrzepica związana z urazem, co oceniono jako niezwiązane z badanym lekiem; nie odnotowano innych zakrzepowo-zatorowych TEAEs)
Zgon, n/N (%)		1/24 (4,2%) (z powodu postępującego raka, niezwiązanego z badanym lekiem)
Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2022)		
≥1 TEAEs, n/N (%)	131 tyg.	22/22 (100%)
TESAEs, n/N (%)		12/22 (54,5%)
Ciężkie infekcje, n/N (%)		7/22 (31,8%) (w przypadku 1 pacjenta rozwinęła się sepsa w przebiegu zapalenia płuc wywołanego infekcją <i>Streptococcus pneumoniae</i>)
Przerwanie leczenia, n/N (%)		3/22 (13,6%) (z powodu infekcji <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=1), krwotoku do ciała szklistego oka (n=1) oraz zaburzeń przewodu pokarmowego pod postacią erozyjnego zapalenia śluzówki żołądka (n=1))
Toczeń rumieniowaty/ ciężka nadwrażliwość / anafilaksja		Nie zaobserwowano rozwoju objawów toczenia rumieniowatego, ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji
Zgon, n/N (%)		2/22 (9,1%) (jeden pacjent z powodu infekcji <i>Klebsiella pneumoniae</i> , drugi, ze złamaniem szyjki kości udowej i zespołem mielodysplastycznym zmarł z zaostrzeniem CAD około 1,5 miesiąca po otrzymaniu ostatniej dawki sutimlimabu)
Wyniki części B badania CARDINAL (Roth 2022)		
TEAEs	9 tyg. po podaniu ostatniej dawki leku	45 epizodów zdarzeń u 11 pacjentów
TEAE, ocenione jako związane z zaostrzeniem CAD, n/N (%)		10/11 (90,9%) (pogorszenie CAD (n=3), wystąpienie hemolizy (n=1), akrocytanozy (n=2) i anemii (n=4))
SAEs		5 zdarzeń u 3 pacjentów (niekardiogenne bóle w klatce piersiowej (n=1), akrocytanoza i ciężkie zapalenie płuc wywołane infekcją <i>Klebsiella pneumoniae</i> zakończone zgonem (n=1), złamanie szyjki kości udowej i zgon spowodowany zaostrzeniem CAD (około 1,5 miesiąca po podaniu ostatniej dawki sutimlimabu) u pacjenta ze złożonym wywiadem chorobowym obejmującym zespół mielodysplastyczny (n=1))

TAEs (ang. treatment-emergent adverse events) - zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia; TESAEs (treatment-emergent serious adverse events) - ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia; SAEs (ang. serious adverse events)

Badanie Gelbenegger 2020

Tabela 26. Zdarzenia niepożądane zaraportowane w badaniu Gelbenegger 2020

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Częstość zdarzeń odnotowanych u pacjentów leczonych sutimlimabem
Zdarzenia niepożądane (AEs) łącznie	2-20 miesięcy (różny czas leczenia dla różnych pacjentów)	62 epizody AEs (Wszystkie zdarzenia niepożądane z wyjątkiem 1 epizodu zostały uznane za niezwiązane z leczeniem sutalimabem)
Zaburzenia przewodów pokarmowych		10%
Kołatania serca		6%
Przeziębienie		6%
Ból gardła		6%
Nocne poty		5%
Poważne zdarzenia niepożądane, n		1 (krwawienie po operacji przepukliny przeponowej, niezwiązane z badanym lekiem)

AEs (ang. adverse events) – zdarzenia niepożądane

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (na podstawie ChPL)

- produkt leczniczy Enjaymo działa na klasyczną drogę aktywacji dopełniacza (ang. classical pathway, CP) pacjenci mogą być bardziej podatni na ciężkie zakażenia, zwłaszcza wywołane przez bakterie otoczkowe, takie jak *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*.
- przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enjaymo pacjentów należy zaszczepić przeciwko bakteriom otoczkowym,
- nie należy rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Enjaymo u pacjentów z aktywnymi, ciężkimi zakażeniami.

Możliwe działania niepożądane (na podstawie ChPL)

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Enjaymo w badaniach klinicznych CADENZA i CARDINAL były ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, ból brzucha, reakcje związane z infuzją i cyjanoza (zgłaszana jako akrocyanjoza).

W Tabeli 29 wymieniono działania niepożądane obserwowane w badaniach CADENZA i CARDINAL, przedstawione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, w podziale na następujące kategorie: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 27. Częstość występowania działań niepożądanych w badaniu CADENZA i CARDINAL (na podstawie ChPL)

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie dróg moczowych Zapalenie pęcherza moczowego Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie jamy nosowogardłowej	Zakażenie dolnych dróg oddechowych Posocznica moczowa Zakażenie dróg moczowych wywołane bakteriami <i>Escherichia</i>

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
	Zapalenie żołądka i jelit Nieżył nosa	Bakteryjne zakażenie dróg moczowych Bakteryjne zapalenie pęcherza moczowego Opryszczka jamy ustnej Wiremia wywołana wirusem opryszczki pospolitej Półpasiec Zakażenie wirusem opryszczki pospolitej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Gorączka Uczucie zimna Reakcja związana z infuzją
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Aura Zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Cyjanoza (zgłaszana jako akrocyanozą) Objaw Raynauda	Kardiomiopatia wywołana stresem Niedociśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Nudności	Biegunka Niestrawność Owrzodzenie aftowe
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia		Dyskomfort w klatce piersiowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd

Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić dostęp do materiałów edukacyjnych w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy Enjaymo jest wprowadzony do obrotu. Materiały edukacyjne obejmują:

- Poradnik dla lekarza (zawierający m.in. informację o konieczności zaszczepienia pacjenta przed rozpoczęciem terapii sutimlimabem, zgodnie z najbardziej aktualnymi lokalnymi wytycznymi dotyczącymi szczepień w przypadku pacjentów z trwałymi niedoborami dopełniacza)
- Poradnik dla pacjenta.

Narzędzia te przekażą kluczowe informacje dotyczące bezpieczeństwa w zakresie istotnego zidentyfikowanego ryzyka ciężkich zakażeń i istotnego potencjalnego ryzyka zakażeń meningokokami.

Dodatkowe działania w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:

- Rejestr: *Cold Agglutinin Disease Real World Evidence Registry (Cadence)*
- Badanie przeprowadzone wśród pracowników służby zdrowia w Europie w celu oceny skuteczności przewodnika dla lekarzy Enjaymo

Komunikaty bezpieczeństwa

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa oraz zgłaszanych zdarzeń niepożądanych technologii lekowej Enjaymo (sutimlimab), w dniu 08.02.2023 r. dokonano przeglądu dostępnych baz danych URPL, EMA, FDA. Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ww. technologii.

WNIOSKI:

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (TEAEs) zaobserwowane w badaniach rejestracyjnych to ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, ból brzucha, reakcje związane z infuzją i cyjanoza (zgłaszana jako akrocjanoza). Ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs) zgłaszane w badaniach CADENZA i CARDINAL zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem sutimlimabem, za wyjątkiem jednego przypadku u pacjenta w podeszłym wieku z cukrzycą w wywiadzie, u którego wystąpiła ciężka zakrzepica żył mózgowych, która została uznana jako TESAE prawdopodobnie związane z leczeniem.

W części A badania CADENZA leczenie sutimlimabem było ogólnie dobrze tolerowane. U 3 pacjentów w grupie sutimlimabu odnotowano ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs), tj. infekcja gorączkowa i podwyższone stężenie IgM we krwi, objaw Raynauda i zakrzepica żył mózgowych. 3 pacjentów w grupie otrzymującej sutimlimab przedwcześnie przerwało przyjmowanie badanego leku z powodu TEAEs lub SAEs. Nie odnotowano zgonów. W części B badania CADENZA wśród 11 TESAEs, które raportowano u 7 pacjentów, odnotowano 1 TESAE uznane przez badacza jako związane z leczeniem – nadciśnienie. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 2 pacjentów z czynnikami ryzyka zakrzepicy, jednak oba zdarzenia zostały uznane przez badacza jako nie ciężkie i niezwiązane z leczeniem. Nie zaobserwowano przypadków zakażeń meningokokami, ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie, anafilaksji ani wystąpienia tocznia rumieniowatego układuowego.

W badaniu CARDINAL w większości działania niepożądane miały charakter łagodny lub umiarkowany. W części A ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zaobserwowane u 7 pacjentów, jednakże żadne zdarzenie nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Objawy reakcji nadwrażliwości zostały stwierdzone u 3 pacjentów. Nie zaobserwowano ciężkich reakcji nadwrażliwości na leczenie. 2 pacjentów przedwcześnie przerwało uczestnictwo w badaniu z przyczyn niezwiązanych z leczeniem. W części B zgłaszano poważne (w tym bakteryjne) zakażenia, jednakże nie wystąpiły zakażenia meningokokowe. 3 pacjentów przedwcześnie przerwało przyjmowanie badanego leku. Nie zaobserwowano rozwoju objawów tocznia rumieniowatego, ciężkiej nadwrażliwości lub anafilaksji.

Podczas przeszukiwania dostępnych baz danych nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących technologii lekowej Enjaymo (sutimlimab). Podmiot odpowiedzialny został zobowiązany do przedstawienia Planu Zarządzania Ryzykiem w celu minimalizacji ryzyka działań niepożądanych. W celu ograniczenia potencjalnie groźnych działań niepożądanych należy stosować odpowiednie środki ostrożności w postaci szczepień przeciwko bakteriom otoczkowym, przestrzegania szczegółowych instrukcji przygotowania oraz podawania produktu leczniczego Enjaymo, a także obserwacji pacjenta po infuzji przez fachowy personel medyczny.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Badania rejestracyjne (CADENZA i CARDINAL) zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów z pierwotną CAD, z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby.

Wyniki RCT CADENZA (część A badania) wskazują na znamienne statystycznie różnice w zakresie pierwszorzędownego, złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako: wzrost stężenia hemoglobiny o $\geq 1,5$ g/dl w stosunku do wartości wyjściowej, brak transfuzji krwi w okresie od 5. do 26. tyg. oraz brak leczenia CAD innego niż dozwolone zgodnie z protokołem w okresie od 5. do 26. tyg. Kryteria pierwszorzędownego punktu końcowego spełniło 16/22 (72,7%) pacjentów w grupie sutimlimabu oraz 3/20 (15%) w grupie placebo (OR=15,9 (95% CI: 2,9; 88,0), NNT=2). Należy jednak zaznaczyć, że istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano wyłącznie dla surogatowego punktu końcowego, tj. wzrostu stężenia hemoglobiny: 16/22 (72,7%) vs 3/20 (15%)

(RR=4,85 (95% CI: 1,66; 14,19), NNT=2). Leczenie sutimlimabem nie miało natomiast wpływu na liczbę przeprowadzonych transfuzji.

Istotne statycznie różnice odnotowano również dla pozostałych, surogatowych punktów końcowych, tj.:

- wzrost stężenia hemoglobiny o ≥ 2 g/dl w stosunku do wartości wyjściowej,
- osiągnięcie stężenia hemoglobiny ≥ 11 g/dL,
- średni wzrost stężenia hemoglobiny względem wartości wyjściowej,
- osiągnięcie prawidłowego stężenia bilirubiny,
- osiągnięcie prawidłowego stężenia haptoglobiny.

W zakresie klinicznie istotnych punktów końcowych znamiennej statycznie poprawę w grupie pacjentów leczonych sutimlimabem w porównaniu do placebo stwierdzono w zakresie oceny zmęczenia (średnia zmiana liczby punktów w skali FACIT względem wartości wyjściowej): zmiana o 10,8 pkt w grupie sutimlimabu oraz o 1,9 pkt w grupie placebo. Należy zaznaczyć, że za klinicznie istotną zmianę w zakresie zmęczenia ocenianego w skali FACIT przyjmujemy się zmianę na poziomie ≥ 5 pkt.

U pacjentów leczonych sutimlimabem zaobserwowano niemal całkowite zahamowanie klasycznego szlaku dopełniacza (2,3% średniej aktywności w 1. tygodniu) oraz normalizację składowej C4 szlaku dopełniacza.

Wyniki części B badania CADENZA wskazują, że długotrwałe leczenie sutimlimabem (79 tyg.) pozwoliło utrzymać stężenie Hb średnio na poziomie >11 g/dL oraz uzyskać trwałą normalizację stężenia bilirubiny. Klinicznie istotna poprawa obejmowała zmniejszenie zmęczenia (oceniane w skali FACIT). Zaobserwowana poprawa w zakresie niedokrwistości, hamowania hemolizy oraz jakości życia utrzymywała się na zbliżonym poziomie u pacjentów leczonych sutimlimabem w części A badania oraz u pacjentów, którym lek podano dopiero w części B badania.

W prospektywnym badaniu klinicznym bez grupy kontrolnej CARDINAL wykazano, iż 13/24 (54%) pacjentów osiągnęło złożony punkt końcowy. Porównując wartości początkowe oraz po 26 tygodniach leczenia wykazano również, iż stosowanie sutimlimabu powodowało także zmniejszenie stężenia bilirubiny we krwi (z 51 ± 23 [$\mu\text{mol/L}$] do 38.2 [$\mu\text{mol/L}$], około 1,5-krotne zmniejszenie stężenia LDH we krwi oraz średni wzrost wartości samooceny zmęczenia w skali FACIT o 10,9 pkt. Średni wzrost stężenia hemoglobiny we krwi u badanych pacjentów pod wpływem leczenia sutimlimabem wynosił $2,6$ [g/dL]. Aktywność dopełniacza była niemal całkowicie zahamowana, co korelowało ze zmniejszeniem uczucia zmęczenia oraz zaburzeń laboratoryjnych parametrów hemolizy i anemii.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane (TEAEs) zaobserwowane w badaniach rejestracyjnych to ból głowy, nadciśnienie tętnicze, zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, nudności, ból brzucha, reakcje związane z infuzją i cyjanoza (zgłaszana jako akrocyjanoza). Ciężkie zdarzenia niepożądane (TESAEs) zgłaszane w badaniach CADENZA i CARDINAL zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z leczeniem sutimlimabem, za wyjątkiem jednego przypadku u pacjenta w podeszłym wieku z cukrzycą w wywiadzie, u którego wystąpiła ciężka zakrzepica żył mózgowych, która została uznana jako TESAE prawdopodobnie związane z leczeniem. W części B badania CADENZA wśród 11 TESAEs, które raportowano u 7 pacjentów, odnotowano 1 TESAE (nadciśnienie) uznane przez badacza jako związane z leczeniem.

Dane z dwóch badań głównych fazy 3, zwłaszcza z kontrolowanego badania CADENZA, przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niedokrwistością hemolityczną w przebiegu pierwotnej

postaci CAD, potwierdzają korzyści z terapii sutimlimabem w zakresie zwiększenia stężenia Hb oraz zmniejszenia markerów hemolitycznych. Leczenie sutimlimabem ma również wpływ na poprawę jakości życia w postaci zmniejszenia zmęczenia.

Uzupełniające badania – Jäger 2019 jest małym badaniem przeprowadzonym na 10 pacjentach, natomiast badania Gelbenegger et al., stanowią opis przypadków klinicznych (odpowiednio 7 i 3 pacjentów), zatem charakteryzują się mniejszą z punktu widzenia oceny dowodów wiarygodnością.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

7.1. Dane wejściowe do modelu

Efekty zdrowotne modelowano jedynie w przypadku danych z badania rejestracyjnego lub RCT, bezpośrednio potwierdzających wpływ ocenianej interwencji na przeżycie lub wyleczenie choroby. W związku z brakiem takich danych Agencja odstąpiła od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

7.2. Oszacowanie kosztów terapii

Opakowanie (1 fiolka) zawiera 1100 mg sutimlimabu w 22 ml. Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 50 mg sutimlimabu. Lek przyjmowany jest zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL: zalecana dawka dla pacjentów o masie ciała od 39 kg do mniej niż 75 kg wynosi 6500 mg, dla pacjentów ważących 75 kg i więcej wynosi 7500 mg. Produkt leczniczy Enjamo należy podawać dożylnie raz w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, a następnie co dwa tygodnie. Produkt leczniczy Enjamo jest przeznaczony do ciągłego stosowania tylko jako leczenie długotrwałe, chyba że przerwanie leczenia produktem leczniczym Enjamo jest wskazane ze względów klinicznych.

Do wyliczeń kosztu terapii przyjęto jedynie koszt leku bez uwzględnienia kosztów dodatkowych (kosztów używanego sprzętu medycznego i innych kosztów bezpośrednich i pośrednich).

Z powodu braku informacji o kosztach leku Enjamo w bazie EURIPID oraz innych dostępnych źródłach, w celu szacunkowego przedstawienia poziomu kosztu terapii przyjęto cenę odnalezioną na stronie internetowej www.drugs.com.

Wskazana w odnalezionym źródle cena za fiolkę zawierającą 22 ml roztworu do infuzji wynosi \$1 989, co daje \$ 1,81 za 1 mg sutimlimabu. Po przeliczeniu na PLN cena 1 mg leku wynosi 7,75 zł (wg kursu NBP z 2.03.2023 r. 1 \$= xxx PLN).

Tabela 28. Koszt terapii sutimlimabem w wariacie 2-letnim

Masa ciała [kg]		DAWKA NA PODANIE [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]	Koszt całkowity [zł]
39 - 75	pierwsze dwa tygodnie leczenia	6500	7	1	7,75 zł	50 358,74 zł	2	13 000	100 717,48	2 669 013,29
39 - 75	kolejne tygodnie	6500	14	1	7,75 zł	50 358,74 zł	51	331 500	2 568 295,81	

Masa ciała [kg]		DAWKA NA PODANIE [mg]	CYKL [DNI]	LICZBA PODAŃ W CYKLU	Koszt 1 mg substancji	KOSZT cyklu [zł]	LICZBA CYKLI w analizowanym horyzoncie czasowym	DAWKA w analizowanym horyzoncie czasowym [mg]	KOSZT terapii w analizowanym horyzoncie czasowym [zł]	Koszt całkowity [zł]
≥ 75	pierwsze dwa tygodnie leczenia	7500	7	1	7,75 zł	58 106,24 zł	2	15 000	116 212,48	3 079 630,72
≥ 75	kolejne tygodnie	7500	14	1	7,75 zł	58 106,24 zł	51	382 500	2 963 418,24	

Średni kurs NBP na dzień 2.03.2023 1 \$ = 4,40 zł¹

Koszt terapii w horyzoncie dwuletnim wynosi **2 669 013,29 zł** w przypadku pacjentów o masie ciała 39-75 kg lub **3 079 630,72 zł** w przypadku pacjentów o masie ciała ≥ 75 kg.

Szacowanie kosztów terapii jest obarczone niepewnością z uwagi na rozbieżności dotyczące ceny leku. Zgodnie z danymi producenta [portal www.fiercepharma.com] ², roczny koszt terapii dla pacjenta o masie ciała 39-75 kg wynosi 280 000\$ rocznie, czyli 1 232 000 zł (przy kursie dolara 4,40 zł).

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA,

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoeconomicznej Enjaymo (sutimlimabu) we wskazaniu: leczenie niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD), przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 15.02.2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 1 Strategii wyszukiwania. W ramach przeszukania nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych dotyczących stosowanej technologii lekowej.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Enjaymo (sutimlimab) we wskazaniu leczenie niedokrwistości hemolitycznej u dorosłych pacjentów z chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease, CAD) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>

¹ <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>

² <https://www.fiercepharma.com/pharma/sanofi-wins-fda-nod-for-enjaymo-for-cold-agglutinin-disease-a-rare-blood-disorder> (dostęp 02.03.2023).

- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.02.2023 przy zastosowaniu słów kluczowych: Enjaymo, sutimlimab
W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji.

8. OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

W procesie przeglądu piśmiennictwa ukierunkowanego na selekcję dowodów naukowych dla technologii: Enjaymo (sutimlimab) we wskazaniu: choroba zimnych aglutynin zidentyfikowano dwa główne badania kliniczne będące podstawą rejestracji produktu leczniczego Enjaymo – CADENZA i CARDINAL. Badanie CADENZA było badaniem fazy 3, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanym placebo. Badanie CARDINAL było badaniem jednoramiennym, bez grupy kontrolnej.

Zarówno badanie CADENZA, jak i CARDINAL cechowały się niską liczebnością badanych pacjentów (CADENZA – 42 pacjentów; n=22w grupie leczonej sutimlimabem i n=20 w grupie placebo; CARDINAL – 24 pacjentów leczonych sutimlimabem). Oba badania były podzielone na część A trwającą 26 tygodni, głównie poświęconą ocenie skuteczności leczenia oraz część B, przede wszystkim dedykowaną ocenie długotrwałego stosowania sutimlimabu i utrzymywania się skutków leczenia. Mała liczebność badanych pacjentów w obydwu badaniach wynika z charakteru CAD („choroba rzadka”), w której stosuje się ocenianą technologię medyczną. Na dzień sporządzania opracowania analitycznego, wyniki dotyczące części B nie były dostępne w formie publikacji pełnotekstowych, lecz jedynie w formie abstraktów – komunikatów zjazdowych.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Wszystkie badania opisywane w opracowaniu analitycznym były wykonywane poza Polską.

W toku przeglądu piśmiennictwa nie znaleziono danych świadczących o zróżnicowanej odpowiedzi na ocenianą technologię w populacji europejskiej, zakładającej wpływ rasy lub płci na reakcję na leczenie. Zatem należy uznać, iż wyniki związane z oceną skuteczności sutimlimabu opisane w ujawnionych dowodach naukowych są również wiarygodne w odniesieniu do populacji polskiej.

Biorąc pod uwagę częstość występowania choroby należy wziąć pod uwagę przesłanki wskazujące, iż warunki klimatyczne panujące na danym obszarze mogą mieć znaczenie w szacowaniu chorobowości - w Norwegii chorobowość CAD została oceniona na 20 przypadków/milion mieszkańców (przy zachorowalności 1,9 przypadków/milion/rok), podczas gdy w północnych Włoszech chorobowość oceniona została na 5 przypadków/milion (przy zachorowalności 0,5 przypadków/milion/rok]. Uogólniając zatem, zarówno chorobowość, jak i zachorowalność była 4-krotnie mniejsza we Włoszech w porównaniu z Norwegią [Berentsen et al. 2022].

Kolejnym, teoretycznym czynnikiem wpływającym na wartość szacowania występowania CAD jest również wiek – analiza przypadków choroby opisanych w piśmiennictwie w latach 1970-2012 wykazała, iż mediana wieku wystąpienia objawów wynosiła 65 lat (zakres od 41 do 83 lat), podczas gdy mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 72 lata (zakres od 43 do 91 lat) [Swiecicki et al. 2013]. Zatem, w związku z globalnym trendem populacyjnym polegającym na wydłużeniu średniego czasu przeżycia można oczekiwać zwiększenia ilości chorych z CAD.

Problemem w ocenie rzeczywistej chorobowości CAD może być również niespójność metodologiczna – w części raportowanych opracowań nie ma zróżnicowania danych epidemiologicznych zgodnie z klasyfikacją na postać pierwotną – CAD oraz wtórną – CAS, co może być dodatkowym czynnikiem utrudniającym dokonanie jednoznacznego szacowania [Murphy B 2020].

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Uzupełniające badania – Jäger et al. jest małym badaniem przeprowadzonym na 10 pacjentach, natomiast badania Gelbenegger et al., stanowią opis przypadków klinicznych (odpowiednio 7 i 3 pacjentów), zatem charakteryzują się mniejszą z punktu widzenia oceny dowodów wiarygodnością.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Z uwagi na brak modelowania farmakoekonomicznego nie dokonywano oceny niepewności założeń.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Podsumowując, można wskazać kilka czynników wpływających na niepewność wnioskowania w CAD. Są nimi przede wszystkim wielkość populacji badanych w głównych badaniach klinicznych (CADENZA i CARDINAL), jak i uzupełniających badaniach (Jäger et al., Gelbenegger et al.), co jednakże jest oczywistym ograniczeniem biorąc pod uwagę charakter schorzenia – „choroba rzadka”). Wydaje się również, iż przy szacowaniu ilości chorych z CAD należy brać pod uwagę kwestie geograficzne (wpływ klimatu), jak i trend globalnego starzenia się społeczeństw.

9. ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w portalu chorób rzadkich i leków sierocych Orphanet, częstość występowania anemii autoimmunohemolitycznej została oszacowana na 1-9 przypadków / 1 000 000.

Przegląd piśmiennictwa nie ujawnił szczegółowych danych dotyczących liczby chorych z CAD w populacji polskiej. Pomimo zwrócenia się z pisemną prośbą, nie uzyskano także takich danych od Konsultantów krajowych w dziedzinie immunologii oraz hematologii.

Na potrzeby niniejszego opracowania dokonano orientacyjnego szacowania wielkości populacji docelowej, u której stosowana byłaby oceniana technologia lekowa, opartego o wyżej wspomniane dane globalne oraz dane demograficzne populacji polskiej przedstawione w roczniku statystycznym GUS 2022 (dane dla roku 2021), jak i przyjmując założenia, iż AIHA w 50% ma charakter schorzenia pierwotnego oraz iż CAD stanowi około 15-20% AIHA [Michalak 2020]. Ponadto, zgodnie z danymi z piśmiennictwa założono, iż 64% pacjentów z CAD, wykazujący objawy umiarkowanej i ciężkiej anemii, kwalifikuje się do leczenia [Berentsen 2021 i 2022].

Przyjmując wyżej wspomniane założenia finalnie oszacowano wielkość docelowej populacji na 1-18 osób.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Na podstawie istotnych klinicznie punktów końcowych ocenianych w badaniu rejestracyjnym o najwyższym poziomie wiarygodności (RCT CADENZA) jako wskaźniki oceny efektywności terapii sutimlimabem należy przyjąć:

- liczbę transfuzji,
- ocenę jakości życia (ocena zmęczenia w skali FACIT).

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Dane z dwóch badań głównych fazy 3, zwłaszcza z kontrolowanego badania CADENZA, przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niedokrwistością hemolityczną w przebiegu pierwotnej postaci CAD, potwierdzają korzyści z terapii sutimlimabem w zakresie zwiększenia stężenia Hb oraz zmniejszenia markerów hemolitycznych. Leczenie sutimlimabem ma również wpływ na poprawę jakości życia w postaci zmniejszenia zmęczenia. Wykazanie wpływu terapii sutimlimabem na zwiększenie stężenia hemoglobiny potencjalnie powinno przekładać się na zmniejszenie liczby transfuzji, jednak w badaniu CADENZA nie wykazano takiego efektu.

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- CADENZA (część A)** Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, Weitz IC, Yamaguchi M, Nishimura JI, Vos JMI, Storek M, Wong N, Patel P, Jiang X, Vagge DS, Wardęcki M, Shafer F, Lee M, Broome CM. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. *Blood*. 2022 Sep 1;140(9):980-991. doi: 10.1182/blood.2021014955. PMID: 35687757; PMCID: PMC9437710.
- CADENZA (część B)** Röth A, Broome CM, Barcellini W, Jilma B, Hill QA, Cella D, Tvedt THA, Yamaguchi M, Lee M, Shafer F, Wardęcki M, Jiang X, Patel P, Joly F, Weitz IC. 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 Mar;110(3):280-288. doi: 10.1111/ejh.13903. Epub 2022 Dec 9. PMID: 36403132.
- Roeth A., Berentsen S., Barcellini W., D'Sa S., Jilma B., Michel M., Weitz I.C., Yamaguchi M., Nishimura J-i, Vos J.M.I., Cid J., Storek M., Wong N., Yoo R., Wang J., Vagge D., Wardecki M., Shafer F., Lee M., Broome C.M. Sustained complement C1s inhibition with sutimlimab in patients with cold agglutinin disease results in continued efficacy during part B of the Randomized Placebo-Controlled Phase 3 Cadenza Study (NCT03347422). *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2825–2827. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-159562>
- CARDINAL (część A)** Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, Kuter DJ, Jilma B, Tvedt THA, Fruebis J, Jiang X, Lin S, Reuter C, Morales-Arias J, Hobbs W, Berentsen S. Sutimlimab in Cold Agglutinin Disease. *N Engl J Med*. 2021 Apr 8;384(14):1323-1334. doi: 10.1056/NEJMoa2027760. PMID: 33826820.
- CARDINAL (część B)** Roth A., Barcellini W., D'Sa S., Miyakawa Y., Broome C.M., Michel M., Kuter D.J., Jilma B., Tvedt T.H.A., Weitz I., Patel P., Jiang X., Reuter C., Su J., Shafer F., Lee M., Hobbs W., Berentsen S. EP689 Inhibition of complement C1s with sutimlimab in patients with cold agglutinin disease (CAD): 1-year interim results of the phase 3 cardinal study longterm follow-up. EHA 2021 Virtual Congress. 26th Congress of the European Hematology Association. Abstract Book. *HemaSphere*, 2021;5:(S2):314.
- Röth A., Barcellini W., D'Sa S., Miyakawa Y., Broome C.M., Michel M., Kuter D.J., Jilma B., Tvedt T.H.A., Weitz I.C., Sourdille T., Wang J., Vagge D.S., Kralova K., Shafer F., Wardecki M., Lee M., Berentsen S. Inhibition of complement c1s with sutimlimab in patients with cold agglutinin disease (cad): 2-year follow-up from the cardinal study. 27th Congress of the European Hematology Association. EHA 2022 Hybrid Congress Edition, June 2022. Abstract Book. *HemaSphere*, 2022;6:(S3):378.
- Röth A., Barcellini W., D'Sa S., Miyakawa Y., Broome C.M., Michel M., Kuter D.J., Jilma B., Tvedt T.H.A., Weitz I.C., Patel P., Jiang X., Reuter C., Su J., Shafer F., Lee M., Hobbs W., Berentsen S. Inhibition of Complement C1s with Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Interim Results of the Phase 3 Cardinal Study Long-Term Follow-up. *Blood* 2020; 136 (Suppl. 1): 24–25.
- Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, Kuter DJ, Jilma B, Tvedt THA, Weitz IC, Sourdille T, Wang J, Vagge DS, Kralova K, Shafer F, Wardecki M, Lee M, Berentsen S. Inhibition of complement C1s with sutimlimab in patients with cold agglutinin disease (CAD): Results following 9-week washout period in phase 3 cardinal study (nct03347396). 27th Congress of the European Hematology Association. EHA 2022 Hybrid Congress Edition, June 2022. Abstract Book *Hemasphere*. 2022 Jun 23;6(Suppl):1419-1420.
- Roth A., Barcellini W., D'Sa S., Miyakawa Y., Broome C., Michel M., Kuter D., Jilma B., Tvedt T.H.A., Weitz I.C., Patel P., Jiang X., Reuter C., Su J., Shafer F., Lee M., Hobbs W., Berentsen S. Interim results of the phase 3 CARDINAL study long-term follow-up: Inhibition of complement C1s with sutimlimab in patients with Cold Agglutinin Disease (CAD). *Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Hybrid-Kongress)*, 01.-04. Oktober 2021: Abstracts. *Onco Res Treat* 2021; 44(Suppl. 4): 169.
- Roth A., Broome C.M., Barcellini W., Tvedt T.H.A., Miyakawa Y., Kuter D.J., Hill Q.A., Su J., Joly F., Jiang X., Patel P., Shafer F., Weitz I.C. Sustained improvements in patient-reported outcomes with sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: 1-year follow-up interim results from the CARDINAL study. EHA 2021 Virtual Congress. 26th Congress of the European Hematology Association. Abstract Book. *HemaSphere*, 2021;5:(S2):115.
- Badania na małych próbach – opisy serii przypadków** Jäger U, D'Sa S, Schörgenhofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C, Jilma-Stohlavetz P, Fillitz M, Schenk T, Patou G, Panicker S, Parry GC, Gilbert JC, Jilma B. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood*. 2019 Feb 28;133(9):893-901. (1)
- Gelbenegger G, Schoergerhofer C, Derhaschnig U, Buchtele N, Sillaber C, Fillitz M, Schenk TM, D'Sa S, Cartwright R, Gilbert JC, Jilma B, Jaeger U. Inhibition of complement C1s in patients with cold agglutinin disease: lessons learned from a named patient program. *Blood Adv*. 2020 Mar 24;4(6):997-1005.

Gelbenegger G, Jaeger U, Fillitz M, Schoergenhofer C, Sillaber C, Jilma B. Sustained hematologic remission after discontinuation of sutimlimab treatment in patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv*. 2022 Nov 2;bloodadvances.2022008574. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008574. Epub ahead of print. PMID: 36322823.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- FICM 2020** Jäger U., Barcellinib W., Broomec C.M. et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting, *Blood Reviews*, Volume 41, 2020, 100648, ISSN 0268-960X, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.100648> (data dostępu: 16.01.2023 r.)
- BSH 2016** Hill Q., Stamps R., Massey E. et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anaemia. *British Society for Haematology*. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14478> (data dostępu: 16.01.2023 r.)
- ASH 2016** Berentsen S. Cold agglutinin disease. *American Society of Hematology*. <https://ashpublications.org/hematology/article/2016/1/226/21149/Cold-agglutinin-disease> (data dostępu: 16.01.2023 r.)

Pozostałe publikacje

Arndt PA. Drug-induced immune hemolytic anemia: the last 30 years of changes. *Immunohematology*. 2014;30(2):44-54. PMID: 25247622.

Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, Radice T, Nichele I, Di Bona E, Lunghi M, Tassinari C, Alfinito F, Ferrari A, Leporace AP, Niscola P, Carpenedo M, Boschetti C, Revelli N, Villa MA, Consonni D, Scaramucci L, De Fabritiis P, Tagariello G, Gaidano G, Rodeghiero F, Cortelezzi A, Zanella A. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2930-6. doi: 10.1182/blood-2014-06-583021. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25232059.

Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A. Management of refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: current perspectives. *J Blood Med*. 2019 Aug 8;10:265-278. doi: 10.2147/JBM.S190327. PMID: 31496855; PMCID: PMC6690850.

Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, Ghanima W, Shammas FV, Tjønnfjord GE. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):2925-8. doi: 10.1182/blood-2003-10-3597. Epub 2003 Dec 30. PMID: 15070665.

Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W, Sørbø JH, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):460-6. PMID: 16585012.

Berentsen S, Beiske K, Tjønnfjord GE. Primary chronic cold agglutinin disease: an update on pathogenesis, clinical features and therapy. *Hematology*. 2007 Oct;12(5):361-70. doi: 10.1080/10245330701445392. PMID: 17891600; PMCID: PMC2409172.

Berentsen S, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin-mediated autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015 Jun;29(3):455-71. doi: 10.1016/j.hoc.2015.01.002. Epub 2015 Mar 12. PMID: 26043385.

Berentsen S. Cold agglutinin disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):226-231. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.226. PMID: 27913484; PMCID: PMC6142439.

Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, Galteland E, Haukås E, Brudevold R, Sørbø JH, Næss IA, Malecka A, Tjønnfjord GE. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):537-541. doi: 10.1182/blood-2017-04-778175. Epub 2017 May 22. PMID: 28533306.

Berentsen S, Malecka A, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin disease: where do we stand, and where are we going? *Clin Adv Hematol Oncol*. 2020 Jan;18(1):35-44. PMID: 32511221. (1)

Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020 Apr 7;11:590. doi: 10.3389/fimmu.2020.00590. PMID: 32318071; PMCID: PMC7154122. (2)

Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. *Blood*. 2021 Mar 11;137(10):1295-1303. doi: 10.1182/blood.2019003809. PMID: 33512410.

Berentsen, S.; D'Sa, S.; Randen, U.; Malecka, A.; Vos, J.M.I. Cold Agglutinin Disease: Improved Understanding of Pathogenesis Helps Define Targets for Therapy. *Hemato* 2022, 3, 574–594. <https://doi.org/10.3390/hemato3040040>

Broome C., Cunningham J.M., Mullins M. et al. Incidence of Thromboembolic Events Is Increased in a Retrospective Analysis of a Large Cold Agglutinin Disease (CAD) Cohort, *Blood*, Volume 130, Supplement 1, 2017, Page 928, ISSN 0006-4971, https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.928.928.

Buxbaum NP, Pavletic SZ. Autoimmunity Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol.* 2020 Aug 25;11:2017. doi: 10.3389/fimmu.2020.02017. PMID: 32983144; PMCID: PMC7479824.

Bylsma LC, Gulbech Ording A, Rosenthal A, Öztürk B, Fryzek JP, Arias JM, Röth A, Berentsen S. Occurrence, thromboembolic risk, and mortality in Danish patients with cold agglutinin disease. *Blood Adv.* 2019 Oct 22;3(20):2980-2985. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000476. PMID: 31648316; PMCID: PMC6849939.

Charakterystyka produktu leczniczego Enjaymo;
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enjaymo>

Clevelandclinic.org .Autoimmune hemolytic anemia. <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22349-autoimmune-hemolytic-anemia> (dostęp 13.01.2023.).

EU-Risk Management Plan for Sutimlima, EMA; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enjaymo>

Feizi T. Chapter 15. Carbohydrate differentiation antigens II, SSEA-1 (Lex) and related structures: Prototype mammalian carbohydrate antigens that serve as ligands in molecular recognition. *New Comprehensive Biochemistry* 1997, 29(part B): 571-586.

GUS, Rocznik Demograficzny 2022; <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html>

Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol.* 2020 May 22;12:497-508. doi: 10.2147/CLEP.S250250. PMID: 32547241; PMCID: PMC7250289

Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A; British Society for Haematology Guidelines. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2017 Apr;177(2):208-220. doi: 10.1111/bjh.14654. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28369704.

ICD 11 for mortality and morbidity statistics. Version 02/2022. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1834341306>

ICD10. Baza chorób ICD-10. <https://www.welbi.pl/icd-10/d59-nabyta-niedokrwistosc-hemolityczna/>

Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, Jilma B, Kuter DJ, Michel M, Montillo M, Röth A, Zeerleder SS, Berentsen S. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Rev.* 2020 May;41:100648. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31839434. (2)

Jäger U, D'Sa S, Schörgenhofer C, Bartko J, Derhaschnig U, Sillaber C, Jilma-Stohlawetz P, Fillitz M, Schenk T, Patou G, Panicker S, Parry GC, Gilbert JC, Jilma B. Inhibition of complement C1s improves severe hemolytic anemia in cold agglutinin disease: a first-in-human trial. *Blood.* 2019 Feb 28;133(9):893-901. doi: 10.1182/blood-2018-06-856930. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30559259; PMCID: PMC6396179. (3)

Joly F, Schmitt LA, Watson PAM, Pain E, Testa D. The Burden of Cold Agglutinin Disease on Patients' Daily Life: Web-Based Cross-sectional Survey of 50 American Patients. *JMIR Form Res.* 2022 Jul 22;6(7):e34248. doi: 10.2196/34248. PMID: 35867390; PMCID: PMC9356335.

Klaska I, Nowak JZ. Rola dopętniacza w fizjologii i patologii. *Postępy Hig Med. Dosw.* (online) 2007; 61: 167-177.

Murphy B. Prevalence of cold agglutinin disease worldwide. *Portal coldagglutininnews.com.* <https://coldagglutininnews.com/health-insights/prevalence-cold-agglutinin-disease-worldwide-vary-among-countries/> (dostęp 02.03.2023).

Maquet J, Lafaurie M, Walter O, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Michel M, Moulis G. Epidemiology of autoimmune hemolytic anemia: A nationwide population-based study in France. *Am J Hematol.* 2021 Aug 1;96(8):E291-E293. doi: 10.1002/ajh.26213. Epub 2021 May 22. PMID: 33930203.

Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol.* 2015 Jun 2;6:262. doi: 10.3389/fimmu.2015.00262. PMID: 26082779; PMCID: PMC4451739.

Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015 May 26;6:257. doi: 10.3389/fimmu.2015.00257. PMID: 26074922; PMCID: PMC4443744.

Michalak SS, Olewicz-Gawlik A, Rupa-Matysek J, Wolny-Rokicka E, Nowakowska E, Gil L. Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immun Ageing*. 2020 Nov 20;17(1):38. doi: 10.1186/s12979-020-00208-7. PMID: 33292368; PMCID: PMC7677104.

Orphan Maintenance Assessment Report. Enjaymo (humanised IgG4 monoclonal antibody against total complement component 1, subcomponents). Treatment of autoimmune haemolytic anaemia. EU/3/16/1609

Orphanet. Portal dla rzadkich chorób i leków sierocych. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=PL&data_id=10768&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Choroba-zimnych-aglutynin&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Choroba/grupa%20chor%C3%B3b=Choroba-zimnych-aglutynin&title=Choroba%20zimnych%20aglutynin&search=Disease_Search_Simple (dostęp 13.01.2023.).

Rarediseases.info.nih.gov. Genetic and Rare Diseases Center. Cold agglutinin disease. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6130/cold-agglutinin-disease> (dostęp 13.01.2023.).

Reid ME. The gene encoding the I blood group antigen: review of an I for an eye. *Immunohematology*. 2004;20(4):249-52. PMID: 15679458.

Rossi G, Gramegna D, Paoloni F, Fattizzo B, Binda F, D'Adda M, Farina M, Lucchini E, Mauro FR, Salvi F, Marchetti M, Fazi P, Zaja F, Barcellini W. Short course of bortezomib in anemic patients with relapsed cold agglutinin disease: a phase 2 prospective GIMEMA study. *Blood*. 2018 Aug 2;132(5):547-550. doi: 10.1182/blood-2018-03-835413. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29898955.

Röth A, Bommer M, Hüttmann A, Herich-Terhürne D, Kuklik N, Rekowski J, Lenz V, Schrezenmeier H, Dührsen U. Eculizumab in cold agglutinin disease (DECADE): an open-label, prospective, bicentric, nonrandomized phase 2 trial. *Blood Adv*. 2018 Oct 9;2(19):2543-2549. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024190. PMID: 30291112; PMCID: PMC6177646.

Roumier M, Loustau V, Guillaud C, Languille L, Mahevas M, Khellaf M, Limal N, Noizat-Pirenne F, Godeau B, Michel M. Characteristics and outcome of warm autoimmune hemolytic anemia in adults: New insights based on a single-center experience with 60 patients. *Am J Hematol*. 2014 Sep;89(9):E150-5. doi: 10.1002/ajh.23767. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24847759.

Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, Jensen BA, Pedersen BB, Taaning EB, Klausen TW, Birgens H. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006 Feb;47(2):253-60. doi: 10.1080/10428190500286481. PMID: 16321854.

Shi J, Rose EL, Singh A, Hussain S, Stagliano NE, Parry GC, Panicker S. TNT003, an inhibitor of the serine protease C1s, prevents complement activation induced by cold agglutinins. *Blood*. 2014 Jun 26;123(26):4015-22. doi: 10.1182/blood-2014-02-556027. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24695853.

Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood*. 2013 Aug 15;122(7):1114-21. doi: 10.1182/blood-2013-02-474437. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23757733.

Tranekær S, Hansen DL, Frederiksen H. Epidemiology of Secondary Warm Autoimmune Haemolytic Anaemia-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Mar 17;10(6):1244. doi: 10.3390/jcm10061244. PMID: 33802848; PMCID: PMC8002719.

Wiśniewska B. Terapeutyczna plazmafereza w praktyce klinicznej. *Hematologia* 2018; 9(4): 306-317.

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Załącznik 1 Strategie wyszukiwania

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2023 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	"cold agglutinin disease"[Title/Abstract]	542
2	CAD[Title/Abstract]	49448
3	cold agglutinin syndrome"[Title/Abstract]	83
4	CAS[Title/Abstract]	26848
5	enjajmo[Title/Abstract]	2
6	sutimlimab[Title/Abstract]	33
7	((("cold agglutinin disease"[Title/Abstract] OR (CAD[Title/Abstract])) OR ("cold agglutinin syndrome"[Title/Abstract])) OR (CAS[Title/Abstract]))	76603
8	(enjajmo[Title/Abstract] OR (sutimlimab[Title/Abstract]))	33
9	((("cold agglutinin disease"[Title/Abstract] OR (CAD[Title/Abstract])) OR ("cold agglutinin syndrome"[Title/Abstract])) OR (CAS[Title/Abstract])) AND ((enjajmo[Title/Abstract] OR (sutimlimab[Title/Abstract]))	24

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library. Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2023 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
#1	("cold agglutinin disease"):ti,ab,kw	36
#2	(CAD):ti,ab,kw	5781
#3	(CAS):ti,ab,kw	21790
#4	("cold agglutinin syndrome"):ti,ab,kw	3
#5	(enjajmo):ti,ab,kw	0
#6	(sutimlimab):ti,ab,kw	17
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4	27479
#8	#5 OR #6	17
#9	#7 AND #8	16

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid). Data ostatniego wyszukiwania: 20.01.2023 r.

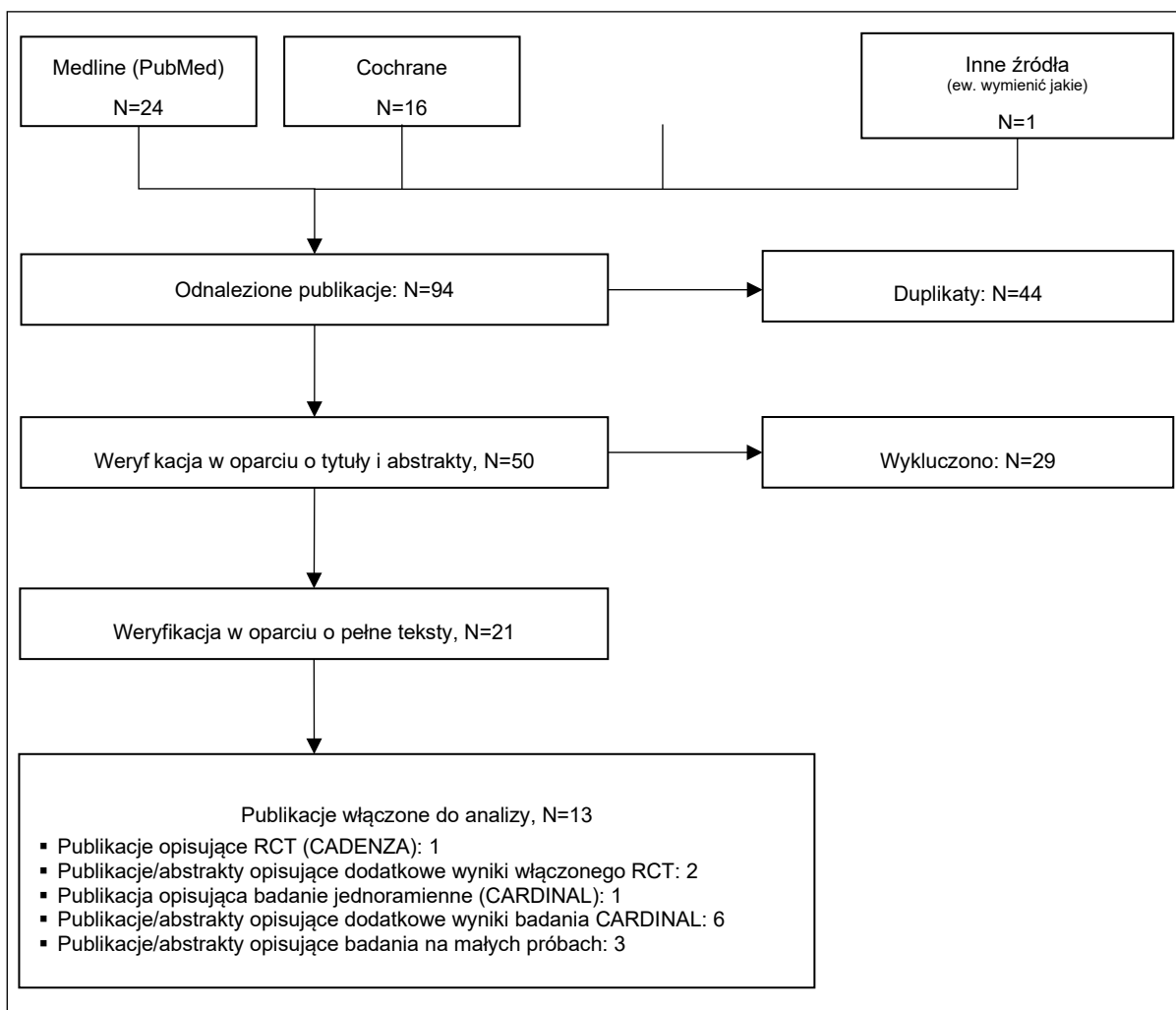
Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	"cold agglutinin disease".ab,kw,ti.	795
2	"cold agglutinin syndrome".ab,kw,ti.	108
3	CAD.ab,kw,ti.	82227
4	CAS.ab,kw,ti.	36130
5	enjajmo.ab,kw,ti.	2
6	sutimlimab.ab,kw,ti.	75
7	1 OR 2 OR 3 OR 4	118549
8	5 OR 6	75
9	7 AND 8	53

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed). Data ostatniego wyszukiwania: 15.02.2023 r.

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
1	(cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)	1 405 221
2	(Enjaymo) OR (sutimlimab) OR (BIVV-009) OR (BIVV009)	40

Nr	Kwerenda	Liczba wyników
3	((cost) OR (CEA) OR (CUA) OR (BIA) OR ("budget impact") OR (economic*) OR ("decision tree*") OR (Markov) OR (cost-effectiveness) OR (cost-utility) OR (cost-consequences) OR (cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (Pharmacoeconomic*) OR (CMA)) AND ((Enjaymo) OR (sutimlimab) OR (BIVV-009) OR (BIVV009))	1

11.2. Załącznik 2 Diagram PRISMA



Rysunek 3. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (data wyszukiwania: 20.01.2023)