

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enjaymo 50 mg/mL (soluzione per) infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 50 mg di sutimlimab*.

Un flaconcino contiene 100 mg di sutimlimab in 22 mL

* Sutimlimab è un anticorpo monoclonale (mAb) del tipo immunoglobulina G4 (IgG4) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione per infusione contiene 3,5 mg di sodio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione (infusione)

Soluzione opalescente, da incolore a leggermente gialla, essenzialmente priva di particelle visibili, con un pH di circa 6,1 e osmolalità di 268–312 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enjaymo è indicato per il trattamento dell'anemia emolitica in pazienti adulti con malattia da agglutinine fredde (CAD).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Enjaymo deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con disturbi ematologici.

Posologia

I pazienti devono essere vaccinati in base alle raccomandazioni locali più recenti per i pazienti con deficit persistenti del complemento (vedere paragrafo 4.4).

La dose raccomandata si basa sul peso corporeo. Per i pazienti di peso compreso tra 39 kg e meno di 75 kg, la dose raccomandata è di 6 500 mg e per i pazienti di peso pari o superiore a 75 kg, la dose raccomandata è di 7 500 mg. Enjaymo deve essere somministrato per via endovenosa una volta alla settimana per le prime due settimane e, successivamente, ogni due settimane. Enjaymo deve essere somministrato nel giorno del regime posologico raccomandato o entro due giorni da questo giorno (vedere paragrafo 4.4). Enjaymo è destinato all'uso continuativo come terapia cronica, a meno che l'interruzione di Enjaymo sia clinicamente indicata.

Dose saltata

Se viene saltata una dose, la dose saltata deve essere somministrata il prima possibile. Se il tempo trascorso dall'ultima dose supera i 17 giorni, la terapia deve essere riavviata con somministrazioni settimanali per le prime due settimane, seguite successivamente da somministrazioni ogni due settimane.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con CAD di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Non sono richiesti aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Danno renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

Non è riportato alcun uso rilevante di Enjaymo nei bambini di età <18 anni nel trattamento della CAD.

Modo di somministrazione

Enjaymo è utilizzabile solo per infusione endovenosa. Non somministrare come push o bolo endovenoso. Per istruzioni sulla preparazione e la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Dopo la preparazione, la soluzione per infusione di Enjaymo deve essere somministrata per via endovenosa alla velocità di infusione indicata nella Tabella 1.

Tabella 1 - Tabella di riferimento per l'infusione

Intervallo di peso corporeo	Dose (mg)	Numero di flaconcini necessari	Volume (mL)	Velocità massima di infusione
Da ≥ 39 kg a < 75 kg	6 500	6	130	130 mL/ora
≥ 75 kg	7 500	7	150	150 mL/ora

I pazienti con malattia cardiopolmonare possono ricevere l'infusione nell'arco di 120 minuti.

Se si verifica una reazione avversa durante la somministrazione di Enjaymo, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico. Se si verificano reazioni da ipersensibilità, interrompere Enjaymo e iniziare il trattamento appropriato. Monitorare il paziente per almeno due ore dopo il completamento dell'infusione iniziale per rilevare segni o sintomi di una reazione da ipersensibilità o all'infusione. Monitorare il paziente per un'ora dopo il completamento delle infusioni successive per rilevare segni o sintomi di una reazione all'infusione.

Infusione domiciliare

Le infusioni a casa devono essere eseguite da un operatore sanitario.

La decisione di prendere in considerazione l'infusione domiciliare deve basarsi sulle caratteristiche cliniche specifiche del paziente e sulle esigenze individuali del paziente. La transizione dell'infusione da una struttura clinica alla somministrazione a casa richiede la necessità di garantire che ci siano le infrastrutture e le risorse adeguate e in linea con le indicazioni del medico curante. L'infusione di Enjaymo a casa può essere presa in considerazione per i pazienti che hanno tollerato bene l'infusione in una struttura clinica e che non hanno manifestato reazioni correlate a infusione. Quando si valuta l'idoneità del paziente a ricevere l'infusione a casa, occorre prendere in considerazione le sue comorbilità di base e la sua capacità di aderire ai requisiti delle infusioni a casa. Inoltre, devono essere presi in considerazione i seguenti criteri:

- Il paziente non deve avere alcuna patologia concomitante in corso che, in base al giudizio del medico, possa esporre il paziente a un rischio maggiore quando riceve l'infusione in un contesto domestico piuttosto che in un contesto clinico. Prima dell'inizio dell'infusione domiciliare deve essere completata una valutazione completa per garantire che il paziente sia clinicamente stabile.
- Il paziente deve aver ricevuto con successo l'infusione di Enjaymo in un contesto clinico (ospedale o ambulatoriale) per almeno tre mesi sotto la supervisione di un medico o di un operatore sanitario esperto nella gestione dei pazienti con CAD.
- Il paziente deve mostrare disponibilità e avere capacità di rispettare le procedure di infusione domiciliare e le raccomandazioni date dal medico curante o dall'operatore sanitario.
- L'operatore sanitario che somministra l'infusione domiciliare deve essere disponibile in ogni momento durante l'infusione domiciliare e per almeno 1 ora dopo l'infusione.

Se il paziente manifesta reazioni indesiderate durante l'infusione domiciliare, il processo di infusione deve essere interrotto immediatamente, deve essere avviato un trattamento medico appropriato (vedere paragrafo 4.4) e il medico curante deve essere informato. In tali casi, il medico curante deve decidere se le infusioni successive devono avvenire e, in tal caso, se le infusioni devono essere somministrate in ospedale o in un contesto di assistenza ambulatoriale supervisionata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni

Enjaymo agisce sulla via classica del complemento (CP) legandosi specificamente al componente proteico 1 del complemento, sottocomponente s (C1s), impedendo il clivaggio della proteina del complemento C4. Sebbene la via della lectina e le vie alternative rimangano inalterate, i pazienti possono presentare una maggiore suscettibilità a infezioni gravi, in particolare infezioni causate da batteri capsulati come *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*. I pazienti devono essere vaccinati contro i batteri capsulati prima dell'inizio del trattamento con Enjaymo; vedere "Vaccinazioni" di seguito.

Negli studi clinici sulla CAD, tra i pazienti sottoposti al trattamento con Enjaymo sono state segnalate infezioni gravi, compresa la sepsi (vedere paragrafo 4.8). Enjaymo non deve essere iniziato nei pazienti con infezioni gravi in fase attiva. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi precoci di infezioni e deve essere loro indicato di richiedere assistenza medica immediata qualora tali sintomi dovessero verificarsi.

I pazienti con epatite virale e HIV sono stati esclusi dagli studi clinici. Prima e durante il trattamento, i pazienti devono informare il proprio medico se hanno ricevuto una diagnosi di epatite B, epatite C o infezione da HIV. Prestare attenzione nel trattamento di pazienti con anamnesi di epatite B, epatite C o infezione da HIV.

Vaccinazioni

Vaccinare i pazienti in base alle raccomandazioni locali più recenti per i pazienti con deficit persistenti del complemento, compresi vaccini meningococcici e streptococcici. Rivaccinare i pazienti in conformità alle raccomandazioni locali.

Immunizzare i pazienti che non presentano un'anamnesi di vaccinazione contro i batteri capsulati almeno 2 settimane prima di ricevere la prima dose di Enjaymo. Se la terapia urgente con Enjaymo è indicata in un paziente non vaccinato, somministrare il/i vaccino/i il prima possibile. I benefici e i rischi della profilassi antibiotica per la prevenzione delle infezioni nei pazienti trattati con Enjaymo non sono stati stabiliti.

Reazioni da ipersensibilità

Come con altri prodotti proteici, la somministrazione di Enjaymo può causare reazioni da ipersensibilità, compresa l'anafilassi. Negli studi clinici, non sono state osservate reazioni da ipersensibilità serie con Enjaymo. Se si verificano reazioni da ipersensibilità, interrompere Enjaymo e iniziare il trattamento appropriato.

Reazioni correlate all'infusione

La somministrazione di Enjaymo può causare reazioni correlate all'infusione durante l'infusione o immediatamente dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per eventuali reazioni correlate all'infusione, l'infusione deve essere interrotta se si verifica una reazione e deve essere iniziato il trattamento appropriato.

Lupus eritematoso sistemico (LES)

I soggetti con deficit ereditario del complemento classico sono a maggior rischio di sviluppare il LES. I pazienti con LES sono stati esclusi dagli studi clinici con Enjaymo. I pazienti trattati con Enjaymo devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di LES e valutati in modo appropriato. Utilizzare Enjaymo con cautela nei pazienti con LES o in quelli che sviluppano segni e sintomi di LES.

Monitoraggio delle manifestazioni di CAD dopo l'interruzione di Enjaymo

Gli effetti sull'emolisi diminuiscono dopo la fine del trattamento. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi in caso di interruzione del trattamento.

Sodio

Questo medicinale contiene 3,5 mg per mL o 77 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 3,85% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Trattandosi di una proteina umana ricombinante, Enjaymo è un candidato improbabile per le interazioni farmacologiche mediate dal citocromo P450. L'interazione di sutimlimab con i substrati dei CYP non è stata studiata. Tuttavia, sutimlimab riduce i livelli di citochine proinfiammatorie nei pazienti, come IL-6 che è nota per sopprimere l'espressione di specifici enzimi epatici CYP450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4). Pertanto, si deve usare cautela quando si inizia o si interrompe il trattamento con sutimlimab in pazienti che ricevono anche substrati del CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o 2C19, in particolare quelli con un indice terapeutico ristretto (come warfarin, carbamazepina, fenitoina e teofillina), e le dosi devono essere aggiustate se necessario.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso di sutimlimab nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). È noto che gli anticorpi IgG umani attraversano la barriera placentare; pertanto, sutimlimab può essere trasmesso dalla madre al feto in via di sviluppo.

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di sutimlimab durante la gravidanza. Sutimlimab deve essere somministrato durante la gravidanza solo se chiaramente indicato.

Allattamento

È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno nei primi giorni dopo la nascita, passando a basse concentrazioni poco dopo; di conseguenza, il rischio per il neonato allattato al seno non può essere escluso durante questo breve periodo. Non è noto se sutimlimab o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Si deve decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere/astenersi dalla terapia con sutimlimab, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento con latte materno per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Gli effetti di sutimlimab sulla fertilità maschile e femminile non sono stati studiati negli animali. Negli studi a dosi ripetute con sutimlimab a esposizioni fino a circa 5 volte la dose umana raccomandata, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi nelle scimmie cynomolgus.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enjaymo non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più frequentemente con Enjaymo negli studi clinici CADENZA e CARDINAL sono state cefalea, ipertensione, infezione delle vie urinarie, infezione delle alte vie respiratorie, nasofaringite, nausea, dolore addominale, reazioni correlate all'infusione e cianosi (segnalata come acrocianosi).

Tabella delle reazioni avverse

La valutazione della sicurezza di Enjaymo nei pazienti con CAD si è basata principalmente sui dati da 66 pazienti che hanno partecipato allo studio di fase 3, randomizzato, controllato con placebo (CADENZA) e allo studio in aperto a braccio singolo (CARDINAL).

Nella tabella 2 sono elencate le reazioni avverse osservate negli studi CADENZA e CARDINAL presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di serietà decrescente.

Tabella 2 - Elenco delle reazioni avverse negli studi CADENZA e CARDINAL

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie Cistite Infezioni delle alte vie respiratorie ^a Rinofaringite ^b Gastroenterite Rinite	Infezioni delle basse vie respiratorie ^c Urosepsi Infezione delle vie urinarie da Escherichia Infezione batterica delle vie urinarie Cistite batterica Herpes orale Viremia da Herpes simplex Fuoco di Sant'Antonio (Herpes zoster) Herpes simplex
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia ^f Sensazione di freddo ^f Reazioni correlate all'infusione ^f
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Aura ^f Capogiro ^{f*}
Patologie vascolari	Ipertensione ^d Cianosi (segnalata come acrocianosi) Fenomeno di Raynaud	Ipotensione ^{f*} Cardiomiopatia da stress ^f
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale ^e Nausea	Diarrea ^f Dispepsia ^f Ulcera da afta ^f
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Fastidio al torace ^f
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito ^{f*}

^a**Infezione delle alte vie respiratorie:** infezione delle alte vie respiratorie, bronchite, infezione virale delle alte vie respiratorie

^b**Rinofaringite:** rinofaringite, faringite

^c**Infezione delle basse vie respiratorie:** polmonite da klebsiella, polmonite da COVID-19, infezione delle basse vie respiratorie, infezione virale delle vie respiratorie, infezione delle vie respiratorie, polmonite

^d**Ipertensione:** ipertensione, pressione arteriosa aumentata, ipertensione essenziale, crisi ipertensiva, ipertensione da camice bianco

^e**Dolore addominale:** dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, dolorabilità addominale

^f**Reazione correlata all'infusione:** tutte si sono verificate entro 24 ore dall'inizio dell'infusione di Enjaymo. *Gli eventi suggestivi di reazioni di ipersensibilità sono inclusi nella tabella.

Infezioni gravi

Tra i 66 pazienti che hanno partecipato agli studi CADENZA e CARDINAL, sono state segnalate infezioni gravi in 10 pazienti (15,2%). Le infezioni gravi elencate nella tabella delle Reazioni avverse da farmaco (ADR) includono infezione delle vie respiratorie [polmonite da Klebsiella (n=1), infezione delle vie respiratorie (n=1), polmonite da COVID-19 (n=1)], infezione delle vie urinarie [urosepsi (n=1), infezione delle vie urinarie (n=1), infezione batterica delle vie urinarie (n=1)], fuoco di Sant'Antonio (Herpes zoster) (n = 1). Sutimlimab è stato interrotto in un paziente a causa di una grave infezione di polmonite da Klebsiella con esito fatale. Non sono stati segnalati altri eventi fatali di infezioni. Vedere paragrafo 4.4 per informazioni sulle raccomandazioni vaccinali per le infezioni gravi e per il monitoraggio dei segni e sintomi precoci di infezioni.

Immunogenicità

L'immunogenicità di sutimlimab è stata valutata in pazienti con CAD negli studi CARDINAL e CADENZA al basale, durante il periodo di trattamento e a fine trattamento (Settimana 26). Due dei 24 pazienti (8,3%) arruolati nello studio CARDINAL che hanno ricevuto almeno una dose di sutimlimab hanno sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) emergenti dal trattamento. Nello studio CADENZA, 6 pazienti su 42 trattati con sutimlimab (14,3%) hanno sviluppato ADA emergenti dal trattamento. Questi ADA erano di natura transitoria con titolo basso e non erano associati a variazioni nel profilo farmacocinetico, nella risposta clinica o negli eventi avversi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, si raccomanda l'interruzione immediata dell'infusione e un attento monitoraggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA55

Meccanismo d'azione

Sutimlimab è un anticorpo monoclonale (mAb) del tipo IgG della sottoclasse 4 (IgG4) che inibisce la via classica (CP) e si lega specificamente al componente proteico 1 del complemento, sottocomponente s (C1s), una serina proteasi che scinde C4. Le attività della via della lectina e delle vie alternative del complemento non sono inibite da sutimlimab. L'inibizione della via classica del complemento a livello di C1s previene il deposito di opsonine del complemento sulla superficie dei globuli rossi, con conseguente inibizione dell'emolisi nei pazienti con CAD, previene la generazione di anafilatossine proinfiammatorie C3a e C5a e del complesso terminale del complemento a valle C5b-9.

Efficacia e sicurezza clinica

Dopo la prima infusione di Enjaymo è stata osservata un'inibizione superiore al 90% della CP e i livelli di C4 sono tornati a livelli normali (0,2 g/l) nei pazienti con CAD entro una settimana dopo la prima dose di Enjaymo.

La sicurezza e l'efficacia di Enjaymo in pazienti con malattia da agglutinine fredde (CAD) sono state valutate in uno studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CADENZA) in 42 pazienti (n = 22 trattati con Enjaymo e n = 20 trattati con placebo) e in uno studio di fase 3, in aperto, a braccio singolo (CARDINAL) in 24 pazienti per una durata di 26 settimane. Dopo il completamento dei periodi di trattamento di sei mesi (Parte A), i pazienti in entrambi gli studi hanno continuato a ricevere Enjaymo in una fase di estensione a lungo termine per la valutazione della sicurezza e durata della risposta (Parte B) per altri 12 mesi (CADENZA) e 24 mesi (CARDINAL) dopo l'ultimo paziente della Parte A. Entrambi gli studi prevedevano un follow-up di 9 settimane dopo l'ultima dose di Enjaymo. I principali criteri di eleggibilità erano un livello di emoglobina (Hgb) al basale ≤ 10 g/dL ed emolisi attiva con un livello di bilirubina superiore all'intervallo di riferimento normale. I pazienti con sindrome da agglutinine fredde (CAS) sono stati esclusi. I pazienti nello studio CADENZA non presentavano un'anamnesi di trasfusione negli ultimi 6 mesi o più di una trasfusione di sangue nei 12 mesi precedenti l'arruolamento nello studio, mentre i pazienti arruolati nello studio CARDINAL presentavano un'anamnesi di almeno una trasfusione di sangue documentata nei 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. Ai pazienti sono stati somministrati 6 500 mg per un peso corporeo di $39 < 75$ kg o 7 500 mg di Enjaymo per un peso corporeo di ≥ 75 kg per via endovenosa nell'arco di circa 60 minuti il Giorno 0, il Giorno 7 e, successivamente, ogni 14 giorni. Le principali caratteristiche basali della popolazione dello studio sono riassunte nella Tabella 3 di seguito.

Tabella 3 - Caratteristiche basali dei pazienti inclusi negli studi clinici

Parametro	Statistica	CADENZA		CARDINAL
		Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Enjaymo N = 24
Età	Media Min, Max	68,2 51, 83	65,3 46, 88	71,3 55, 85
Sesso	n (%)			
Maschile		4 (20,0)	5 (22,7)	9 (37,5)
Femminile		16 (80,0)	17 (77,3)	15 (62,5)
Peso corporeo	Media, kg Min, Max	64,9 48, 95	66,8 39, 100	67,8 40, 112
Emoglobina	Media, g/dL	9,33	9,15	8,59
Bilirubina (totale)*	$\mu\text{mol/L}$	35,77 (1,75 X ULN)	41,17 (2 X ULN)	53,26 (2,6 X ULN [†])
Anamnesi di trasfusione	Numero medio di trasfusioni (intervallo)			
Entro gli ultimi 6 mesi		0	0	3,2 (1, 19)
Entro gli ultimi 12 mesi		0	0,14 (0, 1)	4,8 (1, 23)
Scala FACIT [†] - Stanchezza	Media	32,99	31,67	32,5

*N = 21 in CARDINAL; Placebo N = 18 ed Enjaymo N = 20 in CADENZA, per i dati sulla bilirubina esclusi i pazienti con risultato positivo o assente del test per la sindrome di Gilbert.

†ULN: limite superiore della norma [upper limit of normal], FACIT: Valutazione funzionale della terapia per malattie croniche [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy] (il punteggio FACIT-Stanchezza viene misurato su una scala da 0 [stanchezza peggiore] a 52 [assenza di stanchezza])

Studio CADENZA

Quarantadue pazienti sono stati randomizzati a ricevere Enjaymo (n = 22); o placebo (n = 20) fino alla Settimana 25.

L'efficacia si basava sulla percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri dell'endpoint primario: un aumento rispetto al basale del livello di Hgb $\geq 1,5$ g/dL al tempo di valutazione del trattamento (valore medio delle Settimane 23, 25 e 26), nessuna trasfusione di sangue dalla Settimana 5 alla Settimana 26 e nessun trattamento per CAD oltre a quanto consentito dal protocollo dalla Settimana 5 alla Settimana 26. Un paziente riceveva una trasfusione di sangue se risultava soddisfatta la seguente soglia di emoglobina: Hgb < 7 g/dL o per un livello di Hgb < 9 g/dL con sintomi. Le terapie proibite includevano rituximab in monoterapia o in combinazione con agenti citotossici.

L'efficacia è stata ulteriormente valutata mediante i seguenti due endpoint secondari principali: in base all'effetto di Enjaymo sulla variazione media rispetto al basale nei livelli di Hgb e nel punteggio FACIT-Stanchezza per valutare la variazione nella qualità della vita. Ulteriori endpoint secondari erano: misurazioni di laboratorio dell'emolisi, compresa la variazione media rispetto al basale nei livelli di bilirubina totale. I dati di supporto sull'efficacia raccolti includevano il ricorso a trasfusioni dopo cinque settimane di trattamento.

I risultati di efficacia sono descritti nelle Tabelle 4 e 5 di seguito.

Tabella 4 - Risultati di efficacia in pazienti con CAD nello studio CADENZA – Parte A

Parametro	Statistica	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Effetto del trattamento
Responder^a	% (IC al 95%)	3 (15,0) (3,2, 37,9)	16 (72,7) (49,8, 89,3)	
	Rapporto di probabilità (IC al 95%)			15,94 (2,88, 88,04)
	Valore p			<0,001
Emoglobina	Variazione media rispetto al basale (media degli LS [†]), g/dL	0,09	2,66	2,56
	IC al 95% della media degli LS	(-0,5, 0,68)	(2,09, 3,22)	(1,75, 3,38)
	Valore p			<0,001
Numero medio di trasfusioni (dalla Settimana 5 alla Settimana 26)	n (DS)	0,5 (1,1)	0,05 (0,2)	NC
Scala FACIT[†]-Stanchezza	Media	33,66	43,15	
	Variazione media rispetto al basale (media degli LS [†])	1,91	10,83	8,93
	IC al 95% della media degli LS	(-1,65, 5,46)	(7,45, 14,22)	(4, 13,85)

Parametro	Statistica	Placebo N = 20	Enjaymo N = 22	Effetto del trattamento
	Valore p			<0,001
Bilirubina totale*	Media, $\mu\text{mol/L}$	33,95	12,12	
	Variazione media rispetto al basale	-1,83	-22,13	NC
	Numero di pazienti normalizzati (%)	4 (22,2%)	15 (88,2)	

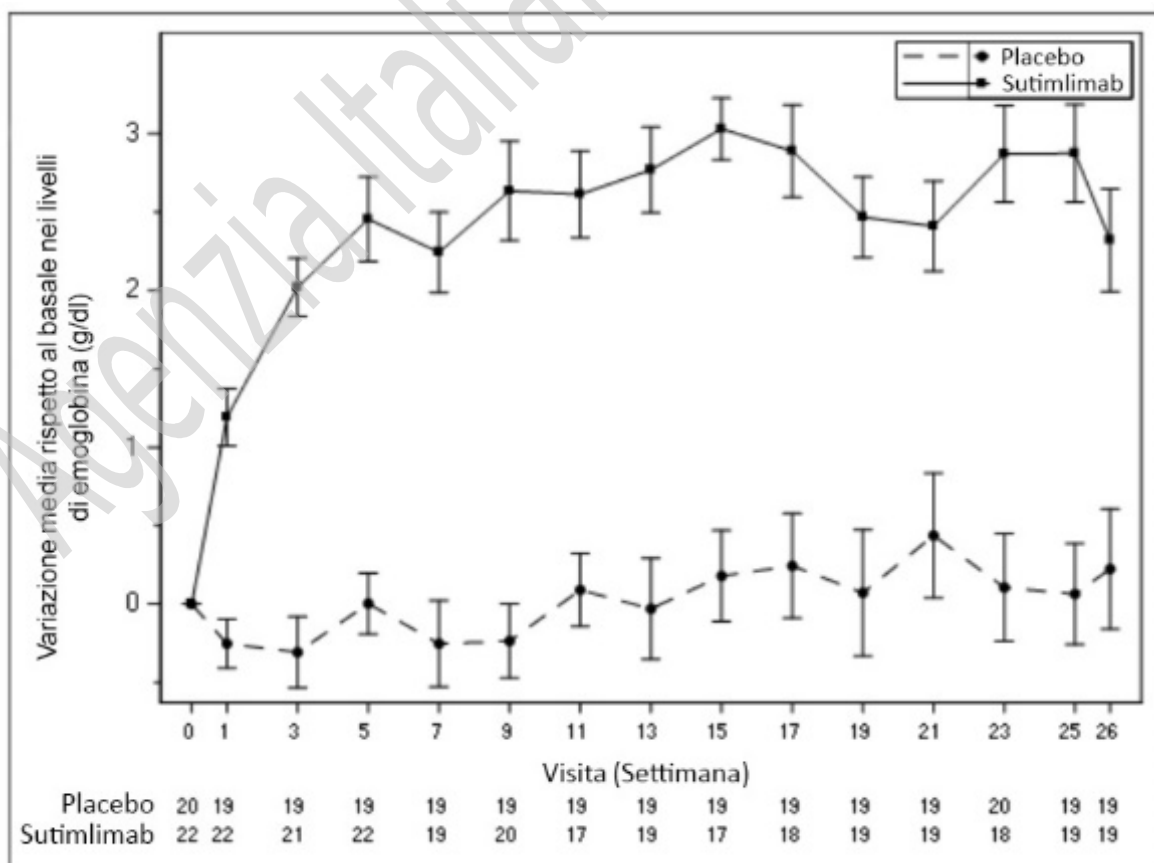
*Un responder era definito come un paziente con un aumento rispetto al basale del livello di Hgb $\geq 1,5$ g/dL al tempo di valutazione del trattamento (valore medio delle Settimane 23, 25 e 26), nessuna trasfusione di sangue dalla Settimana 5 alla Settimana 26 e nessun trattamento per CAD oltre a quanto consentito dal protocollo dalla Settimana 5 alla Settimana 26.

*N = 18 per il placebo e N = 17 per Enjaymo, per i dati sulla bilirubina esclusi i pazienti con risultato positivo o non disponibile del test per la sindrome di Gilbert

†LS: minimi quadrati, FACIT: Valutazione funzionale della terapia per malattie croniche, NC = non calcolato

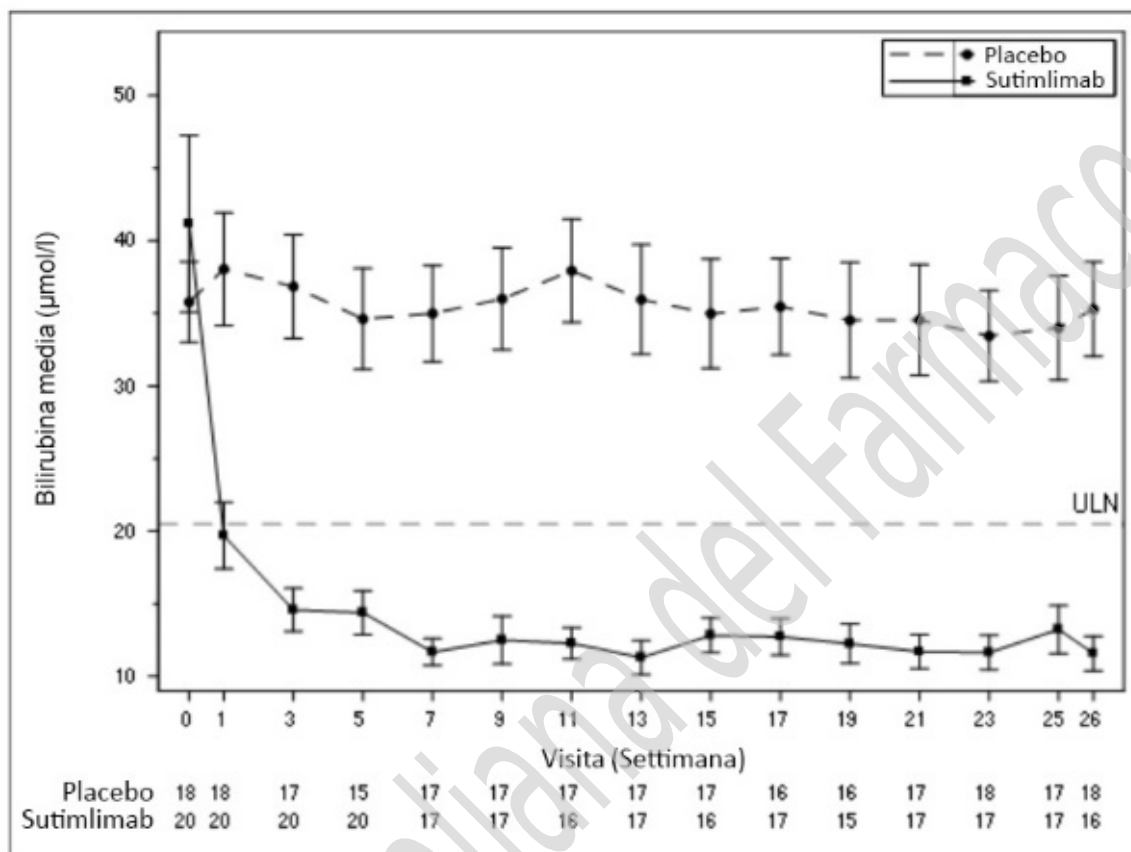
La variazione media rispetto al basale nei livelli di emoglobina (Hgb) è mostrata nella Figura 1 di seguito.

Figura 1 Studio CADENZA Parte A: grafico della variazione media rispetto al basale nei livelli di emoglobina (g/dL) (+/- SE) per visita



I livelli medi di bilirubina per visita sono mostrati nella Figura 2 di seguito.

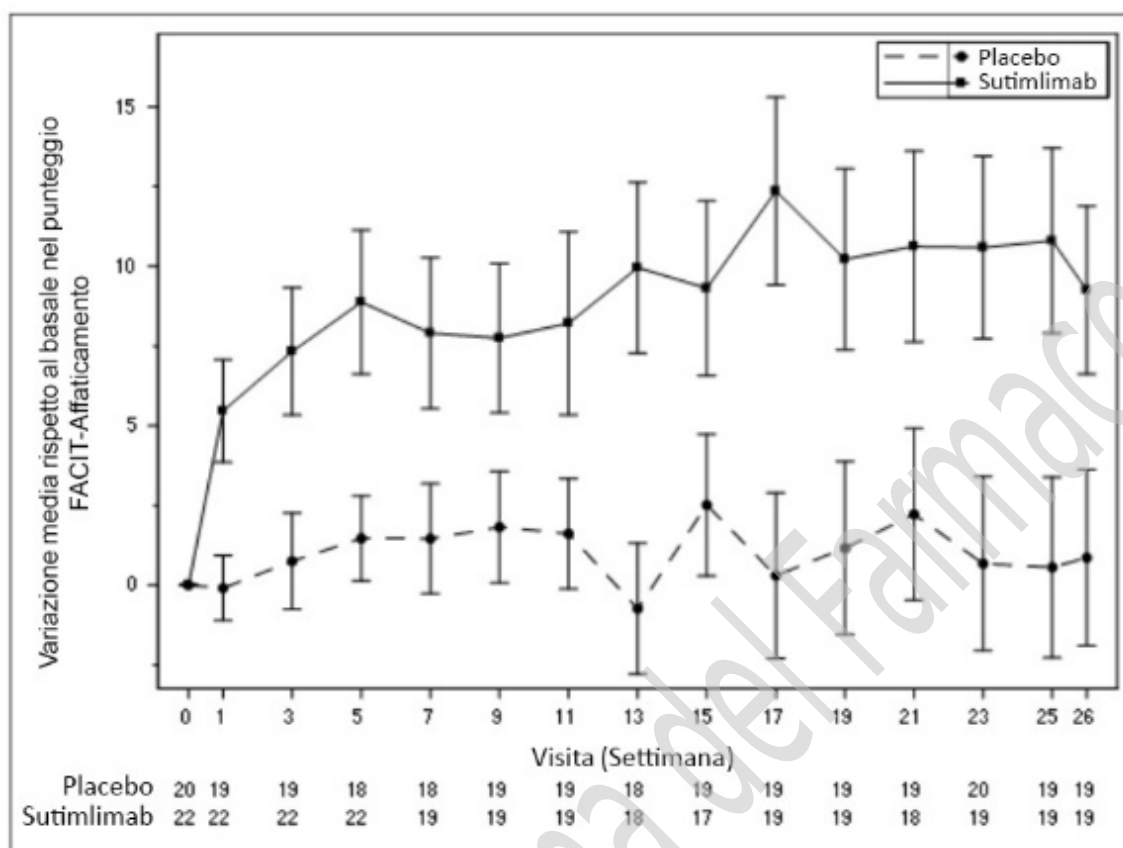
Figura 2 - Studio CADENZA Parte A: grafico dei livelli medi di bilirubina ($\mu\text{mol/L}$) (+/- SE) per visita (esclusi i soggetti con risultati positivi o sconosciuti del test per la sindrome di Gilbert)



Qualità della vita correlata alla salute

Nella Parte A, gli aumenti dei punteggi medi della scala FACIT-Stanchezza sono presentati nella Figura 3 di seguito.

Figura 3 – Studio CADENZA Parte A: grafico della variazione media del punteggio FACIT-Stanchezza (SE) per visita - Osservato - Serie di analisi completa



Nella Parte B, i livelli medi di emoglobina sono stati mantenuti >11 g/dL ed è stata osservata una prolungata normalizzazione dei livelli medi di bilirubina, ad indicare una prolungata diminuzione dell'emolisi. I miglioramenti nel punteggio FACIT-Fatica osservati nella Parte A sono stati mantenuti.

Dopo l'ultima dose di Enjaymo nello studio, sono stati osservati segni e sintomi di emolisi ricorrente. L'emoglobina media, nove settimane dopo l'ultima dose nella Parte B, è diminuita di 2,41 g/dL (deviazione standard DS: 2,21) e la bilirubina media è aumentata di 21,80 µmol/L (DS:18,14) rispetto agli ultimi valori disponibili durante il trattamento. Il punteggio medio FACIT-Fatigue è tornato a livelli prossimi al basale a 31,29, con una variazione media della DS rispetto al basale di -1,40 (11,48).

Studio CARDINAL

A ventiquattro pazienti è stato somministrato Enjaymo fino alla Settimana 25.

L'efficacia si basava sulla percentuale di pazienti che soddisfacevano i criteri dell'endpoint primario: un aumento rispetto al basale del livello di Hgb ≥ 2 g/dL o un livello di Hgb ≥ 12 g/dL al tempo di valutazione del trattamento (valore medio delle Settimane 23, 25 e 26), nessuna trasfusione di sangue dalla Settimana 5 alla Settimana 26 e nessun trattamento per CAD oltre a quanto consentito dal protocollo dalla Settimana 5 alla Settimana 26. Un paziente riceveva una trasfusione di sangue se risultava soddisfatta la seguente soglia di emoglobina: Hgb <7 g/dL o per un livello di Hgb <9 g/dL con sintomi. Le terapie proibite includevano rituximab in monoterapia o in combinazione con agenti citotossici.

L'efficacia è stata ulteriormente valutata mediante i seguenti endpoint secondari: in base all'effetto di Enjaymo sull'Hgb e alle misure di laboratorio dell'emolisi, compresa la variazione media rispetto al

basale nei livelli di bilirubina totale. La variazione della qualità della vita è stata valutata in base alla variazione media rispetto al basale del punteggio FACIT-Stanchezza come endpoint secondario. I dati di supporto sull'efficacia raccolti includevano il ricorso a trasfusioni dopo cinque settimane di trattamento.

La Tabella 5 presenta i risultati di efficacia nei pazienti con CAD nello studio CARDINAL.

Tabella 5 - Risultati di efficacia in pazienti con CAD nello studio CARDINAL – Parte A

Parametro	Statistica	ENJAYMO N = 24
Responder^a	n (%)	13 (54)
Emoglobina	Variatione media rispetto al basale (media degli LS [†]), g/dL IC al 95% della media degli LS	2,60 (0,74, 4,46)
Numero medio di trasfusioni (dalla Settimana 5 alla Settimana 26)	n	0,9
Bilirubina totale*	Media, µmol/l Variatione media rispetto al basale (media degli LS [†]) Numero di pazienti normalizzati (%)	15,48 (0,76 × ULN [†]) -38,18 13 (54,2)
Scala FACIT[†]-Stanchezza	Media Variatione media rispetto al basale (media degli LS [†]) IC al 95% della media degli LS	44,26 10,85 (8,0, 13,7)

^aUn responder era definito come un paziente con un aumento rispetto al basale del livello di Hgb ≥ 2 g/dL o un livello di Hgb ≥ 12 g/dL al tempo di valutazione del trattamento (valore medio delle Settimane 23, 25 e 26), nessuna trasfusione di sangue dalla Settimana 5 alla Settimana 26 e nessun trattamento per CAD oltre a quanto consentito dal protocollo dalla Settimana 5 alla Settimana 26.

*N = 21 per i dati sulla bilirubina esclusi i pazienti con sindrome di Gilbert

[†]LS: minimi quadrati [Least Square], ULN: limite superiore della norma, FACIT: Valutazione funzionale della terapia per malattie croniche

Nella Parte B, i livelli medi di emoglobina sono stati mantenuti >11 g/dL ed è stata osservata una prolungata normalizzazione dei livelli medi di bilirubina, ad indicare una prolungata diminuzione dell'emolisi.

Dopo l'ultima dose di Enjaymo nello studio, sono stati osservati segni e sintomi di emolisi ricorrente. L'emoglobina media, nove settimane dopo l'ultima dose nella Parte B, è diminuita di 2,28 g/dL (DS: 1,80) e la bilirubina media è aumentata di 24,27 µmol/L (DS:13,51) rispetto agli ultimi valori disponibili durante il trattamento. I punteggi medi di FACIT-Fatigue sono tornati verso il basale, con una variazione media della DS rispetto ai valori pre-trattamento basali di 1,05 (8,15).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Enjaymo relativi a tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della malattia da agglutinine fredde primaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Popolazione anziana

La maggior parte dei pazienti (43/66, 65%) inclusi negli studi clinici con Enjaymo per la CAD aveva un'età pari o superiore a 65 anni. L'esperienza clinica riportata non ha identificato alcuna differenza nelle risposte tra i pazienti di età superiore a 65 anni e i pazienti più giovani.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) di sutimlimab è stata caratterizzata in 24 pazienti (CARDINAL) e 42 pazienti (CADENZA), di cui 51 pazienti trattati con 6.500 mg e 15 pazienti con 7.500 mg secondo la posologia raccomandata. Le esposizioni totali allo stato stazionario del regime terapeutico proposto sono presentate nella Tabella 6.

Tabella 6 - Parametri medi (DS) di esposizione allo stato stazionario

CARDINAL e CADENZA	Dose (mg)	C _{min} (µg/mL)*	AUC _{ss} (µg·h/mL)*
Media (DS)	6 500 (n = 51)	1 397 (721)	697 449 (256.234)
	7 500 (n = 15)	1 107 (661)	576 017 (253.776)

* Abbreviazioni: AUC_{ss} = area sotto la curva tra 2 dosi consecutive dopo il raggiungimento dello stato stazionario; C_{min} = concentrazione di valle allo stato stazionario definita come 1 ora prima della somministrazione della dose successiva

Lo stato stazionario è stato raggiunto entro la settimana 7 dopo l'inizio del trattamento con sutimlimab, con un rapporto di accumulo inferiore a 2.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario nei compartimenti centrale e periferico era di circa 5,8 l nei pazienti con CAD.

Biotrasformazione

Sutimlimab è una proteina. È generalmente riconosciuto che gli anticorpi vengono metabolizzati mediante degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Eliminazione

L'emivita di sutimlimab dipende dalla concentrazione plasmatica. L'emivita di eliminazione terminale di sutimlimab allo stato stazionario in base alla clearance totale (clearance lineare e non lineare) è di 16 giorni.

Linearità/Non linearità

Dopo dosi singole, la clearance di sutimlimab mostrava una forte diminuzione iniziale a dosi inferiori a 30 mg/kg (~2 g), diventando dose-indipendente nell'intervallo compreso tra 60 e 100 mg/kg di sutimlimab.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di sutimlimab in base a sesso, età, compromissione epatica o compromissione renale. I livelli di esposizione (C_{max}, C_{min} e AUC) allo stato stazionario sono stati stimati in base alle dosi di 6 500 mg (<75 kg) e 7 500 mg (≥75 kg) somministrate nei Giorni 0, 7 e successivamente ogni 14 giorni. L'analisi farmacocinetica di popolazione mostrava parametri di esposizione simili tra i sessi con 101 partecipanti di sesso maschile e 95 partecipanti di sesso femminile.

L'analisi farmacocinetica di popolazione mostrava parametri di esposizione simili in relazione alla razza del partecipante (94 bianchi, 10 neri, 42 asiatici).

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che il peso corporeo e l'etnia (giapponese rispetto a non giapponese) influenzavano la farmacocinetica di sutimlimab. È stata osservata un'esposizione inferiore nei partecipanti con peso corporeo più elevato. In base al confronto tra studi, l'AUC₀₋₁₆₈ di sutimlimab dopo 30–100 mg/kg era fino al 38% più alta nei soggetti giapponesi rispetto ai partecipanti non giapponesi.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

La concentrazione di sutimlimab superiore a 100 µg/mL ha determinato l'inibizione massima della CP. Il regime di dosaggio proposto ha comportato un'adeguata esposizione a sutimlimab allo stato stazionario tale da fornire effetti clinicamente rilevanti sui livelli di Hgb, bilirubina e C4 totale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Uno studio potenziato sullo sviluppo pre- e post-natale (ePPND) condotto su scimmie cynomolgus non ha rivelato alcuna evidenza di esiti evolutivi avversi con la somministrazione endovenosa di sutimlimab durante l'organogenesi fino al parto, a esposizioni circa 2–3 volte l'AUC negli esseri umani alla dose massima raccomandata. Negli studi a dosi ripetute con sutimlimab a esposizioni fino a circa 4 volte la dose umana raccomandata, non sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi nelle scimmie cynomolgus.

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di sutimlimab.

I dati preclinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi non clinici su scimmie cynomolgus.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80 /E 433)
Cloruro di sodio
Sodio fosfato bibasico (E 339)
Sodio fosfato monobasico (E 339)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto:
3 anni

Conservazione del medicinale dopo l'apertura:

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 16 ore da 18°C a 25°C o per 72 ore da 2°C a 8°C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego sono responsabilità dell'utente e normalmente non sarebbero superiori a 24 ore a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C o 8 ore a temperatura ambiente, a meno che l'apertura del flaconcino e il pooling nella sacca per infusione siano stati eseguiti in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (a 2°C – 8°C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 22 mL in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (gomma butilica), sigillo (alluminio) e cappuccio estraibile

Ogni confezione contiene 1 o 6 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Enjaymo viene fornito come soluzione in un flaconcino monodose e deve essere preparato da un operatore sanitario utilizzando una tecnica asettica.

Preparazione

1. Rimuovere Enjaymo dal frigorifero. Per ridurre al minimo la formazione di schiuma, non agitare.
2. Ispezionare visivamente il flaconcino per verificare la presenza di particolato e alterazione del colore prima della somministrazione. La soluzione è un liquido opalescente e da incolore a leggermente giallo. Non somministrare se c'è un'alterazione del colore o se sono presenti altre particelle estranee.
3. Prelevare il volume calcolato dal numero appropriato di flaconcini in base alla dose raccomandata (vedere la Tabella 1 di riferimento per le infusioni) e aggiungerlo a una sacca per infusione vuota. Gettare la parte non utilizzata rimanente nel flaconcino.
4. La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente. Per le condizioni di conservazione, vedere paragrafo 6.3.

Somministrazione

1. Prima della somministrazione, lasciare che la soluzione per infusione si adatti alla temperatura ambiente (18-25°C). Fare riferimento alla Tabella 1 per la velocità di infusione, vedere paragrafo 4.2. L'infusione deve essere somministrata nell'arco di 1-2 ore a seconda del peso corporeo del paziente. Somministrare l'infusione solo attraverso un filtro da 0,22 micron con membrana in polietersulfone (PES). Si possono utilizzare riscaldatori per infusione, senza superare una temperatura di 40°C.
2. Il catetere per infusione e il relativo tubo devono essere riempiti con la soluzione di dosaggio immediatamente prima dell'infusione e risciacquati immediatamente dopo il completamento dell'infusione con una quantità sufficiente (circa 20 mL) di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%).
3. Non sono state osservate incompatibilità tra la soluzione per infusione di Enjaymo e le sacche per infusione in cloruro di polivinile (PVC) plastificato con di-(2-etilesil)ftalato (DEHP), etilenil vinil acetato (EVA) e poliolefina (PO); set di somministrazione in PVC plastificato con DEHP, polipropilene (PP) privo di DEHP e polietilene (PE) e adattatori per flaconcino in policarbonato (PC) e acrilonitrile butadiene stirene (ABS).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg, 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1687/001
EU/1/22/1687/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Novembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO
RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL
MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Biogen Inc.
5000 Davis Drive
Research Triangle Park, NC 27709
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstr. 50
Frankfurt am Main, 65926
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni stato membro in cui Enjaymo è commercializzato, tutti gli operatori sanitari (HCP) che si prevede prescrivano Enjaymo ricevano i seguenti materiali educativi:

- Guida per il medico
- Guida per il paziente

Questi strumenti trasmettono messaggi di sicurezza fondamentali sull'importante rischio identificato di infezioni gravi e sull'importante potenziale rischio di infezioni meningococciche.

Per la Guida per il medico:

- Spiegare ai medici che i pazienti devono essere vaccinati (in base alle linee guida vaccinali locali più recenti per l'uso di vaccini in pazienti con deficit persistenti del complemento) prima di iniziare Enjaymo.
- Raccomandare il monitoraggio durante il trattamento per segni e sintomi precoci di infezione.
- Raccomandare una consulenza personalizzata per il paziente.

Per la Guida per il paziente:

- Migliorare la consapevolezza sull'aumento del rischio di infezione e sulla necessità di vaccinazione.
- Migliorare la consapevolezza sui segni e sintomi precoci di infezioni e sulla necessità di richiedere assistenza medica immediata qualora si verificano.