

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

sutimlimab

ENJAYMO 50 mg/ml,

solution pour perfusion

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 30 août 2023

- Maladie des agglutinines froides
- Adultes
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'indication « traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF), uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb \leq 10 g/dl ».

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques de l'indication de l'AMM.

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

ENJAYMO (sutimlimab) est une option thérapeutique dans le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes atteints de la MAF et ayant un taux Hb \leq 10 g/dl. Il s'agit du médicament ayant actuellement le plus haut niveau de preuve dans la prise en charge de l'anémie liée à une MAF en l'absence d'usage validé par une AMM pour l'ensemble des médicaments actuellement utilisés dans cette indication.

ENJAYMO (sutimlimab) a démontré son efficacité sur l'amélioration de l'anémie et de la fatigue, mais pas sur les manifestations vasculaires.

En l'absence de données cliniques comparatives, directes ou indirectes, sa place vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (en particulier le rituximab seul ou en association) ne peut être précisée. L'usage concomitant avec l'un des traitements ciblés de la MAF, en particulier avec le rituximab, n'a pas été évalué au cours des études cliniques.

La Commission souligne que ENJAYMO (sutimlimab) est un traitement suspensif qui n'a pas vocation à entraîner de rémission durable eu égard à son mécanisme d'action. Conformément à son RCP, ENJAYMO (sutimlimab) est destiné à une utilisation continue en tant que traitement chronique, sauf si son arrêt s'avère cliniquement indiqué. Une utilisation ponctuelle lors de poussées aiguës, notamment dans des situations d'urgence, n'est à ce jour pas validée faute d'étude clinique conduite dans ce contexte.

Par rapport au rituximab, son délai d'action est plus court, mais ses modalités d'administration plus contraignantes (administration toutes les deux semaines *versus* deux à quatre injections tous les 6 mois pour le rituximab).

Faute de données cliniques, ENJAYMO (sutimlimab) n'a pas de place dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la MAF dont le taux d'hémoglobine est > 10 g/dl.

Dans la mesure où ENJAYMO (sutimlimab) est un inhibiteur de la protéine C1 du complément, les patients traités peuvent présenter une sensibilité accrue aux infections graves, en particulier les infections causées par des bactéries encapsulées. La Commission rappelle que les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées avant le début du traitement, conformément au RCP en vigueur et aux recommandations vaccinales en vigueur.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du sutimlimab pendant la grossesse. Le sutimlimab ne doit être administré pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué (cf. RCP).

Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF) uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl.</p> <p>INSUFFISANT pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'indication de l'AMM (patients avec un taux d'Hb >10 g/dl).</p>
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>→ Chez les patients adultes ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl</p> <p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">- de la démonstration - après 26 semaines de traitement dans l'étude de phase III CADENZA - de supériorité du sutimlimab par rapport au placebo, chez des patients présentant une anémie hémolytique symptomatique (hémoglobine ≤ 10 g/dl) sans antécédents récents de transfusion, en matière de pourcentage de patients répondeurs (critère de jugement principal défini par une augmentation de 1,5 g/dl de l'Hb, sans transfusion et sans traitement interdit), d'augmentation du taux d'hémoglobine et d'amélioration de la fatigue (score FACIT-Fatigue) ;- des résultats de l'étude non comparative (CARDINAL) en ouvert, conduite chez des patients avec antécédents récents de transfusion (médiane de 2 dans les 12 derniers mois), qui suggèrent également une amélioration des taux d'hémoglobine sous sutimlimab ;- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles toutes utilisées hors AMM ; <p>mais prenant également en compte :</p> <ul style="list-style-type: none">- le caractère non comparatif de l'étude CARDINAL qui a inclus des patients plus sévères (patients avec antécédents récents de transfusions) que ceux inclus dans l'étude CADENZA et donc plus représentatifs de la population susceptible de relever de ce traitement en pratique courante ;- l'absence de comparaison, directe ou indirecte, <i>versus</i> les traitements de fond actuellement utilisés en pratique et recommandés dans le PNDS, en particulier le rituximab en monothérapie ou en association, ce qui ne permet pas de positionner ce traitement dans la stratégie thérapeutique actuelle ;

- l'absence de démonstration robuste d'un moindre recours aux transfusions grâce au sutimlimab chez les patients avec antécédents de transfusion ;
- les incertitudes quant à la quantité d'effet du sutimlimab notamment en raison des faibles nombres de patients inclus dans les études, de la courte durée des études dans un contexte où la MAF est une maladie chronique et d'évolution saisonnière avec des poussées essentiellement hivernales, et de la proportion de patients ayant reçu un traitement non autorisé (dont fer et EPO) ayant pu contribuer à l'efficacité observée (proportion plus élevée dans le groupe sutimlimab que dans le groupe placebo dans l'étude CADENZA) ;
- la démonstration d'une amélioration des symptômes uniquement en matière de fatigue vs. placebo, sans démonstration sur les autres symptômes pouvant être associés à l'anémie (notamment l'essoufflement et les palpitations) ;
- l'absence de bénéfice attendu, au regard du mécanisme d'action du sutimlimab, sur les manifestations vasomoteurs des extrémités – parmi les symptômes dominants dans la MAF et pouvant être très invalidants pour les patients ;

la Commission considère que ENJAYMO (sutimlimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF) uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl.

➔ **Autres situations de l'indication de l'AMM (patients adultes avec un taux d'Hb > 10 g/dl)**

Sans objet

Population cible	La population cible est estimée au maximum à 250 patients.
Demande de données	Sans objet
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.2.1 L'objectif de la prise en charge de la maladie	7
2.2.2 La stratégie thérapeutique utilisée	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude CADENZA	10
3.2.2 Etude CARDINAL	17
3.2.3 Qualité de vie	21
3.3 Profil de tolérance	21
3.4 Programme d'études	23
4. Discussion	23
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	26
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	26
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	26
5.3 Service Médical Rendu	27
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.4.1 Chez les patients adultes ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl	28
5.4.2 Autres situations de l'indication de l'AMM (patients adultes avec un taux d'Hb > 10 g/dl)	29
5.5 Population cible	29
5.6 Demande de données	29
5.7 Autres recommandations de la Commission	29
6. Annexes	30
6.1 Score FACIT-fatigue	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
DCI (code ATC)	sutimlimab (L04AA55)
Présentations concernées	ENJAYMO 50 mg/ml, solution pour perfusion – 1 flacon en verre de 22 ml (CIP : 34009 302 665 6 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « ENJAYMO est indiqué dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF). »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 15 novembre 2022
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : prescription réservée aux spécialistes en hématologie, en médecine interne ou aux médecins compétents en maladies du sang. Les trois premiers mois de traitement doivent être administrés en milieu hospitalier. Statut particulier – Médicament orphelin (17 février 2016)
Posologie dans l'indication évaluée	« ENJAYMO doit être administré par un professionnel de santé et sous la supervision d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques. Les patients doivent être vaccinés conformément aux recommandations locales les plus récentes pour les patients présentant des déficits persistants du complément (voir rubrique 4.4). La dose recommandée dépend du poids. Pour les patients pesant de 39 kg à moins de 75 kg, la dose recommandée est de 6 500 mg et pour les patients pesant 75 kg ou plus, la dose recommandée est de 7 500 mg. Administrer ENJAYMO par voie intraveineuse une fois par semaine pendant les deux premières semaines et toutes les deux semaines par la suite. ENJAYMO doit être administré aux temps recommandés du schéma posologique, ou dans les deux jours autour de ces temps (voir rubrique 4.4). ENJAYMO est destiné à une utilisation continue en tant que traitement chronique, sauf si l'arrêt de ENJAYMO s'avère cliniquement indiqué. <i>Perfusion à domicile</i> La perfusion à domicile doit être réalisée par un professionnel de santé. La décision d'envisager une perfusion à domicile doit être basée sur les caractéristiques cliniques individuelles du patient et ses besoins individuels. Le relais des perfusions de l'établissement hospitalier à l'administration à domicile implique de s'assurer que l'infrastructure et les ressources adéquates sont en place et conformes aux prescriptions du médecin traitant. » Pour plus de précisions sur la dose manquée, les populations spéciales et le mode d'administration, se référer au RCP.

Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif.
Mécanisme d'action	Anticorps monoclonal (AcM) de type immunoglobuline G4 (IgG4) - produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) utilisant la technologie de l'ADN recombinant - qui inhibe la voie classique du complément et se lie spécifiquement au composant 1 de la protéine du complément, le sous-composant s (C1s), une protéase sérine qui clive C4. Les activités de la voie des lectines et de la voie alterne du complément ne sont pas inhibées par le sutimlimab. L'inhibition de la voie classique du complément au niveau de C1s empêche le dépôt d'opsonines du complément à la surface des globules rouges, ce qui entraîne l'inhibition de l'hémolyse chez les patients atteints de MAF et empêche la génération des anaphylatoxines pro-inflammatoires C3a et C5a et du complexe terminal du complément en aval C5b-9.
Information au niveau international	En Europe, ENJAYMO (sutimlimab) est pris en charge en Allemagne et une demande de prise en charge est en cours en Italie. Aux Etats-Unis, ENJAYMO (sutimlimab) dispose depuis le 4 février 2022 d'une AMM, actualisée le 25 janvier 2023, dans une indication superposable à celle validée par l'AMM européenne centralisée : « <i>for the treatment of hemolysis in adults with cold agglutinin disease (CAD)</i> ».
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 7 juin 2023. • Date d'adoption : 21 juin 2023. • Date d'audition du laboratoire : 30 août 2023. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) - Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir (ELLYE) – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie chronique des agglutinines froides - ou maladie des agglutinines froides (MAF) - est une forme d'anémie hémolytique auto-immune (AHA) définie par la présence d'anticorps appelés « agglutinines froides » actifs à basse température.

Elle touche principalement les patients de plus de 50 ans¹ et se distingue des formes aiguës d'agglutinines froides qui sont transitoires, guérissent spontanément et généralement sans séquelles.

La MAF est associée dans la majorité des cas à une gammopathie monoclonale de classe IgM kappa ayant une activité anticorps anti-globule rouge de type « agglutinine froide » et s'apparente à une hémopathie lymphoïde B de bas grade. Elle peut être « primitive (idiopathique) » (cas le plus fréquent) ou « secondaire » (~ 10 % des cas), et associée à une hémopathie lymphoïde sous-jacente de bas grade dûment caractérisée (maladie de Waldenström, lymphome de la zone marginale ou lymphome lymphocytaire)¹.

Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'une anémie hémolytique parfois minime et compensée, d'évolution chronique et associée sur le plan clinique à une acrocyanose des extrémités lors de

¹ HAS. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'adulte et de l'enfant. Actualisation février 2017.

l'exposition au froid. En cas de suspicion de MAF, une électrophorèse complétée par une immunoélectrophorèse des protéines sériques à la recherche d'un composant monoclonal est indispensable ².

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La MAF se manifeste comme une anémie hémolytique aiguë ou chronique, avec pâleur et fatigue ⁵ et évolue par poussées d'hémolyse intratissulaire ± intravasculaire parfois sévères favorisées par l'exposition au froid et/ou la survenue d'infections intercurrentes. **L'acrocyanose au froid et/ou l'anémie hémolytique sont habituellement au premier plan ¹. Durant les « crises » hémolytiques, la symptomatologie peut comporter de violentes douleurs dans le dos et les jambes, des céphalées, des vomissements, un ictère et une hémoglobinurie (urines foncées)¹.**

L'acrocyanose au froid et/ou l'anémie hémolytique peuvent altérer la qualité de vie mais ne mettent que rarement en jeu le pronostic vital. L'hémopathie lymphoïde B (IgM monoclonale) est le plus souvent indolente et la transformation en lymphome de haut grade reste l'exception¹. Ainsi, le pronostic à long terme est le plus souvent favorable ¹, mais il peut être conditionné par le type et l'évolutivité de l'hémopathie lymphoïde sous-jacente dans les formes secondaires à une hémopathie lymphoïde dument caractérisée mais également par la sévérité et la fréquence des poussées d'hémolyse ². **Le pronostic vital peut parfois être engagé notamment lorsque l'anémie est profonde (hémoglobine ≤ 5g/dl) et/ou d'installation brutale surtout chez l'adulte chez lequel les capacités d'adaptation sur le plan cardio-vasculaire sont moindres que chez l'enfant et/ou en cas de réticulocytopenie.** Les âges extrêmes de la vie (< 1 an ou > 75 ans) et/ou l'existence d'une cardiopathie sous-jacente et/ou d'une maladie pulmonaire ou neuro-vasculaire sont autant de facteurs de risque potentiels de mauvaise tolérance de l'anémie.

Épidémiologie

La MAF représenterait 15 à 32 % des AHAI ³ - pathologies dont l'incidence annuelle est estimée entre 1/80 000 et 1/35 000 en Amérique du Nord et en Europe occidentale – soit une prévalence de 1 à 9 cas par million ⁴ et une incidence de 0,5 à 1,9 cas par million par an ⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

2.2.1 L'objectif de la prise en charge de la maladie

Le traitement médical a pour principaux objectifs :

- D'entraîner idéalement une guérison ou à défaut une rémission prolongée en maintenant un taux d'hémoglobine le plus proche possible de la normale évitant au patient des conséquences fonctionnelles et/ou des complications cardiovasculaires.
- De permettre une qualité de vie satisfaisante.

² CERCAI.LA MALADIE DES AGGLUTININES FROIDES. Disponible via le lien : [La maladie des agglutinines froides \(cercai.fr\)](https://www.cercai.fr/). Consulté le 9 mai 2023.

³ Lamarque, Michel. « La maladie des agglutinines froides :spectre clinico-biologique et données d'une étude rétrospective multicentrique française portant sur soixante-neuf patients ». vol. 23 n8 6, novembre-décembre 2017

⁴ [Orphanet: Maladie des agglutinines froides](https://orphanet.org/en/23861/23861.html)

⁵ Berentsen, Sigbjørn. « How I Treat Cold Agglutinin Disease ». Blood 137, no 10 (11 mars 2021): 1295-1303. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003809>.

2.2.2 La stratégie thérapeutique utilisée

Le traitement doit être conditionné par la sévérité de l'anémie hémolytique afin de ne pas exposer les patients souvent âgés à un risque infectieux trop important ¹.

Selon le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur l'AHAI de 2017 ¹, **la prise en charge de la MAF de l'adulte chez lequel l'anémie hémolytique est minime (hémoglobine [Hb] \geq 10 g/dl) voire parfois absente (hémolyse compensée) ne relève le plus souvent d'aucun traitement médicamenteux « spécifique », et implique avant tout des mesures de protection vis-à-vis du froid, afin de limiter l'intensité de l'acrocyanose et le risque d'apparition de troubles trophiques, et une substitution en folates.**

Pour les patients ayant une **anémie hémolytique persistante mal tolérée ou des épisodes itératifs d'anémie hémolytique justifiant un recours périodique à des transfusions, le recours à un traitement « ciblé » se justifie.**

2.2.2.1 Mesures générales symptomatiques pour toute forme d'AHAI

D'après le PNDS, parmi les mesures générales :

- En fonction des signes de gravité cliniques ou biologiques au diagnostic d'AHAI, une hospitalisation urgente en milieu spécialisé (réanimation si besoin) est à discuter, afin de prendre en charge l'anémie aiguë, d'initier les traitements spécialisés, et de surveiller la période initiale en cas d'anémie profonde et/ou mal tolérée (sujet âgé avec comorbidités cardio-vasculaires ou enfant en bas âge).
- **Supplémentation systématique en acide folique** afin de prévenir une carence en folates secondaire à l'hémolyse chronique et **recherche d'une éventuelle carence martiale à corriger.**
- Mesures de protection vis-à-vis du froid (port de gants etc.) dans le cas de la MAF.
- Prévention des infections opportunistes chez l'adulte, traitement probabiliste précoce de toute infection bactérienne suspectée pouvant aggraver ou pérenniser l'hémolyse, prévention de complications infectieuses avec la mise à jour régulière des vaccinations conformément au calendrier vaccinal.

2.2.2.2 Traitements non spécifiques de la MAF de l'adulte

Le patient peut être transfusé avec des concentrés érythrocytaires réchauffés à 37°C. Une transfusion est parfois nécessaire dans un contexte d'urgence, à la phase initiale, en cas de mauvaise tolérance clinique de l'anémie et/ou de déglobulisation rapide ou profonde. Le rendement transfusionnel est souvent médiocre. Le risque de provoquer par le biais de la transfusion une hémolyse intravasculaire et d'aggraver transitoirement la symptomatologie initiale existe mais ce risque reste relativement faible.

La corticothérapie et la splénectomie ne sont pas indiquées dans ce contexte car pour la 1ère elle n'est que rarement efficace (dans maximum 20 % des cas) et la seconde est inefficace, l'hémolyse intratissulaire étant de siège hépatique.

Un traitement par des **agents alkylants** (cyclophosphamide per os, ou chloraminophène) peut avoir un effet, mais leur toxicité (risque leucémogène notamment avec le chloraminophène) en limite désormais clairement l'utilisation.

Il existe quelques données dans la littérature suggérant que le **recours ponctuel à un agent stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine recombinante par voie sous-cutanée) à forte dose (hors AMM, grade C)** pourrait permettre une épargne transfusionnelle en cas de poussées intermittentes d'anémie chez des patients ayant un taux de réticulocytes inadapté.

2.2.2.3 Traitements médicamenteux « ciblés » de la MAF

Selon le PNDS de 2017, pour les patients ayant une anémie hémolytique persistante mal tolérée ou des épisodes itératifs d'anémie hémolytique justifiant un recours périodique à des transfusions, le recours à un traitement « ciblé » se justifie.

Dans les formes les plus sévères (Hb < 10 g/dl), un traitement hors AMM par le rituximab (grade B) à doses classiques (4 injections hebdomadaires pendant 4 semaines à la dose 375 mg/m²) en monothérapie ou en association à la fludarabine (grade B) par voie orale peut se discuter mais cette décision relève d'un avis spécialisé hospitalier.

Le rituximab en monothérapie (hors AMM) entraîne une réponse significative chez 50 % des patients mais celle-ci n'est que transitoire puisqu'une rechute est observée au-delà de 1 an chez la quasi-totalité des patients initialement répondeurs.

Une étude prospective norvégienne a montré qu'un traitement combiné associant le rituximab à dose classique à la fludarabine per os permettait d'augmenter significativement le taux de réponse (75 % à 1 an) mais cela au prix d'une toxicité non négligeable et d'un risque accru de complications infectieuses graves voir fatales⁶. Le rapport bénéfice/risque de ce type d'association (hors AMM) doit donc être évalué au cas par cas (réunion de concertation pluridisciplinaire [RCP] d'hématologie) en tenant compte de l'âge du patient et des éventuelles comorbidités.

Dans les formes sévères et récidivantes et par analogie avec le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström, une combinaison de type rituximab (R)-bendamustine ou un recours à l'ibrutinib peuvent se discuter au cas par cas (hors AMM) dans le cadre d'une RCP. Une étude prospective norvégienne (n=45) - publiée postérieurement au PNDS - a montré qu'un traitement combiné associant rituximab à la bendamustine permettait d'observer des réponses complètes chez 40 % des patients et des réponses partielles chez 31 % des patients ; entraînant respectivement une réduction de 76 % et 74 % du taux d'IgM et une augmentation médiane du taux d'hémoglobine de 4,4 et 3,9 g^{7,8}.

Enfin, quelques rares cas de rémissions ont été rapportés dans des formes sévères et réfractaires de MAF après un traitement par le bortezomib.

En dehors de ces approches qui visent à cibler le clone B au cours de la MAF, une approche plus « symptomatique » visant à inhiber l'activation du complément à l'origine de l'hémolyse a été proposée par certains en cas d'hémolyse sévère avec mise en jeu du pronostic vital et en impasse thérapeutique. **Des cas anecdotiques de réponse à un traitement par l'eculizumab (inhibiteur anti-C5) (hors AMM) ont été rapportés. Ce type d'approche « symptomatique » et suspensive a pour objectif de limiter le recours à des transfusions dans des formes sévères de MAF mais n'a pas, contrairement aux approches précédentes, vocation à entraîner de rémission durable.**

⁶ Berentsen, Sigbjørn. « High response rate and durable remissions following fludarabine and rituximab combination therapy for chronic cold agglutinin disease ». *Blood* 116, no 17 (28 octobre 2010): 3180-3184. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-06-288647>

⁷ Berentsen, Sigbjørn. « Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial ». *Blood* 130, no 4 (27 juillet 2017): 537-541. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-778175>.

⁸ Gertz, Morie A. « Updates on the Diagnosis and Management of Cold Autoimmune Hemolytic Anemia ». ». *Hematol Oncol Clin North Am.* 36, no 2 (11 mars 2022): 341-352. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.11.001>.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans les formes les plus sévères de MAF, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles toutes utilisées hors AMM (principalement rituximab en monothérapie ou en association à la fludarabine ou à la bendamustine et différentes alternatives au cas par cas [ibrutinib, bortezomib, eculizumab]).

Il subsiste un besoin à disposer de médicaments validés efficaces et bien tolérés, et améliorant la qualité de vie des patients dans le traitement des formes les plus sévères d'anémie hémolytique de la MAF.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

La demande d'inscription de ENJAYMO (sutimlimab) repose sur **2 études cliniques conduites chez des patients ayant un diagnostic confirmé de MAF, présentant une anémie hémolytique symptomatique avec un taux d'Hb ≤ 10 g/dl et un taux de bilirubine au-dessus des valeurs de référence à l'inclusion :**

- **une étude de phase III (CADENZA) multicentrique, randomisée, en double aveugle, de supériorité, comparative *versus* (vs.) placebo, de 26 semaines**, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du sutimlimab sur l'anémie hémolytique via l'amélioration du taux d'Hb sans recours aux transfusions ou d'autres thérapies immunosuppressives chez 42 patients **sans antécédents récents de transfusion.**

Les patients inclus n'avaient **pas d'antécédents récents de transfusion** (≤ 1 transfusion sanguine dans les 12 mois précédant l'inclusion et aucune transfusion dans les 6 mois précédant l'inclusion). L'étude a été prolongée par une phase de suivi en ouvert pendant 12 mois durant laquelle tous les patients recevaient du sutimlimab.

- **une étude de phase III (CARDINAL) multicentrique, en ouvert, non comparative, de 26 semaines**, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du sutimlimab sur l'anémie hémolytique via l'amélioration du taux d'Hb sans recours aux transfusions ou d'autres thérapies immunosuppressives chez 24 patients.

Les patients inclus devaient avoir des **antécédents récents de transfusions sanguines**. L'étude a été prolongée par une phase de suivi, en ouvert, pendant 24 mois supplémentaires.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude CADENZA

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III multicentrique, comparative vs. placebo, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de sutimlimab par rapport au placebo en termes d'amélioration du taux d'Hb sans recours aux transfusions ou d'autres thérapies immunosuppressives chez 42 patients adultes ayant un diagnostic confirmé de la MAF, présentant une anémie hémolytique symptomatique avec un taux d'Hb ≤ 10 g/dl et un taux de bilirubine au-dessus des valeurs de référence à l'inclusion après 26 semaines de traitement.

Les patients inclus :

- n'avaient reçu aucune transfusion dans les 6 mois précédant l'inclusion et ≤ 1 transfusion sanguine dans les 12 mois ;
- n'avaient pas de syndrome des agglutinines froides secondaire à une infection, maladie rhumatologique ou hémopathie maligne ;
- devaient présenter un ou plusieurs des symptômes suivants liés à la MAF dans les 3 mois précédant l'inclusion :
 - anémie symptomatique associée à de la fatigue, faiblesse, essoufflement, palpitations, étourdissement et douleurs à la poitrine,
 - acrocyanose,
 - syndrome de Raynaud,
 - hémoglobinurie,
 - troubles circulatoires invalidants et/ou,
 - événements vasculaires graves (dont thrombose).
- avaient réalisé une biopsie ostéoméduillaire à moins de 6 mois du recrutement sans preuve manifeste de lymphoprolifération ;
- ne devaient pas avoir reçu :
 - un traitement par rituximab en monothérapie dans les 3 mois ou en association dans les 6 mois précédant l'inclusion,
 - un traitement concomitant par corticoïdes sauf en cas de dose quotidienne stable, équivalente à ≤ 10 mg/jour de prednisone pendant les 3 mois précédents.

L'étude a été prolongée par une phase de suivi en ouvert pendant 12 mois durant laquelle tous les patients recevaient du sutimlimab.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- Groupe sutimlimab (n=22) : sutimlimab administré en perfusion IV à la dose de 6,5 g pour les patients <75 kg ou de 7,5 g pour les patients ≥ 75 kg une fois par semaine pendant les deux premières semaines puis toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 25 (posologie de l'AMM) ;
- Groupe placebo (n=20) : placebo administré en perfusion IV une fois par semaine pendant les deux premières semaines et toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 25.

Au cours de la phase de suivi en ouvert, tous les patients ayant terminé la période en double aveugle (n=39) recevaient une perfusion de sutimlimab à la même posologie que lors de la phase initiale.

Traitements concomitants

Les traitements interdits pendant la durée totale de l'étude étaient :

- le rituximab, seul ou en association avec bendamustine, fludarabine, ibrutinib ou un médicament cytotoxique ;
- l'administration concomitante d'EPO et/ou de corticoïdes (équivalant à ≤ 10 mg/jour de prednisone), sauf si le patient avait reçu une dose stable de ces traitements au cours des 3 mois précédents l'inclusion ;
- l'utilisation concomitante de vitamine B12, de folate et de supplémentation en fer, sauf si le patient avait reçu une dose stable au cours des 4 semaines précédant l'inclusion.

Et au cours de la partie en double aveugle, les patients ne devaient prendre aucun médicament (sur prescription ou en vente libre) jusqu'à la fin des évaluations de suivi, à moins que l'investigateur ne l'ait prescrit pour la prise en charge d'un évènement indésirable (EI).

Au cours de la période en double aveugle, une déviation majeure au protocole a été rapportée pour 30 patients (71,4 %), **parmi lesquels 10 (23,8 %) ont reçu un traitement interdit : 6 patients (27,3 %) du groupe sutimlimab et 4 patients (20,0 %) du groupe placebo**. Il s'agissait d'EPO, de corticoïdes, de vitamine B12, de folate et/ou de supplémentation en fer.

Au cours de la phase de suivi en ouvert, une déviation majeure au protocole a été rapportée pour 24 patients (61,5 %), **parmi lesquels 12 (30,8 %) ont reçu un traitement interdit**.

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été le taux de patients répondant à chacun des 3 critères suivants :

- augmentation du taux d'Hb $\geq 1,5$ g/dl au moment de l'évaluation du traitement (valeur moyenne des semaines 23, 25 et 26) par rapport à l'inclusion ;
- absence de transfusion sanguine de la semaine 5 à la semaine 26 ;
- absence de traitement pour la MAF de la semaine 5 à la semaine 26, à l'exception des traitements concomitants autorisés par le protocole.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- **la variation moyenne du taux d'Hb** au moment de l'évaluation du traitement (correspondant à la valeur moyenne des semaines 23, 25 et 26) par rapport à l'inclusion ;
- **la variation moyenne du score FACIT-Fatigue**⁹, évaluée par le patient, au moment de l'évaluation du traitement par rapport à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires. Parmi ceux-ci figuraient la variation de certains marqueurs de l'hémolyse (taux moyen de bilirubine [exclusion du syndrome de Gilbert] et taux de LDH).

Population de l'étude

Un total de 42 patients a été randomisé, 22 dans le groupe sutimlimab et 20 dans le groupe placebo (Tableau 1).

Tableau 1 : Populations d'étude – étude CADENZA

	Groupe sutimlimab (n=22)	Groupe placebo (n=20)	Total (n=42)
Patients sélectionnés, n			66
Patients randomisés, n (%)	22 (100,0)	20 (100,0)	42 (100,0)
Patients ayant terminé la période en double aveugle, n (%)	19 (86,4)	20 (100,0)	39 (92,9)

⁹ Le score FACIT-fatigue est un questionnaire de 13 questions qui évalue la fatigue, autodéclarée et son impact sur les activités et les fonctions quotidiennes, associée à l'anémie chez les patients atteints de cancer. Le patient se positionne sur une échelle de type Likert allant de 1 à 4 (1 = tout à fait, 4 = pas du tout). On obtient en additionnant les réponses un score sur 52 et plus le score est élevé moins le patient est fatigué – Annexe 6.1. D'après les éléments fournis par le laboratoire et la littérature, une estimation plausible de la différence minimale pertinente (MID) dans la MAF serait située entre 4 et 9 points.

Patients ayant interrompu la période en double aveugle avant la fin, n (%)	3 (13,6)	0 (0,0)	3 (7,1)
Patients ayant débuté la période de suivi en ouvert, n (%)	19 (86,4)	20 (100,0)	39 (92,9)
Population d'analyse, n (%)			
Intention de traiter (ITT) *	22 (100,0)	20 (100,0)	42 (100,0)
Intention de traiter modifiée (ITTm) **	21 (95,5)	18 (90,0)	39 (92,9)
Per-protocole (PP) ***	20 (90,9)	19 (95,0)	39 (92,9)
Population de tolérance *	22 (100,0)	20 (100,0)	42 (100,0)

* tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

** population définie à la demande de la FDA et de l'EMA pour évaluer l'impact du COVID-19 sur l'évaluation de l'efficacité. La population ITTm comprend les patients de la population ITT qui n'ont manqué aucune visite et qui n'ont pas arrêté prématurément l'essai en raison de la pandémie de COVID-19.

*** patients de la population ITT qui n'ont pas eu d'écarts de protocole importants impactant l'évaluation de l'efficacité. Les paramètres d'efficacité sélectionnés ont été analysés pour la population PP.

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le Tableau 2.

Les patients adultes inclus avaient un âge moyen de 66,7 ans, avec une majorité de femmes (78,6 %). A l'inclusion, le taux Hb moyen (ET) était de 9,2 g/dl (1,1) dans le groupe sutimlimab et de 9,3 g/dl (1,0) dans le groupe placebo et le score moyen (ET) FACIT-Fatigue était de 31,7(12,8) dans le groupe sutimlimab et de 33,0 (10,9) dans le groupe placebo, respectivement.

Conformément aux critères d'inclusion, tous les patients inclus avaient un ou plusieurs des symptômes suivants liés à la MAF :

- tous rapportaient une anémie symptomatique associée :
 - majoritairement de la fatigue (76,2 %),
 - faiblesse (57,1 %),
 - essoufflement (54,8 %),
- 31,0 % (n=13) rapportaient une acrocyanose ;
- 23,8 % (n=10) rapportaient une hémoglobinurie ;
- 19,0 % (n=8) rapportaient un syndrome de Raynaud ;
- 7,1 % (n=3) rapportaient des troubles circulatoires invalidants ;
- 2,4 % (n=1) rapportaient un évènement vasculaire grave (dont thrombose).

La majorité des patients (73,8 %) avait reçu ≥ 1 traitement de la MAF au cours des 5 années précédentes, dont pour plus de la moitié des patients du rituximab (n=24/42 ; 57,1 %).

Parmi les 42 patients inclus, 5 (11,9 %) ont eu une hospitalisation liée à la MAF au cours des 2 dernières années (9,1 %, n=2 dans le groupe sutimlimab ; 15,0 %, n=3 dans le groupe placebo).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, population ITT – étude CADENZA

	Groupe sutimlimab (n=22)	Groupe placebo (n=20)	Total (n=42)
Age, ans			
Médiane (min-max)	64 (46-88)	69 (51-83)	66 (46-88)
< 65 ans, n (%)	12 (54,5)	6 (30,0)	18 (42,9)
≥ 65 ans, n (%)	10 (45,5)	14 (70,0)	24 (57,1)

Sexe, n (%)

Femme	17 (77,3)	16 (80,0)	33 (78,6)
Origine géographique, n (%)			
Europe	15 (68,2)	13 (65,0)	28 (66,7)
Amérique du Nord	3 (13,6)	3 (15,0)	6 (14,3)
Asie	3 (13,6)	2 (10,0)	5 (11,9)
Autres	1 (4,5)	2 (10,0)	3 (7,1)
Antécédent de transfusion dans les 12 derniers mois, n (%)			
0	19 (86,4)	20 (100)	39 (92,9)
1	3 (13,6)	0	3 (7,1)
Antécédent de traitement dans les 5 ans, n (%)			
Patients ayant reçu au moins un traitement antérieur ciblé au cours des 5 dernières années	16 (72,7)	15 (75,0)	31 (73,8)
Corticoïdes	11 (50,0)	9 (45,0)	20 (47,6)
Rituximab	12 (54,5)	12 (60,0)	24 (57,1)
Principaux résultats biologiques associés à l'anémie hémolytique à l'inclusion			
Taux d'Hb (g/dl), médiane (intervalle)	9,3 (6,5 ; 11,1)	9,3 (7,7 ; 11,7)	
Moyenne (ET)	9,2 (1,1)	9,3 (1,0)	
Taux de bilirubine (exclusion des patients avec syndrome de Gilbert) (µmol/l), n	20	18	
Moyenne (ET)	41,2 (27,3)	35,8 (11,8)	
Médiane (intervalle)	34,8 (19,2 ; 145,1)	34,4 (17,1 ; 58,7)	
Taux de LDH, (U/l), médiane (intervalle)	359 (215,0 ; 893,0)	294 (169,0 ; 1 239,0)	
Moyenne (ET)	421,5 (194,7)	380,8 (243,1)	
Score FACIT-FATIGUE, médiane (intervalle)	32,6 (9,0 ; 51,0)	35,4 (14,0 ; 51,0)	
Symptômes liés à la MAF, n (%)			
Anémie symptomatique associée à:			
- fatigue	17 (77,3)	15 (75,0)	32 (76,2)
- faiblesse	14 (63,6)	10 (50,0)	24 (57,1)
- essoufflement	11 (50,0)	12 (60,0)	23 (54,8)
- palpitations	6 (27,3)	4 (20,0)	10 (23,8)
- étourdissement	3 (13,6)	2 (10,0)	5 (11,9)
- douleurs à la poitrine	3 (13,6)	1 (5,0)	4 (9,5)
Acrocyanose	9 (40,9)	4 (20,0)	13 (31,0)
Syndrome de Raynaud	5 (22,7)	3 (15,0)	8 (19,0)
Hémoglobinurie	8 (36,4)	2 (10,0)	10 (23,8)
Troubles circulatoires invalidants	3 (13,6)	0 (0,0)	3 (7,1)
Événements vasculaires graves (dont thrombose)	1 (4,5)	0 (0,0)	1 (2,4)

Résultats sur le critère de jugement principal

Le sutimlimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs (augmentation de 1,5 g/dl de l'Hb, sans transfusion et sans traitement interdit) à la semaine 26 :

72,7 % (16/22 ; IC₉₅ % [49,8 ; 89,3]) vs. 15,0 % (3/20 ; IC₉₅ % [3,2 ; 37,9]), OR =15,9 (IC₉₅ % [2,9 ; 88,0] ; p<0,001).

Les résultats sur les différents composants du critère principal montrent que cette supériorité est essentiellement portée par la proportion plus élevée de patients avec une augmentation d'au moins 1,5 g/dl de l'Hb dans le groupe sutimlimab. Les résultats suggèrent l'absence de différence entre les groupes sur l'absence de recours aux transfusions (environ 80 % dans les deux groupes), avec un recours plus fréquent aux traitements interdits dans le groupe sutimlimab.

Tableau 3 : Résultats sur le pourcentage de répondeurs (critère de jugement principal) (analyse principale), population ITT – étude CADENZA

Population ITT	Groupe sutimlimab (n=22)	Groupe placebo (n=20)
Patients avec une augmentation moyenne du taux Hb ≥ 1,5 g/dl, n (%)		
Oui	16 (72,7)	3 (15,0)
Non	3 (13,6)	17 (85,0)
Inconnu*	3 (13,6)	0
Patients n'ayant reçu aucune transfusion sanguine, n (%)		
Oui	18 (81,8)	16 (80,0)
Non	1 (4,5)	4 (20,0)
Inconnu**	3 (13,6)	0
Patient n'ayant reçu aucun traitement interdit pour MAF, n (%)		
Oui	19 (86,4)	20 (100)
Non***	1 (4,5)	0
Inconnu**	2 (9,1)	0
Critère de jugement principal		
Pourcentage de répondeurs, n (%)	16 (72,7)	3 (15,0)
IC ₉₅ %	(49,8 ; 89,3)	(3,2 ; 37,9)
Odds ratio (sutimlimab vs. placebo), IC ₉₅ %, p-value	15,9 (2,9 ; 88,0) ; p<0,001	

* Le statut inconnu est défini comme une valeur Hb manquante à toutes les visites des semaines 23, 25 et 26.

** Le statut inconnu est défini comme un patient qui a arrêté le traitement avant la semaine 23 sans événement de transfusion ou de prise de traitement interdit rapporté.

*** Le traitement interdit reçu était du rituximab

Les analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré des résultats cohérents avec ceux décrits lors de l'analyse principale dans la population ITT, notamment ceux dans la population per-protocole : 75,0 % (n=15/20) de répondeurs dans le groupe sutimlimab vs. 15,8 % (n=3/19) dans le groupe placebo, soit un OR=14,93 IC₉₅% (2,81 ; 79,29).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

A la semaine 26, le sutimlimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur :

- la variation du taux d'Hb depuis l'inclusion : +2,7 g/dl (IC₉₅ % [2,1 ; 3,2]) vs +0,1 g/dl (IC₉₅ % [-0,5 ; 0,7]), soit une différence moyenne de +2,6 g/dl (IC₉₅ % [1,8 ; 3,4] ; p < 0,001). L'amélioration moyenne était de +1 g/dl à la semaine 1 et de +2 g/dl à la semaine 3 ;
- la variation du score FACIT-Fatigue depuis l'inclusion : +10,8 points (IC₉₅ % [7,5 ; 14,2]) vs +1,9 points (IC₉₅ % [-1,7 ; 5,5]), soit une différence moyenne de +8,9 points (IC₉₅ % [4,0 ; 13,9] ; p<0,001).

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (analyse principale), population ITT – étude CADENZA

Critère de jugement	Groupe sutimlimab (n=22)	Groupe placebo (n=20)
Critère n°1 : variation du taux d'Hb par rapport à l'inclusion (g/dl)		
Moyenne (ET)	+2,7 (0,3)	+0,1 (0,3)
IC ₉₅ %	2,1 ; 3,2	-0,5 ; 0,7
Différence vs placebo [IC ₉₅ %] ; p	+2,6 ; [1,8 ; 3,4] ; p < 0,001	
Critère n°2 : variation du score FACIT-Fatigue par rapport à l'inclusion (points)		
Moyenne (ET)	+10,8 (1,7)	+1,9 (1,8)
IC ₉₅ %	7,5 ; 14,2	-1,7 ; 5,5
Différence vs placebo [IC ₉₅ %] ; p	+8,9 [4,0 ; 13,9] ; p < 0,001	

→ Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires

A titre informatif, les résultats sur les critères secondaires exploratoires évaluant l'hémolyse sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires (analyse principale), population ITT – étude CADENZA

Critère de jugement	Groupe sutimlimab (n=22)	Groupe placebo (n=20)
Critère : variation du taux de bilirubine par rapport à l'inclusion (µmol/l) *		
n	17	18
Moyenne (ET)	-22,1 (10,5)	-1,8 (13,9)
Critère : variation du taux de LDH par rapport à l'inclusion (U/l) **		
n	19	20
Moyenne (ET)	-150,8 (160,8)	+7,6 (212,7)

*Dans le groupe sutimlimab le taux moyen de bilirubine à l'inclusion était de 34,3 µmol/L (1,7 fois la LSN) vs. 12,1 µmol/L (0,6 fois la LSN) lors de l'évaluation. Dans le groupe placebo le taux moyens de bilirubine était de 35,8 µmol/L (1,8 fois la LSN) à l'inclusion vs. 33,9 µmol/L (1,7 fois la LSN) lors de l'évaluation.

**Dans le groupe sutimlimab la valeur moyenne de LDH à l'inclusion était de 420,4 U/l (1,7 fois la LSN) vs. 269,5 U/l (1,1 fois la LSN) lors de l'évaluation. Dans le groupe placebo la valeur moyenne à l'inclusion était de LDH de 380,8 U/l (1,5 fois la LSN) vs. 388,4 U/l (1,6 fois la LSN) lors de l'évaluation.

Suivi en ouvert (analyse finale du 11/04/2022)

Au total, 39 des 42 patients (19 du groupe sutimlimab et 20 du groupe placebo) ont terminé la période d'analyse primaire de 6 mois et ont été inclus dans la phase de suivi en ouvert (Partie B) dans laquelle tous les patients ont reçu du sutimlimab pendant 1 an.

Un total de 32/39 patients ont complété la phase de suivi, y compris les 9 semaines de suivi après la dernière dose de sutimlimab. Il y a eu 7 patients avec une sortie d'étude prématurée (manque d'efficacité, n=3 ; retrait du consentement, n=2 ; autre cause, n=2).

Chez les patients précédemment traités par sutimlimab ayant poursuivi le traitement, les données suggèrent un maintien des taux moyens d'Hb et de bilirubine après 12 mois de traitement supplémentaire.

Au cours de la période de suivi en ouvert, 9 patients (23,0 %) ont reçu au moins une transfusion.

3.2.2 Etude CARDINAL

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, non comparative, ouverte, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du sutimlimab sur l'anémie hémolytique chez 24 patients adultes atteints de ayant un diagnostic confirmé de la MAF, présentant une **anémie hémolytique symptomatique avec un taux d'Hb \leq 10 g/dl** et un taux de bilirubine au-dessus des valeurs de référence à l'inclusion après 26 semaines de traitement.

Les critères de sélection des patients étaient similaires à ceux de l'étude CADENZA en dehors des antécédents récents de transfusion : \geq 1 transfusion sanguine dans les 6 mois précédant l'inclusion.

L'étude a été prolongée par une phase de suivi en ouvert pendant 24 mois durant laquelle tous les patients recevaient du sutimlimab.

Traitements reçus

Les patients inclus (n=24) ont reçu du sutimlimab administré en perfusion IV à la dose de 6,5 g (pour les patients <75 kg) ou de 7,5 g (pour les patients \geq 75 kg) une fois par semaine pendant les deux premières semaines et toutes les deux semaines jusqu'à la semaine 25 (posologie de l'AMM).

Au cours de la phase de suivi en ouvert, tous les patients ayant terminé la période précédente en ouvert (n=22¹⁰) recevaient une perfusion de sutimlimab à la même posologie pendant 24 mois.

Traitements concomitants

Les patients recevaient une transfusion sanguine s'ils atteignaient le seuil d'Hb suivant : Hb < 7 g/dl ou Hb < 9 g/dl symptomatique.

Les traitements interdits pendant la durée totale de l'étude étaient les mêmes que ceux de l'étude CADENZA.

Au cours de la période en ouvert, une déviation majeure au protocole a été rapportée pour 10 patients (41,7 %), parmi lesquels aucun n'a reçu un traitement interdit.

Au cours de la phase de suivi, une déviation majeure au protocole a été rapportée pour 16 patients (72,7 %), parmi lesquels 10 (45,5 %) ont reçu un traitement interdit.

Effectifs

Un total de 24 patients a été randomisé (Tableau 6).

Tableau 6 : Populations d'étude – étude CARDINAL

	Total (n=24)
Patients sélectionnés, n	42
Patients randomisés, n (%)	24 (100,0)
Patients ayant terminé la période en ouvert, n (%)	22 (91,7)

¹⁰ 2 patients (8,3 %) ont interrompu la période en ouvert en raison d'évènement indésirable ou de décès.

Patients ayant interrompu la période en ouvert avant la fin, n (%)	2 (8,3)
Patients ayant débuté la période de suivi en ouvert, n (%)	22 (91,7)
Population d'analyse, n (%)	
Intention de traiter (ITT) *	24 (100,0)
Per-protocole (PP) **	22 (91,7)
Population de tolérance *	24 (100,0)

* tous les patients randomisés ayant reçu au moins 1 dose de traitement.

** patients de la population ITT qui n'ont pas eu d'écarts de protocole importants impactant l'évaluation de l'efficacité. Les paramètres d'efficacité sélectionnés ont été analysés pour la population PP.

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal a été le pourcentage de patients répondeurs selon la même définition que celle de l'étude CADENZA à l'exception du taux d'Hb à atteindre qui devait être ≥ 12 g/dl au moment de l'évaluation du traitement (correspondant à la valeur moyenne des semaines 23, 25 et 26) ou une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl par rapport à l'inclusion (définie comme étant la dernière valeur d'Hb avant l'administration de la première dose du médicament étudié).

Les critères de jugement secondaires comprenaient la variation entre l'inclusion et le moment de l'évaluation (valeur moyenne des semaines 23, 25 et 26) :

- du taux moyen d'Hb ;
- du score FACIT-Fatigue ;
- du taux moyen de LDH ;
- du taux moyen de bilirubine (exclusion des patients avec un syndrome de Gilbert).

Compte tenu du caractère ouvert et non comparatif de cette étude, les résultats sont présentés à titre informatif.

Population de l'étude

Un total de 24 patients a été inclus et a reçu au moins une dose de sutimlimab. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le Tableau 7.

Les patients adultes inclus avaient un âge moyen de 71,3 ans (79,2 % patients ≥ 65 ans), avec une majorité de patients de sexe féminin (62,5 % au total). A l'inclusion, le taux Hb moyen (ET) était de 8,6 g/dl (1,6) et le score moyen (ET) de FACIT-Fatigue était de 32,5 (10,6).

Parmi les 24 patients inclus, 16 (66,7 %) ont eu une hospitalisation liée à la MAF au cours des 2 dernières années et 8/24 (33,3 %) avaient un antécédent d'événements thromboemboliques.

Conformément aux critères d'inclusion, tous les patients inclus avaient un ou plusieurs des symptômes suivants liés à la MAF : tous rapportaient une anémie symptomatique associée majoritairement à de la fatigue (75,0 %), faiblesse (62,5 %), essoufflement (54,2 %), 12,5 % (n=3) rapportaient une acrocyanose, 4,2 % (n=1) rapportaient un syndrome de Raynaud, 20,8 % (n=5) rapportaient une hémoglobinurie et 8,3 % (n=2) rapportaient des troubles circulatoires invalidants.

La majorité des patients (62,5 %) avait reçu ≥ 1 traitement de la MAF au cours des 5 années précédentes, principalement des corticostéroïdes (41,7 %) et du rituximab (54,2 %).

Au cours de l'année précédant l'inclusion, le nombre moyen (\pm ET) de transfusions/patient était de 4,8 ($\pm 6,2$) avec un nombre médian de 2,0 (min-max : 1-23) transfusions. A 6 mois avant l'inclusion, le nombre moyen (\pm ET) de transfusions était de 3,2 ($\pm 4,0$), avec une médiane de 2,0 (min-max, 1-19).

Tableau 7 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion, population ITT – – étude CARDINAL

	Groupe sutimlimab (n=24)
Age, ans	
Médiane (min-max)	71,5 (55-85)
< 65 ans, n (%)	5 (20,8)
≥ 65 ans, n (%)	19 (79,2)
Sexe, n (%)	
Femme	15 (62,5)
Origine géographique, n (%)	
Europe	17 (70,8)
Amérique du Nord	3 (12,5)
Asie	3 (12,5)
Autres	1 (4,2)
Antécédent de transfusion (dans l'année précédant l'inclusion), n (%)	
Moyenne, n (ET)	4,8 (6,2)
Médiane	2,0
1-2	14 (58,3)
3-4	3 (12,5)
> 4	7 (29,2)
Antécédent de traitement dans les 5 ans, n (%)	
Patients ayant reçu au moins un traitement antérieur ciblé au cours des 5 dernières années	15 (62,5)
Corticoïdes	10 (41,7)
Antécédent de traitement par rituximab	13 (54,2)
Principaux résultats biologiques associés à l'anémie hémolytique à l'inclusion	
Taux d'Hb (g/dl), médiane (intervalle)	8,7 (4,9 ; 11,1)
Taux de bilirubine (exclusion des patients avec syndrome de Gilbert) (µmol/l), n	21
Moyenne (ET)	53,3 (24,0)
Médiane (intervalle)	54,7 (16,1 ; 112,4)
Taux de LDH, (U/l), médiane (intervalle)	325 (160,0 ; 1 040,0)
Moyenne (ET)	438,1 (284,6)
Score FACIT-FATIGUE, médiane (intervalle)	36,0 (14,0 ; 47,0)
Symptômes liés à la MAF, n (%)	
Anémie symptomatique associée à :	
– fatigue	18 (75,0)
– faiblesse	15 (62,5)
– essoufflement	13 (54,2)
– palpitations	7 (29,2)
– étourdissement	0 (0,0)
– douleurs à la poitrine	2 (8,3)

Acrocyanose	3 (12,5)
Syndrome de Raynaud	1 (4,2)
Hémoglobinurie	5 (20,8)
Troubles circulatoires invalidants	2 (8,3)
Événements vasculaires graves (dont thrombose)	0 (0,0)

Résultats sur le critère de jugement principal

À la date de l'analyse principale, le pourcentage de patients répondeurs (atteinte un taux d'Hb \geq 12 g/dl / augmentation de 2 g/dl de l'Hb, sans transfusion et sans traitement interdit) à la semaine 26 a été de 54,2 % (n=13/24).

Tableau 8 : Résultats sur le pourcentage de répondeurs (critère de jugement principal) (analyse principale), population ITT – étude CARDINAL

Population ITT	Groupe sutimlimab (n=24)
Patients ayant atteint un taux d'Hb \geq 12 g/dl, ou une augmentation du taux Hb \geq 2 g/dl, n (%)	
Oui	15 (62,5)
Non	7 (29,2)
Inconnu*	2 (8,3)
Patients n'ayant reçu aucune transfusion sanguine, n (%)	
Oui	17 (70,8)
Non	6 (25,0)
Inconnu**	1 (4,2)
Patient n'ayant reçu aucun traitement interdit pour MAF, n (%)	
Oui	22 (91,7)
Non	0
Inconnu**	2 (8,3)
Critère de jugement principal	
Pourcentage de répondeurs, n (%)	13 (54,2)
IC ₉₅ %	(32,8 ; 74,4)

* Le statut inconnu est défini comme une valeur Hb manquante à toutes les visites des semaines 23, 25 et 26.

** Le statut inconnu est défini comme un patient qui a arrêté le traitement avant la semaine 23 sans événement de transfusion.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires à la date de l'analyse principale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9 : Résultats sur les critères de jugement secondaires (analyse principale), population ITT – étude CARDINAL

Critères de jugement secondaires	Groupe sutimlimab (n=24)
Critère : variation du taux d'Hb par rapport à l'inclusion (g/dl)	
Moyenne (ET)	2,6 (0,4)
IC ₉₅ %	0,7 ; 4,5
Critère : variation du score FACIT-Fatigue par rapport à l'inclusion (point)	
Moyenne (ET)	10,9 (1,4)
IC ₉₅ %	8,0 ; 13,7

Critère : variation du taux de LDH par rapport à l'inclusion (U/l)	
Moyenne (ET)	-126,9 (41,8)
IC ₉₅ %	-218,5 ; -35,4
Critère : variation du taux de bilirubine par rapport à l'inclusion (µmol/l)	
Moyenne (ET)	-38,2 (1,8)
IC ₉₅ %	-42,5 ; -33,8

3.2.3 Qualité de vie

Dans les études CADENZA et CARDINAL, la qualité de vie a été analysée dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires de qualité de vie génériques EQ-5D-5L, SF-12. Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses (absence de gestion de la multiplicité des tests et de l'inflation du risque alpha associée) et du caractère ouvert et non comparatif de l'étude CARDINAL, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats. Les résultats ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.3 Profil de tolérance

Profil général

Au cours des études CADENZA et CARDINAL, le temps d'exposition médian (min ; max) était de 99,1 (22,1 ; 177,3) semaines chez les patients de l'étude CADENZA et de 144,1 (54,0 ; 177,1) semaines chez les patients de l'étude CARDINAL.

La majorité des patients (97,0 %, [n=64]) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) : 95,2 % des patients de l'étude CADENZA (n=40) et tous les patients de l'étude CARDINAL (n=24). **Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par sutimlimab ont été l'anémie (29 %, [n=19]), la fatigue (28 %, [n=18]), l'arthralgie (26 %, [n=17]), l'hypertension (24 %, [n=16]), la diarrhée (23 %, [n=15]), les céphalées (22 %, [n=14]), la nasopharyngite (20 %, [n=13]), la cyanose (20 %, [n=13]) et la nausée (18 %, [n=12]).**

A noter que dans l'étude CADENZA, certains événements indésirables sont survenus plus fréquemment dans le groupe sutimlimab que dans le groupe placebo, en particulier les événements de type « troubles vasculaires » avec une fréquence de 41 % vs. 0 %. Il s'agissait notamment d'hypertension (5 [22,7 %] sutimlimab et 0,0 % placebo), de syndrome de Raynaud (4 [18,2 %] et 0 %) ou encore d'acrocyanose (3 [13,6 %] et 0 %). **Les EI graves (EIG) ont été rapportés chez 25 patients (37,9 %) : 10 patients de l'étude CADENZA (23,8 %) et 15 patients de l'étude CARDINAL (62,5 %).** Chaque EIG a été rapporté chez 1 seul patient (1,5 %), à l'exception d'anémies (n=2 [3,0 %]), de cholélithiases (n=2 [3,0 %]), d'ostéoarthrites (n=2 [3,0 %]) et de cyanoses (n=2 [3,0 %]).

Les EI de grade ≥ 3 ont été rapportés chez 31 patients (47,0 %) : 14 patients de l'étude CADENZA (33,3 %) et 17 patients de l'étude CARDINAL (70,8 %). Parmi ces 31 patients 13 ont présenté au moins 1 EI d'infection de grade ≥ 3 .

Au total, 9 patients (13,6 %) ont interrompu le traitement par sutimlimab ou se sont retirés de l'étude en raison de la survenue d'au moins un EI :

- 4 patients (9,5 %) dans l'étude CADENZA – suite à la survenue d'acrocyanose avec un syndrome de Raynaud ; d'une augmentation des IgM sanguines, d'une réaction associée à la perfusion (RAP) et d'un carcinome épidermoïde du poumon,

- et 5 patients (20,8 %) dans l'étude CARDINAL – suite à la survenue d'un cancer du foie avec une hémorragie gastro-intestinale, d'une polymyalgie rhumatismale (apparue avant la 1ère dose de sutimlimab) d'une hémorragie vitréenne, d'une acrocyanose avec une pneumonie à Klebsiella et d'une dyspepsie, dysphagie, acrocyanose, et gastrite érosive.

Dans CADENZA, seule la RAP a été considérée comme liée au sutimlimab par l'investigateur. Dans CARDINAL, seules l'hémorragie vitréenne, la dysphagie et l'acrocyanose ont été considérées comme liés au sutimlimab par l'investigateur.

Au total 4 décès (6,1 %) ont été rapportés : 1 dans l'étude CADENZA (1 patient du groupe placebo-sutimlimab suite à la survenue d'un carcinome épidermoïde du poumon) et 3 dans l'étude CARDINAL (1 patient suite à la survenue d'une hémorragie gastro-intestinale de grade 3 et diagnostiqué d'un cancer du foie, 1 patient suite à la survenue d'EIG de type acrocyanose et d'une pneumonie à Klebsiella et 1 patient suite à la survenue d'« une aggravation terminale de l'anémie hémolytique de type froid »). Aucun de ces décès n'a été considéré comme relié au traitement par l'investigateur.

El d'intérêt particulier

Concernant les EI d'intérêt particulier :

- Les **événements thrombo-emboliques** : au total, 5 patients (7,6 %) ont présenté un événement thromboembolique, incluant une thrombose veineuse cérébrale (n=1), une thrombose liée au dispositif (n=1), une thrombose artérielle périphérique (n=1), un accident ischémique transitoire (n = 1) et une thrombose veineuse profonde (n=1). Seule la thrombose veineuse cérébrale a été considérée comme liée au traitement.
- Les EI **survenus dans les 24 heures suivant la perfusion** : au total 35 patients (53,0 %) ont présenté un EI survenus dans les 24 heures après la perfusion de sutimlimab. Il s'agissait le plus fréquemment de RAP (6,0 %), d'hypertension ainsi que de nausées (5,0 %).
- L'**hypersensibilité et anaphylaxie** : au total 27 patients (40,9 %) ont présenté un EI identifié comme événement pouvant suggérer une hypersensibilité potentielle dont 10 patients ont présenté l'EI dans les 24 heures suivant la perfusion. Une seule réaction d'hypersensibilité a entraîné l'arrêt définitif du sutimlimab (réaction liée à la perfusion). Il n'y a eu aucun EI grave de type réaction d'hypersensibilité ou anaphylaxie.
- Les **infections** : au total 49 patients (74,2 %) ont présenté un EI de type infection notamment (> 10 %) : nasopharyngite (13 patients [19,7 %]), infections des voies respiratoires supérieures (10 patients [15,2 %]), infections des voies urinaires (8 patients [10,6 %]), cystite, gastroentérite et rhinite (7 patients [10,6 %]). Les infections de grade 3 ont été rapportées chez 13 patients (19,7 %), avec en premier lieu (> 5 %) les infections des voies urinaires (4 patients [6,1 %]). Les infections graves apparues au cours du traitement ont été rapportées chez 10 patients (15,2 %) avec : infections de l'appareil respiratoire (pneumonie à Klebsiella [n=1], infection de l'appareil respiratoire [n=1], pneumonie COVID-19 [n=1], COVID 19 asymptomatique[n=1]), infections des voies urinaires (n=2 dont une bactérienne), zona (n=1), sepsis (n=4 dont 1 à pneumocoque, 1 à streptocoque, 1 urinaire et 1 due à Escherichia coli) ainsi qu'appendicite (n=1), érysipèle (n=1), infection staphylococcique d'une plaie (n=1), infection virale (n=1) et infection fébrile (n=1). Aucun cas de méningite ou d'infections à méningocoque n'a été rapporté. Le sutimlimab a été arrêté chez un patient en raison d'une infection grave de pneumonie à Klebsiella d'issue fatale. Aucun autre événement mortel d'infection n'a été rapporté.
- L'**immunogénicité** : au total 8 patients (12,1 %) ont développé des anticorps anti-médicament (AAM) sous traitement : 6 patients (14,3 %) dans l'étude CADENZA et 2 patients (8,3 %) dans l'étude CARDINAL. Ces AAM étaient transitoires avec un titre faible et n'étaient pas associés à

des changements dans le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou les effets indésirables.

D'après le RCP, « les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques CADENZA et CARDINAL avec ENJAYMO étaient céphalées, hypertension, infection des voies urinaires, infection des voies aériennes supérieures, nasopharyngite, nausées, douleur abdominale, réactions associées à la perfusion et cyanose (rapportée comme acrocyanose). »

Le résumé des risques du PGR de ENJAYMO (sutimlimab) (version 1.2, 25/01/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Infections graves
Risques importants potentiels	– Infections méningococciques – Développement d'un lupus érythémateux systémique – Réactions d'hypersensibilité graves et/ou anaphylaxie
Informations manquantes	– Sans objet

Afin de réduire les risques liés à l'utilisation du sutimlimab, la mise en place de mesures supplémentaires a été considérée comme nécessaire.

Les mesures additionnelles de réduction du risque comportent un guide destiné aux médecins ainsi qu'un guide destiné aux patients.

Les données de sécurité issues du PBRER sur la période du 4 août 2022 au 04 février 2023 sont en cours de validation par l'EMA.

3.4 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
CADENCE	Etude en vie réelle - base de données internationale de patients atteints de MAF et du syndrome des agglutinines froides (SAF) visant à mieux comprendre l'environnement des maladies (caractéristiques cliniques, les complications, histoire naturelle de la MAF et SAF, diagnostic et à la prise en charge de ces pathologies). Cette base de données comprendra un volet « médicament » ayant pour objectif l'évaluation de la tolérance et l'efficacité de sutimlimab en vie réelle chez 30 patients atteints de MAF.	2025

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Au total, dans une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle (CADENZA) menée chez 42 patients ayant un diagnostic confirmé de MAF, présentant une **anémie hémolytique**

symptomatique avec un taux d'Hb \leq 10 g/dl, un taux de bilirubine au-dessus des valeurs de référence à l'inclusion et ayant reçu au plus 1 transfusion sanguine dans les 12 mois précédant l'inclusion et aucune transfusion dans les 6 mois, ENJAYMO (sutimlimab) a démontré sa supériorité par rapport au placebo à 26 semaines de traitement en matière de :

- pourcentage de patients répondeurs (augmentation de 1,5 g/dl de l'Hb, sans transfusion et sans traitement interdit) : 72,7 % (16/22 ; IC₉₅ % [49,8 ; 89,3]) vs. 15,0 % (IC₉₅ % [3,2 ; 37,9]), OR =15,9 (IC₉₅ % [2,9 ; 88,0] ; p<0,001) ;
- variation du taux d'Hb : +2,7 g/dl (IC₉₅ % [2,1 ; 3,2]) vs 0,1 g/dl (IC₉₅ % [-0,5 ; 0,7]), soit une différence moyenne de + 2,6 g/dl (IC₉₅ % [1,8 ; 3,4] ; p < 0,001) ;
- variation du score FACIT-Fatigue : +10,8 points (IC₉₅ % [7,5 ; 14,2]) vs +1,9 points (IC₉₅ % [-1,7 ; 5,5]), soit une différence moyenne de + 8,9 points (IC₉₅ % [4,0 ; 13,9] ; p<0,001) qui peut être considérée comme pertinente par le patient.

Ces résultats sont par ailleurs **confortés par les analyses exploratoires montrant une diminution des marqueurs de l'hémolyse (LDH et bilirubine totale)**.

Par ailleurs, dans une étude non comparative, multicentrique, en ouvert, (CARDINAL) conduite chez 24 patients ayant un diagnostic confirmé de MAF, présentant une anémie hémolytique symptomatique avec un taux d'Hb \leq 10 g/dl, un taux de bilirubine au-dessus des valeurs de référence à l'inclusion et **des antécédents récents de transfusion (dans les 12 mois : médiane : 2 ; moyenne : 4,8)** il a été observé sous ENJAYMO (sutimlimab) à la semaine 26 :

- un pourcentage de répondeurs (augmentation de 2 g/dl de l'Hb ou atteinte du taux d'Hb \geq 12 g/dl, sans transfusion et sans traitement interdit) de 54,2 % (IC₉₅ % [32,8 ; 74,4]) ;
- une variation du taux d'Hb par rapport à l'inclusion de +2,6 g/dl (IC₉₅ % [0,7 ; 4,5]) ;
- et une variation du score FACIT-Fatigue par rapport à l'inclusion de 10,9 points (IC₉₅ % [8,0 ; 13,7]).

Bien que ces données ne permettent aucune conclusion robuste quant à l'efficacité d'ENJAYMO (sutimlimab) compte tenu du caractère non comparatif et ouvert de l'étude, ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude CADENZA.

Le profil de tolérance d'ENJAYMO (sutimlimab) est notamment caractérisé par le risque d'infections (rapportées par 74,2 % des patients traités, avec une infection grave pour 15,2 %), d'hypersensibilité/d'anaphylaxie (40,9 % des patients) et de troubles gastro-intestinaux (68 % des patients). A noter par ailleurs que dans l'étude CADENZA les événements de type « troubles vasculaires » ont par ailleurs été plus fréquents dans le groupe sutimlimab que dans le groupe placebo, avec une fréquence de 41 % vs. 0 %. Il s'agissait notamment d'hypertension (5 [22,7 %] sutimlimab et 0,0 % placebo), de syndrome de Raynaud (4 [18,2 %] et 0 %) ou encore d'acrocyanose (3 [13,6 %] et 0 %). Les événements thrombotiques (5 cas) font l'objet d'une surveillance particulière.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le faible nombre de patients inclus dans les études bien qu'il s'agisse d'une pathologie rare, ce qui génère des incertitudes sur la précision de l'effet traitement ;
- l'absence de données comparatives dans l'étude CARDINAL, qui a inclus des patients plus sévères que l'étude CADENZA (patients avec antécédents récents de transfusion, hémoglobine plus basse à l'inclusion, hospitalisations liées à la MAF plus fréquentes au cours des 2 dernières années), et donc plus représentatifs de la population susceptible de relever d'un traitement ciblé de l'anémie en pratique courante. En notant que le pourcentage de répondeurs est apparu moindre parmi les patients de l'étude CARDINAL que parmi ceux de l'étude CADENZA (54,2 % vs. 72,7 %). On peut également regretter l'absence de comparaison, directe ou indirecte, vs. les traitements de fond utilisés en pratique et recommandés dans le PNDS, en particulier le rituximab en monothérapie ou en association qui représente à ce jour le traitement de référence

(hors AMM) ce qui ne permet pas de positionner ce traitement dans la stratégie thérapeutique actuelle ;

- la démonstration d'une amélioration des symptômes uniquement en matière de fatigue vs. placebo, sans démonstration sur les autres symptômes pouvant être associés à l'anémie tels que la faiblesse, l'essoufflement, les palpitations ;
- la proportion non négligeable, et plus élevée dans le groupe sutimlimab (27,3 %) que dans le groupe placebo (20 %), de patients ayant reçu un traitement interdit au cours de l'étude CADENZA (déviations majeures au protocole, avec une majorité de ces patients inclus dans l'analyse principale) comprenant de l'EPO, des corticoïdes, de la vitamine B12, des folates et/ou des suppléments en fer. Certains de ces traitements ont pu contribuer, de façon non quantifiable, à l'efficacité démontrée du sutimlimab en matière d'augmentation de l'hémoglobine ;
- l'absence de démonstration robuste d'un moindre recours aux transfusions avec le sutimlimab chez les patients avec antécédents de transfusion ;
- la courte durée des études (évaluations principales après 6 mois), dans un contexte où la MAF est une maladie chronique et d'évolution saisonnière dont les poussées sont essentiellement hivernales ;
- les incertitudes quant à la transposabilité du bénéfice observé à l'ensemble des patients susceptibles d'être traités en pratique clinique, notamment chez les patients ayant une anémie plus sévère, ceux dépendants aux transfusions ou ceux en échec du rituximab (57 % des patients inclus dans l'étude CADENZA avaient déjà reçu un traitement à base de rituximab). A noter que les antécédents de traitements de la MAF des patients inclus étaient assez hétérogènes, et que tous ne recevaient pas un traitement concomitant par folates bien que recommandé de façon systématique dans la prise en charge actuelle ;
- l'absence de bénéfice attendu, au regard du mécanisme d'action du sutimlimab, sur les manifestations vasomotrices des extrémités (EI de type syndrome de Raynaud et cyanose plus fréquents sous sutimlimab que sous placebo dans l'étude CADENZA [18,2 % vs. 0 % pour chacun d'entre eux]) – parmi les symptômes dominants dans la MAF et pouvant être très invalidants pour les patients ;
- l'approche symptomatique et suspensive du traitement par sutimlimab compte tenu la survenue de signes et symptômes récurrents d'hémolyse après la dernière dose reçue (diminution de l'Hb moyenne, augmentation de la bilirubine moyenne et retour du score moyen FACIT-Fatigue vers les niveaux de référence) ¹¹.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles chez des patients dont l'hémoglobine est ≤ 10 g/dl, il est démontré de ce traitement un impact supplémentaire sur la morbidité (diminution de l'hémolyse et augmentation des taux d'hémoglobine) et une amélioration de la fatigue) dans cette population. Aucun impact supplémentaire n'a été démontré de manière robuste sur le recours aux transfusions, les troubles vasomotrices ou la mortalité

Le sutimlimab a démontré cet impact supplémentaire vs. placebo chez des patients ayant une anémie modérée et sans antécédents récents de transfusion. Faute de donnée chez des patients avec une hémoglobine qui est > 10 g/dl, l'impact supplémentaire de ENJAYMO (sutimlimab) dans cette population n'est pas démontré.

De plus, faute de comparaison vs. les alternatives utilisées en pratique clinique, notamment le rituximab, l'impact supplémentaire de ENJAYMO (sutimlimab) vs. ces médicaments n'est pas démontré.

¹¹ EMA.RCP ENJAYMO

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ENJAYMO (sutimlimab) est une option thérapeutique dans le traitement de l'anémie hémolytique chez les patients adultes atteints de la MAF et ayant un taux Hb \leq 10 g/dl. Il s'agit du médicament ayant actuellement le plus haut niveau de preuve dans la prise en charge de l'anémie liée à une MAF en l'absence d'usage validé par une AMM pour l'ensemble des médicaments actuellement utilisés dans cette indication.

ENJAYMO (sutimlimab) a démontré son efficacité sur l'amélioration de l'anémie et de la fatigue, mais pas sur les manifestations vasculaires.

En l'absence de données cliniques comparatives, directes ou indirectes, sa place vis-à-vis des alternatives thérapeutiques disponibles (en particulier le rituximab seul ou en association) ne peut être précisée. L'usage concomitant avec l'un des traitements ciblés de la MAF, en particulier avec le rituximab, n'a pas été évalué au cours des études cliniques.

La Commission souligne que ENJAYMO (sutimlimab) est un traitement suspensif qui n'a pas vocation à entraîner de rémission durable eu égard à son mécanisme d'action. Conformément à son RCP, ENJAYMO (sutimlimab) est destiné à une utilisation continue en tant que traitement chronique, sauf si son arrêt s'avère cliniquement indiqué. Une utilisation ponctuelle lors de poussées aiguës, notamment dans des situations d'urgence, n'est à ce jour pas validée faute d'étude clinique conduite dans ce contexte.

Par rapport au rituximab, son délai d'action est plus court, mais ses modalités d'administration plus contraignantes (administration toutes les deux semaines vs. deux à quatre injections tous les 6 mois pour le rituximab).

Faute de donnée clinique, ENJAYMO (sutimlimab) n'a pas de place dans le traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la MAF dont le taux d'hémoglobine est $>$ 10 g/dl.

Dans la mesure où ENJAYMO (sutimlimab) est un inhibiteur de la protéine C1 du complément, les patients traités peuvent présenter une sensibilité accrue aux infections graves, en particulier les infections causées par des bactéries encapsulées. La Commission rappelle que les patients doivent être vaccinés contre les bactéries encapsulées avant le début du traitement, conformément au RCP en vigueur et aux recommandations vaccinales en vigueur.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du sutimlimab pendant la grossesse. Le sutimlimab ne doit être administré pendant la grossesse que s'il est clairement indiqué (cf. RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), **les CCP sont les traitements hors-AMM ayant le meilleur niveau de preuve parmi les options actuellement disponibles toutes utilisées hors-AMM - cités dans le paragraphe 2.2 - à savoir : rituximab en monothérapie ou en association à la fludarabine ou à la bendamustine.**

5.3 Service Médical Rendu

- La MAF est une forme d'anémie hémolytique auto-immune chronique et rare dont les signes cliniques (acrocyanose au froid et/ou l'anémie hémolytique) peuvent altérer la qualité de vie mais ne mettent que rarement en jeu le pronostic vital. Le pronostic à long terme est le plus souvent favorable, mais il peut être conditionné par le type et l'évolutivité de l'hémopathie lymphoïde sous-jacente dans les formes secondaires à une hémopathie lymphoïde dument caractérisée mais également par la sévérité et la fréquence des poussées d'hémolyse
- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important dans l'indication de l'AMM uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl,
 - non établi dans les autres situations cliniques de l'indication de l'AMM, à savoir chez les patients ayant un taux d'Hb > 10 g/dl, faute de données cliniques dans cette population.
- Il s'agit d'une option de traitement dans l'indication de l'AMM uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl. Faute de donnée, ENJAYMO (sutimlimab) n'a pas sa place dans la prise en charge des patients ayant un taux d'Hb > 10 g/dl.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie pouvant altérer la qualité de vie mais ne mettant que rarement en jeu le pronostic vital et dont le pronostic à long terme est le plus souvent favorable ;
- de la faible prévalence de la maladie ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles utilisées hors AMM ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré vs. placebo sur la morbidité en termes d'augmentation du taux d'Hb et de diminution des symptômes de fatigue, mais sans impact démontré sur le recours aux transfusions ni sur les troubles vasomoteurs des extrémités alors qu'ils font partie des symptômes dominants,
 - de l'absence d'éléments permettant d'étayer une amélioration du parcours de soins ou de vie. A noter que s'agissant d'un traitement chronique, le traitement par sutimlimab pourrait s'avérer contraignant au long cours, le schéma d'administration étant d'une perfusion IV d'1 à 2 heures tous les 15 jours (avec nécessité d'une surveillance du patient pendant l'heure suivante) qui doit être réalisée par un professionnel de santé et à l'hôpital les 3 premiers mois,

ENJAYMO (sutimlimab) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ENJAYMO (sutimlimab), est :

- **important dans l'indication « traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF) uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb ≤ 10 g/dl »,**
- **insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations cliniques de l'indication de l'AMM (patients avec un taux d'Hb > 10 g/dl).**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de ENJAYMO (sutimlimab), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à

l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF), uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb \leq 10 g/dl » et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations cliniques de l'indication de l'AMM (patients avec un taux d'Hb $>$ 10 g/dl).

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Chez les patients adultes ayant un taux d'Hb \leq 10 g/dl

Compte-tenu :

- de la démonstration - après 26 semaines de traitement dans l'étude de phase III CADENZA - de supériorité du sutimlimab par rapport au placebo, chez des patients présentant une anémie hémolytique symptomatique (hémoglobine \leq 10 g/dl) sans antécédents récents de transfusion, en matière de pourcentage de patients répondeurs (critère de jugement principal défini par une augmentation de 1,5 g/dl de l'Hb, sans transfusion et sans traitement interdit), d'augmentation du taux d'hémoglobine et d'amélioration de la fatigue (score FACIT-Fatigue) ;
- des résultats de l'étude non comparative (CARDINAL) en ouvert, conduite chez des patients avec antécédents récents de transfusion (médiane de 2 dans les 12 derniers mois), qui suggèrent également une amélioration des taux d'hémoglobine sous sutimlimab ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles toutes utilisées hors AMM ;

mais prenant également en compte :

- le caractère non comparatif de l'étude CARDINAL qui a inclus des patients plus sévères (patients avec antécédents récents de transfusions) que ceux inclus dans l'étude CADENZA et donc plus représentatifs de la population susceptible de relever de ce traitement en pratique courante ;
- l'absence de comparaison, directe ou indirecte, vs. les traitements de fond actuellement utilisés en pratique et recommandés dans le PNDS, en particulier le rituximab en monothérapie ou en association, ce qui ne permet pas de positionner ce traitement dans la stratégie thérapeutique actuelle ;
- l'absence de démonstration robuste d'un moindre recours aux transfusions grâce au sutimlimab chez les patients avec antécédents de transfusion ;
- les incertitudes quant à la quantité d'effet du sutimlimab notamment en raison des faibles nombres de patients inclus dans les études, de la courte durée des études dans un contexte où la MAF est une maladie chronique et d'évolution saisonnière avec des poussées essentiellement hivernales, et de la proportion de patients ayant reçu un traitement non autorisé (dont fer et EPO) ayant pu contribuer à l'efficacité observée (proportion plus élevée dans le groupe sutimlimab que dans le groupe placebo dans l'étude CADENZA) ;

- la démonstration d'une amélioration des symptômes uniquement en matière de fatigue vs. placebo, sans démonstration sur les autres symptômes pouvant être associés à l'anémie (notamment l'essoufflement et les palpitations) ;
- l'absence de bénéfice attendu, au regard du mécanisme d'action du sutimlimab, sur les manifestations vasomoteurs des extrémités – parmi les symptômes dominants dans la MAF et pouvant être très invalidants pour les patients ;

la Commission considère que ENJAYMO (sutimlimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'anémie hémolytique des patients adultes atteints de la maladie des agglutinines froides (MAF) uniquement chez les patients ayant un taux d'Hb \leq 10 g/dl.

5.4.2 Autres situations de l'indication de l'AMM (patients adultes avec un taux d'Hb > 10 g/dl)

Sans objet.

5.5 Population cible

La prévalence de la MAF est estimée entre 1 et 9 cas par million d'habitants⁴. D'après les données de l'INSEE, au 1er janvier 2023, on comptait 54 millions d'adultes (>18 ans) en France¹². Ainsi, on peut estimer entre 54 et 486 le nombre de patients atteints d'une MAF en France.

Selon le PNDS de 2017, 50 % des patients atteints d'une MAF ont une anémie hémolytique dite minime (Hb \geq 10 g/dl) voire parfois absente (hémolyse compensée), pour laquelle aucun traitement n'est nécessaire en dehors des mesures de protection vis-à-vis du froid et une substitution en folates¹. Ainsi, 27 à 243 des patients atteints d'une MAF souffrent d'une forme hémolytique dite plus sévère (Hb < 10 g/dl).

La population cible est estimée au maximum à 250 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹² INSEE. Bilan démographique 2022- pyramides des âges au 1^{er} janvier 2023. Disponible via le lien : [Pyramides des âges – Bilan démographique 2022 | Insee](#)

6. Annexes

6.1 Score FACIT-fatigue

FACIT Fatigue Scale (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
III7	I feel fatigued	0	1	2	3	4
III12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
An1	I feel listless ("washed out")	0	1	2	3	4
An2	I feel tired.....	0	1	2	3	4
An3	I have trouble <u>starting</u> things because I am tired.....	0	1	2	3	4
An4	I have trouble <u>finishing</u> things because I am tired	0	1	2	3	4
An5	I have energy	0	1	2	3	4
An7	I am able to do my usual activities.....	0	1	2	3	4
An8	I need to sleep during the day	0	1	2	3	4
An12	I am too tired to eat.....	0	1	2	3	4
An14	I need help doing my usual activities	0	1	2	3	4
An15	I am frustrated by being too tired to do the things I want to do	0	1	2	3	4
An16	I have to limit my social activity because I am tired.....	0	1	2	3	4