INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-462/V1/23072026

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sutimlimab (Enjaymo®) para el tratamiento de la anemia hemolítica por crioaglutininas en pacientes adultos

Fecha de publicación: 23 de julio de 2026

En el momento actual este documento se corresponde con el IPT más recientemente publicado en esta indicación, sin perjuicio de que en el futuro puedan publicarse nuevos IPT que actualicen la conclusión.

Índice

1.- Introducción 1
2.- Datos sobre la autorización 2
3.- Discusión 2
4.- Conclusión 7
5.- Grupo de expertos 9
6.- Referencias 10

1.- Introducción

La anemia hemolítica por crioaglutininas (*cold agglutinin disease*, CAD) es una forma de anemia hemolítica autoinmune (AIHA, por sus siglas en inglés) mediada por autoanticuerpos, habitualmente inmunoglobulina M (IgMκ) monoclonal (crioaglutininas). Estos se unen al antígeno I, presente en la superficie de todos los eritrocitos, a temperaturas óptimas de 3-4°C (aunque también pueden reaccionar a temperaturas más altas), provocando aglutinación y activación de la vía clásica del complemento (1,2).

La activación del complemento conduce predominantemente a la hemólisis extravascular, mediada por opsonización con C3b y fagocitosis en hígado. En exacerbaciones o fenotipos graves puede haber también activación terminal del complemento y hemólisis intravascular (1,3–5). No todos los individuos con crioaglutininas circulantes presentan enfermedad clínica y algunos pacientes solo presentan síntomas si se exponen a temperaturas frías o en relación con enfermedades infecciosas, traumatismos o cirugía (1).

La CAD se distingue del "síndrome por crioaglutininas" (CAS), que es secundario a otras enfermedades (infecciones, linfomas u otras neoplasias) y cuyo manejo y pronóstico difieren. En la CAD no existe evidencia clínica o radiológica de neoplasia manifiesta, pero suele detectarse un trastorno linfoproliferativo clonal de bajo grado en médula ósea (1).

La principal presentación clínica de la CAD es doble (1):

1. Síntomas relacionados con el frío, como acrocianosis y el fenómeno de Raynaud, inducidos por la aglutinación de los eritrocitos, según la amplitud térmica de las crioaglutininas.
2. Anemia hemolítica autoinmune causada por la activación de la vía clásica del complemento, inducida por IgM.

La hemólisis crónica es frecuente en la CAD y varía desde la hemólisis compensada sin anemia hasta la anemia hemolítica grave que requiere transfusión, con síntomas como fatiga, debilidad, mareos y dolor torácico (1). Aunque la CAD es una enfermedad crónica relativamente estable, muchos pacientes experimentan exacerbaciones agudas causadas por un aumento de la actividad del complemento durante o después de infecciones, traumatismos graves o cirugías mayores (3).

Los criterios diagnósticos generalmente aceptados incluyen evidencia de hemólisis, prueba de Coombs directa positiva para C3d (o, en una minoría, C3d e IgG débil) y título de crioaglutininas ≥64 a 4 °C (1,2).

La CAD es una enfermedad rara, que representa aproximadamente el 15-30% de las AIHA. En series y registros de países nórdicos, la incidencia se ha estimado en aproximadamente 1-1,8 casos por millón/año y la prevalencia en 13-16 por millón, con mayor prevalencia en climas fríos. El diagnóstico suele ocurrir en la sexta-séptima década de vida y con ligera predominancia femenina (1,4).

En la CAD, el tratamiento está indicado para individuos sintomáticos, dirigido a minimizar los síntomas inducidos por el frío, mantener un nivel aceptable de hemoglobina y, si es necesario, abordar los trastornos subyacentes. Los pacientes con anemia sintomática o síntomas isquémicos inducidos por el frío pueden recibir terapia para reducir la producción de anticuerpos. El tratamiento recomendado es la combinación de rituximab y bendamustina, o rituximab en monoterapia para pacientes más frágiles. Los corticosteroides y/o la esplenectomía generalmente no son efectivos en la CAD. Las transfusiones de glóbulos rojos también pueden utilizarse para corregir la anemia. La necesidad de transfusiones varía sustancialmente entre individuos y puede estar indicada solo durante periodos de hemólisis grave. En situaciones de emergencia, los consensos internacionales recomiendan el tratamiento con eculizumab o el recambio plasmático (1,3,6).

2.- Datos sobre la autorización

En base al Reglamento (CE) Nº 726/2004, la Comisión Europea, con fecha 15/11/2022 ha adoptado una Decisión para la autorización de sutimlimab (Enjaymo®) para el tratamiento de la anemia hemolítica por crioaglutininas (CAD) en pacientes adultos, reflejando las conclusiones científicas adoptadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Los datos de referencia para la evaluación de este IPT proceden de la Ficha Técnica (FT) y el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) del medicamento Enjaymo®, publicados en la web de la EMA (1,7).

Enjaymo® fue designado como medicamento huérfano para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune el 17 de febrero de 2016, condición que fue renovada por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) el 15 de noviembre de 2022, tras la opinión positiva del CHMP (8).

3.- Discusión

Sutimlimab es un anticuerpo monoclonal (IgG4) que se une específicamente al componente de la proteína del complemento 1, subcomponente s (C1s) e inhibe la vía clásica del complemento. Su seguridad y eficacia en pacientes con CAD se evaluaron principalmente en el estudio CADENZA, de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo; y en el estudio CARDINAL, de fase III, abierto y de un solo grupo (1,7).

El estudio CADENZA (NCT03347422; EudraCT Number: 2017-003539-12) incluyó 42 pacientes sin antecedentes recientes de transfusión (en los 6 meses previos al estudio). De estos, 22 fueron aleatorizados para recibir sutimlimab y 20 para recibir placebo. La variable principal fue la proporción de pacientes respondedores, definidos como aquellos con un aumento en los niveles de hemoglobina (Hgb) ≥1,5 g/dl desde el valor basal hasta el momento de la evaluación del tratamiento (valor medio de las semanas 23, 25 y 26), sin necesidad de transfusiones desde la semana 5 hasta la 26 y sin recibir tratamientos prohibidos en el protocolo (otros tratamientos destinados a tratar la CAD, principalmente rituximab

en monoterapia o combinación). Respondieron al tratamiento 3 pacientes del grupo placebo (15,0%) y 16 del grupo sutimlimab (72,7%), siendo el OR de 15,94 (IC95%: 2,88 a 88,04; p<0,001). De los 22 pacientes tratados con sutimlimab, 6 fueron no respondedores: 3 de ellos interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos (EA), los otros tres mostraron mejoras en los niveles de hemoglobina y bilirrubina, pero uno de ellos recibió una transfusión y los otros dos no alcanzaron el umbral de hemoglobina establecido para determinar la respuesta al tratamiento. Los análisis de sensibilidad mostraron resultados similares al análisis principal. Los resultados de los análisis de subgrupos preespecificados fueron consistentes con el análisis principal, si bien, teniendo en cuenta el tamaño reducido de la población, deben ser interpretados con precaución. Esto incluye el subgrupo de pacientes previamente tratados con rituximab: 10/12 pacientes del grupo sutimlimab fueron respondedores, frente a 1/13 del grupo placebo. Además, el tratamiento con sutimlimab mostró cambios estadísticamente significativos en las variables secundarias clave, incluyendo los niveles de hemoglobina (diferencia media de 2,56 g/dl; IC95%: 1,75 a 3,38; p<0,001) y mejora en la puntuación de la escala de fatiga FACIT (diferencia media de 8,93 puntos; IC95%: 4,0 a 13,85; p<0,001) (1,7,9).

Tras el periodo de estudio de 6 meses (parte A), los pacientes continuaron recibiendo sutimlimab en un periodo de extensión (parte B) de 12 meses más. En esta parte, los niveles medios de hemoglobina se mantuvieron >11 g/dl y se observó una normalización sostenida de los niveles medios de bilirrubina, lo que indica una disminución sostenida de la hemólisis. Se mantuvieron las mejoras en la puntuación FACIT-Fatiga observadas en la Parte A. Tras la interrupción del tratamiento, nueve semanas después de la última dosis en la Parte B, la hemoglobina media disminuyó en 2,41 g/dl (DE: 2,21) y la bilirrubina media aumentó en 21,80 µmol/l (DE: 18,14) a partir de los últimos valores disponibles durante el tratamiento. La puntuación media de FACIT-Fatiga volvió a situarse cerca de los niveles basales, en 31,29, con un cambio medio desde el momento basal de -1,40 (DE: 11,48) (1,7).

El estudio CARDINAL (NCT03347396; EudraCT Number: 2017-003538-10), de brazo único, incluyó 24 pacientes con antecedentes de al menos una transfusión de sangre documentada en los 6 meses anteriores al estudio. La respuesta se evaluó de forma diferente: aumento desde el valor basal en el nivel de Hgb ≥2 g/dl o nivel de Hgb ≥12 g/dl (valor medio de las semanas 23, 25 y 26), sin transfusión de sangre desde la semana 5 hasta la 26 y sin recibir tratamientos prohibidos por el protocolo. Respondieron al tratamiento 13 pacientes (54,17%; IC95%: 32,8 a 74,4). De los 24 pacientes tratados con sutimlimab, 11 fueron no respondedores. Se reportaron mejoras en los niveles de hemoglobina y/o bilirrubina en 6 de ellos, 2 interrumpieron el tratamiento y 3 presentaron descensos en los niveles de hemoglobina/no normalización de bilirrubina/ausencia de cambios en la escala de fatiga FACIT. Se llevaron a cabo tres análisis de sensibilidad, con resultados consistentes con el análisis principal. La puntuación en la escala de fatiga FACIT se incrementó una media de 13,03 puntos. En la Parte B (que en el estudio CARDINAL tuvo una duración de 24 meses), los resultados fueron similares a los obtenidos en la parte B del estudio CADENCE, manteniéndose las mejoras observadas durante la parte A. Los niveles medios de hemoglobina se mantuvieron ≥11 g/dl, 6 pacientes recibieron transfusiones durante la parte B. Tras la interrupción del tratamiento, nueve semanas después de la última dosis en la Parte B, la hemoglobina media disminuyó en 2,28 g/dl (DE: 1,80) y la bilirrubina media aumentó en 24,27 µmol/l (DE: 13,51) a partir de los últimos valores disponibles durante el tratamiento. Las puntuaciones medias de FACIT-Fatiga volvieron al momento basal, con un cambio medio desde los valores basales previos al tratamiento de 1,05 (DE: 8,15) (1,7,10).

Teniendo en cuenta el reducido tamaño de las poblaciones estudiadas, los datos de seguridad son limitados. Los EA más frecuentes fueron las infecciones: el 74,2% de los pacientes con CAD tratados con sutimlimab presentaron al menos un EA de la categoría infecciones e infestaciones y el 13,2% presentaron infecciones graves, incluyendo 5 casos de sepsis. Un paciente falleció por una neumonía causada por Klebsiella pneumoniae, 14 días después de la última dosis de sutimlimab. No se han reportado casos de infección meningocócica, aunque teniendo en cuenta el mecanismo de acción del fármaco y los datos de seguridad limitados, no se puede descartar el riesgo. Se produjeron 5 eventos tromboembólicos, uno de ellos (trombosis venosa cerebral) se consideró relacionado con el tratamiento. En el ensayo controlado con placebo, se observaron desbalances para algunas categorías, incluyendo trastornos gastrointestinales (50% de pacientes tratados con sutimlimab vs. 35% de los tratados con placebo), trastornos vasculares (41% vs. 0%),

trastornos del tejido subcutáneo (32% vs. 20%) y trastornos del sistema nervioso (32% vs. 25%). La mayoría de los casos de trastornos vasculares fueron hipertensión, fenómeno de Raynaud y cianosis. Se produjeron 4 fallecimientos durante los estudios, ninguno de los cuales se consideró relacionado con el tratamiento (1).

El diseño de los estudios CADENZA y CARDINAL se considera adecuado y está en línea con la asistencia de protocolo proporcionada por la EMA. La población incluida, aunque de tamaño reducido debido a la baja prevalencia de la enfermedad, se considera representativa de la población diana, incluyendo pacientes con enfermedad sintomática y anemia hemolítica de moderada a severa (Hb <10 g/dl). Los resultados de la variable principal se consideran clínicamente relevantes. Un incremento de la hemoglobina de 1,5 a 2 g/dl o alcanzar niveles ≥12 g/dl ya puede considerarse clínicamente relevante, ya que los pacientes pueden recibir transfusiones basándose únicamente en sus niveles de hemoglobina, pero además estos resultados se ven apoyados por otros marcadores de hemólisis (medidos mediante las variables secundarias). Además, los incrementos observados en la puntuación de fatiga FACIT también se consideran clínicamente relevantes (1).

El informe del COMP concluyó que no existen otros métodos satisfactorios para el tratamiento de los pacientes con CAD (8). Algunos corticosteroides tienen una indicación general para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune (11–13), sin embargo, su falta de eficacia en la CAD está documentada y ha sido confirmada mediante estudios observacionales (3,8,14–16). Algo similar ocurre con la azatioprina, que aunque tiene una indicación general para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune, su uso en la CAD no está recomendado (6,8,16,17).

De acuerdo con los principales consensos clínicos, realizados antes de disponer de sutimlimab, el principal tratamiento recomendado para la CAD es rituximab, ya sea en monoterapia o en combinación (principalmente con bendamustina), ambos fuera de las condiciones indicadas en ficha técnica. Recomendaciones posteriores consideran a sutimlimab como tratamiento de elección en casos de hemólisis fulminante o crisis aguda grave (aunque reconoce que la evidencia disponible en este escenario es escasa) y como una opción más de primera línea en casos de anemia hemolítica de moderada a severa sin síntomas circulatorios inducidos por el frío (o con síntomas muy leves). También considera su uso en segunda línea en aquellos pacientes que no han respondido a una primera línea con rituximab o rituximab + bendamustina (si bien especifica que se puede esperar una respuesta tardía a estos tratamientos) (3).

La evidencia de la eficacia de rituximab para el tratamiento de la CAD procede de estudios no controlados (18,19). En un estudio prospectivo llevado a cabo en 27 pacientes con CAD, tratados con rituximab en monoterapia, se reportó una tasa de respuesta del 54% (1 paciente alcanzó respuesta completa y 19 alcanzaron respuesta parcial; siendo la mediana del tiempo hasta la respuesta de 1,5 meses y la mediana de duración de la respuesta de 11 meses. Los criterios para determinar la respuesta fueron diferentes a los utilizados en el estudio de sutimlimab: la respuesta completa se midió teniendo en cuenta criterios de ausencia de anemia, hemólisis y síntomas clínicos, con desaparición de la proteína monoclonal y sin evidencia de proliferación clonal en médula ósea. Para determinar la respuesta parcial se estableció un aumento estable en la hemoglobina de al menos 2 g/dl, o un aumento a rangos normales, junto con reducción de los niveles de IgM de al menos el 50%, mejora de síntomas clínicos y ausencia de necesidad de transfusiones (18). En un metaanálisis posterior, la tasa de respuesta (basada en 6 estudios, 109 pacientes) se estimó en un 57% (IC 95%: 47 a 66%). En un estudio retrospectivo sobre el uso en vida real de rituximab para el tratamiento de la CAD en Estados Unidos, se determinó que la tasa de infecciones graves por cada 1000 pacientes años se triplicó tras el inicio de tratamiento con rituximab, en comparación con la tasa antes del tratamiento con rituximab. Tras el primer ciclo de rituximab, el 69,5% de los pacientes alcanzaban incrementos de hemoglobina ≥2 g/dl y el 59,6% alcanzaron una disminución de los niveles de bilirrubina ≥50%. La mediana de la duración de estas respuestas fue de 44 días (IC95%: 13,3 a 90,8) y 98 días (IC95%: 29,0 a 257,0), respectivamente (20).

Teniendo en cuenta la heterogeneidad en los criterios de respuesta, no es posible establecer comparaciones adecuadas con las tasas obtenidas en los estudios de sutimlimab. Aunque los estudios de sutimlimab no reportan el tiempo hasta la respuesta, esta parece ser más rápida que la reportada para rituximab en monoterapia, de entre 1 y 3 semanas (9,21).

Además, los datos disponibles también indican una respuesta sostenida con sutimlimab durante más de 3 años, mientras que la duración de la respuesta a rituximab es limitada (3,22). Otra diferencia entre estos dos medicamentos es que sutimlimab está concebido como un tratamiento crónico, mientras que el uso actual de rituximab en pacientes con CAD es de duración limitada. Es importante señalar que aunque el tratamiento con rituximab no es crónico, no todos los pacientes responden tras el tratamiento repetido: un estudio observacional identificó 51 pacientes que recibieron tratamiento con rituximab más de una vez, el 6% nunca respondieron, el 55% lograron una respuesta al tratamiento inicial y posteriormente no volvieron a responder, mientras que el 39% experimentaron respuestas repetidas después de 2 a 4 ciclos (14).

En un ensayo prospectivo no controlado, se administró la combinación de rituximab con bendamustina a 45 pacientes. El tratamiento se administró en 4 ciclos de 28 días cada uno, en los que los pacientes recibieron 375 mg/m^2 de rituximab el día 1 de cada ciclo y 90 mg/m^2 de bendamustina los días 1 y 2. Respondieron 32 pacientes (71%), de los cuales 18 (40%) alcanzaron respuesta completa y 14 (31%) alcanzaron respuesta parcial. Además, respondieron 7 de 14 (50%) de los pacientes que ya habían recibido rituximab antes de entrar en este estudio. La mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,9 meses. La mediana de duración de la respuesta fue superior a los 88 meses (4,14,23). La respuesta completa se definió como un nivel normal de Hb, sin hemólisis, resolución completa de los síntomas circulatorios, proteína sérica monoclonal indetectable y ausencia de signos de linfoproliferación clonal. La respuesta parcial se definió como un aumento estable de los niveles de Hb de al menos 2,0 g/dl o hasta rangos normales, una disminución de IgM de al menos el 50% o hasta rangos normales, ausencia de necesidad de transfusiones y mejora de síntomas clínicos. El 33% de los pacientes presentaron neutropenia de grado 3-4 y el 11% presentaron infecciones con o sin neutropenia (23).

Al igual que ocurría con rituximab en monoterapia, debido a las diferencias en los criterios utilizados para definir la respuesta, no es posible establecer una comparación en estos términos entre sutimlimab y la combinación de rituximab y bendamustina. Sin embargo, sí es importante señalar que, entre los criterios de respuesta completa para rituximab + bendamustina, se incluyó la resolución de los síntomas circulatorios, sobre los que sutimlimab no ha demostrado actividad. Esto es esperable teniendo en cuenta el mecanismo de acción de sutimlimab, dirigido específicamente al componente C1s, ya que los síntomas circulatorios no están mediados por el complemento (3). Por otro lado, a diferencia de lo que ocurría con rituximab en monoterapia, los datos indican que la respuesta al tratamiento con rituximab + bendamustina es de larga duración. La respuesta al tratamiento vuelve a ser más rápida con sutimlimab.

Con respecto a la seguridad, todas estas opciones de tratamiento están asociadas a un incremento en el riesgo de infecciones. En los estudios con sutimlimab, no se han observado casos de neutropenia, un riesgo importante que sí se ha asociado al tratamiento con rituximab + bendamustina.

Teniendo en cuenta la ausencia de comparaciones directas o indirectas entre estas opciones de tratamiento, no es posible establecer conclusiones formales de superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre ellas. La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente deberá tomarse teniendo en cuenta sus características individuales, así como las diferencias existentes entre las opciones de tratamiento disponibles. Se debe tener en cuenta que la evidencia disponible para sutimlimab es más robusta, al ser la única opción de tratamiento que cuenta con un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado y controlado con placebo.

Tabla 1. Comparadores clínicamente relevantes.

Nombre	Sutimlimab	Rituximab	Rituximab + bendamustina
Presentación	Solución 50 mg/ml para perfusión	Concentrado para solución para perfusión.	Concentrado para solución para perfusión
Posología y vía de administración	La dosis recomendada se basa en el peso corporal. Para pacientes de 39-75 kg, la dosis recomendada es de 6500 mg y para los pacientes ≥75 kg, de 7500 mg. Se administra por vía intravenosa semanalmente durante las dos primeras semanas y cada dos semanas a partir de entonces. Está indicado para uso continuo como tratamiento crónico.	375 mg/m^2 semanales durante 4 semanas.	375 mg/m2 de rituximab el día 1 y 90 mg/m2 de bendamustina los días 1 y 2 de cada ciclo de 28 días, durante 4 ciclos.
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de la CAD en pacientes adultos	Sin indicación aprobada en FT	Sin indicación aprobada en FT

4.- Conclusión

Sutimlimab está autorizado para el tratamiento de la anemia hemolítica por crioaglutininas (CAD) en pacientes adultos. La evidencia sobre su eficacia y seguridad en esta patología procede fundamentalmente de los estudios CADENZA (de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, llevado a cabo en pacientes sin antecedentes recientes de transfusión) y CARDINAL (de fase III, abierto y de un solo brazo, llevado a cabo en pacientes con antecedentes recientes de transfusión). Ambos estudios incluyeron pacientes con CAD sintomática, con anemia moderada a severa.

En el estudio CADENZA, la proporción de pacientes respondedores fue significativamente superior en el brazo sutimlimab (72,7%) que en el brazo placebo (15,0%), siendo el OR de 15,94 (IC95%: 2,88 a 88,04; p<0,001). La tasa de respuesta de los pacientes tratados con sutimlimab en el estudio CARDINAL fue del 54,17% (IC95%: 32,8 a 74,4). Además, en ambos estudios se han observado efectos significativos en variables secundarias, incluyendo marcadores de hemólisis y puntuación en la escala de fatiga FACIT. Los resultados obtenidos son estadísticamente significativos y se consideran clínicamente relevantes. Estos efectos se mantuvieron durante la duración de los estudios (hasta 2 años y 6 meses para el estudio CARDINAL) y volvieron a los valores basales en las 9 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. Existen datos de un estudio de extensión que demuestran una respuesta sostenida durante al menos 3 años sin pérdida de eficacia ni nuevas señales de seguridad (24).

Los datos disponibles sugieren que sutimlimab presenta un perfil de seguridad aceptable, considerando el beneficio potencial y la ausencia de alternativas terapéuticas consolidadas en esta indicación. Los EA más preocupantes son las infecciones y los trastornos vasculares, para los que se ha observado un desbalance claro en comparación con placebo.

Aunque hay otros tratamientos con indicación general para la anemia hemolítica autoinmune (como corticosteroides y azatioprina), su uso no está recomendado para la CAD debido a la ausencia de evidencia de eficacia o a la existencia de evidencia que confirma su falta de eficacia en esta modalidad de anemia hemolítica autoinmune. Existen consensos clínicos internacionales que recomiendan el tratamiento con rituximab en monoterapia o en combinación con bendamustina para los pacientes con CAD sintomática.

La evidencia de la eficacia y seguridad de rituximab en monoterapia o en combinación con bendamustina para el tratamiento de pacientes con CAD procede de estudios prospectivos no controlados. No existen comparaciones directas o indirectas con sumtilimab, pero sí es posible detectar algunas diferencias entre estas opciones de tratamiento que conviene mencionar:

- Dado su mecanismo de acción específico sobre el complemento, sutimlimab no ha mostrado actividad sobre los síntomas circulatorios, algo que sí se ha observado con rituximab + bendamustina.
- La respuesta al tratamiento con rituximab en monoterapia tiene una duración limitada, inferior a un año, mientras que para las opciones de rituximab + bendamustina y sutimlimab, se ha observado una respuesta sostenida, si bien en el caso de sutimlimab, se requiere de tratamiento crónico para lograrla.
- Los datos disponibles indican que la respuesta al tratamiento es más rápida con sutimlimab (1-3 semanas) que con rituximab, en monoterapia o en combinación (6-8 semanas).
- Todas estas opciones están asociadas a un incremento en el riesgo de infecciones, pero no se han detectado casos de neutropenia con sutimlimab, un riesgo que sí se ha asociado al tratamiento con rituximab + bendamustina.

Teniendo en cuenta la evidencia disponible, no es posible establecer conclusiones formales de superioridad, inferioridad o equivalencia terapéutica entre las opciones de tratamiento mencionadas. La elección del tratamiento más adecuado para cada paciente deberá tomarse teniendo en cuenta sus características individuales, así como las diferencias ya señaladas entre los tratamientos disponibles. Sutimlimab es la única opción de tratamiento con indicación autorizada en la UE específica para el tratamiento de la CAD y es importante tener en cuenta que la evidencia sobre su eficacia y

seguridad es más robusta, al ser la única opción que cuenta con un ensayo clínico de fase III, aleatorizado y controlado con placebo.

5.- Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), el Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España (CGCF), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Academia Europea de Pacientes sobre Innovación Terapéutica (EUPATI) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

6.- Referencias

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report (EPAR) for Enjaymo. International non proprietary name: sutimlimab. Procedure No. EMEA/H/C/005776/0000 [Internet]. 2022 sep. Report No.: EMA/863061/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/enjaymo-epar-public-assessment-report_en.pdf
2. Climent F, Cid J, Sureda A. Cold Agglutinin Disease: A Distinct Clonal B-Cell Lymphoproliferative Disorder of the Bone Marrow. Hemato. marzo de 2022;3(1):163-73.
3. Berentsen S. Diagnosis and management of cold agglutinin disease. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 5 de diciembre de 2025;2025(1):295-304.
4. Berentsen S. How I treat cold agglutinin disease. Blood. 11 de marzo de 2021;137(10):1295-303.
5. Berentsen S, Malecka A, Randen U, Tjønnfjord GE. Cold agglutinin disease: where do we stand, and where are we going? Clin Adv Hematol Oncol HO. enero de 2020;18(1):35-44.
6. Jäger U, Barcellini W, Broome CM, Gertz MA, Hill A, Hill QA, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood Rev. mayo de 2020;41:100648.
7. FICHA TECNICA ENJAYMO 50 MG/ML SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 16 de marzo de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221687001/FT_1221687001.html
8. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Orphan Maintenance Assessment Report for Enjaymo. Treatment of autoimmune haemolytic anaemia. EU/3/16/1609. [Internet]. 2022. Report No.: EMA/OD/0000082097. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/enjaymo-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf
9. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Sutimlimab in patients with cold agglutinin disease: results of the randomized placebo-controlled phase 3 CADENZA trial. Blood. 1 de septiembre de 2022;140(9):980-91.
10. Röth A, Barcellini W, D'Sa S, Miyakawa Y, Broome CM, Michel M, et al. Inhibition of Complement C1s with Sutimlimab in Patients with Cold Agglutinin Disease (CAD): Results from the Phase 3 Cardinal Study. Blood. 21 de noviembre de 2019;134:LBA-2.
11. FICHA TECNICA URBASON 16 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59123/FT_59123.html
12. FICHA TECNICA DEXAMETASONA KERN PHARMA 4 mg/ml SOLUCION INYECTABLE EFG [Internet]. [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67455/FT_67455.html
13. FICHA TECNICA PREDNISONA CINFA 10 mg COMPRIMIDOS [Internet]. [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/75649/FT_75649.html
14. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, et al. Cold agglutinin disease revisited: a multinational, observational study of 232 patients. Blood. 23 de julio de 2020;136(4):480-8.
15. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. Blood. 15 de agosto de 2013;122(7):1114-21.
16. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol. mayo de 2011;153(3):309-17.
17. FICHA TECNICA IMMUFALK 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 8 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78164/FT_78164.html
18. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, et al. Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. Blood. 15 de abril de 2004;103(8):2925-8.
19. Schöllkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, et al. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. Leuk Lymphoma. 1 de enero de 2006;47(2):253-60.
20. Piatek C, Murakhovskaya I, Karaouni A, Miles G, Bozzi S, Heller C, et al. Real-World Use of Rituximab in the Treatment of Cold Agglutinin Disease in the United States: A Retrospective Study. EJHaem. agosto de 2025;6(4):e70082.
21. Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B. Sutimlimab for treatment of cold agglutinin disease: why, how and for whom? Immunotherapy. octubre de 2022;14(15):1191-204.
22. Röth A, Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Jilma B, Michel M, et al. Long-term efficacy and safety of continued complement C1s inhibition with sutimlimab in cold agglutinin disease: CADENZA study Part B. EClinicalMedicine. agosto de 2024;74:102733.

23. Berentsen S, Randen U, Oksman M, Birgens H, Tvedt THA, Dalgaard J, et al. Bendamustine plus rituximab for chronic cold agglutinin disease: results of a Nordic prospective multicenter trial. Blood. 27 de julio de 2017;130(4):537-41.

24. Gelbenegger G, Jaeger U, Fillitz M, D'Sa S, Cartwright R, Shafer F, et al. Sustained sutimlimab response for 3years in patients with cold agglutinin disease: A phase I, open-label, extension trial. Br J Haematol. agosto de 2022;198(4):e59-62.