



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

18 juillet 2012

**GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion**

10 flacon(s) en verre de 5 ml (CIP : 5608870)

**Laboratoire FRESENIUS MEDICAL CARE FRANCE**

Immunoglobuline de lapin antilymphocytes T humains

Date de l'AMM : 6 mai 1998 (procédure nationale)

Date du dernier rectificatif (extension d'indication) : 9 février 2012

Motif de la demande : Inscription collectivités dans l'extension d'indication :

« **-Conditionnement avant la transplantation de CSH** (Cellules Souches Hématopoïétiques).

**-Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de CSH.** Ce médicament est indiqué notamment dans la greffe de cellules souches de donneurs volontaires non apparentés en association avec les traitements standards pour le traitement des troubles hématologiques malins. »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Immunoglobuline de lapin antilymphocytes T humains

### 1.2. Indications

« Les Globulines Antilymphocytaires Fresenius sont utilisées en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs dans les indications suivantes :

- Prophylaxie du rejet aigu après transplantation allogénique d'organe solide. Les Globulines Antilymphocytaires Fresenius sont indiquées en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs (par ex. glucocorticoïdes, antagonistes de la purine, inhibiteurs de la calcineurine ou inhibiteurs mTOR).
- Traitement du rejet résistant aux corticoïdes après transplantation allogénique d'organe solide si l'effet thérapeutique du traitement par la méthyl-prednisolone se révèle insuffisant.
- **Conditionnement avant la transplantation de CSH (Cellules Souches Hématopoïétiques).**
- **Prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de CSH.** Ce médicament est indiqué notamment dans la greffe de cellules souches de donneurs volontaires non apparentés en association avec les traitements standards pour le traitement des troubles hématologiques malins ».

### 1.3. Posologie

« Les Globulines Antilymphocytaires Fresenius ne doivent être prescrites que par un médecin ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs dans le cadre des transplantations d'organes, des thérapies immunosuppressives liées au conditionnement avant une greffe de cellules souches. Le traitement doit être initié et suivi exclusivement par des médecins qualifiés.

#### Dose recommandée

La dose de Globulines Antilymphocytaires Fresenius dépend de l'indication et elle est déterminée en fonction du poids corporel.

[...]

Conditionnement avant la transplantation de cellules souches :

Les Globulines Antilymphocytaires Fresenius dans le cadre d'un conditionnement myéloablatif pour une allogreffe de CSH:

La dose standard est de 10 à 30 mg/kg/jour de Globulines Antilymphocytaires Fresenius, administrée généralement du jour -3 au jour -1, avant la transplantation de cellules souches. »

Pas d'ajustement posologique nécessaire chez l'enfant ou le sujet  $\geq$  65 ans [...]».

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2012)

L : Antinéoplasiques et Immunomodulateurs  
L04 : Immunosuppresseurs  
L04A : Immunosuppresseurs  
L04AA : Immunosuppresseurs sélectifs  
L04AA04 : Globulines antilymphocytaires (Lapin)

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

THYMOGLOBULINE 5mg/ml (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) poudre pour solution injectable ou perfusion, Laboratoires GENZYME, dont les indications sont les suivantes :

- Immunosuppression en transplantation : prévention et traitement du rejet de greffe
- Prévention de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë et chronique, en cas de transplantation de cellules souches hématopoïétiques
- Traitement de la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante
- Hématologie : traitement de l'aplasie médullaire

THYMOGLOBULINE a un SMR important et une ASMR V (avis du 17 janvier 2007).

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

La ciclosporine (NEORAL, SANDIMMUN) possède l'indication « Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte ».

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

Le développement des GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS (ATG-F) dans leur nouvelle indication s'appuie sur une étude randomisée de phase III ouverte comparant l'efficacité et la tolérance d'un schéma thérapeutique comportant ATG-F + ciclosporine A (CsA) + Méthotrexate (MTX) au schéma traditionnel utilisant CsA et MTX chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou leucémie aiguë lymphoblastique ou syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique devant recevoir une transplantation allogénique de CSH : étude AP-AS-21-DE\_CSR.05.

**Objectif de l'étude :** comparer l'efficacité et la tolérance d'un schéma thérapeutique comportant ATG-F + ciclosporine A (CsA) + Méthotrexate (MTX) au schéma traditionnel utilisant CsA et MTX chez des patients recevant une transplantation allogénique de CSH pour leucémie aiguë myéloblastique, leucémie aiguë lymphoblastique, syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique.

**Critère de jugement principal :** efficacité à la fois en termes d'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë sévère (de stade III-IV) (*acute graft versus host disease*, GvHDa) ou en termes d'incidence des décès au cours des 100 premiers jours suivant la transplantation.

Les principaux critères secondaires comportaient l'analyse de chacun des critères suivants pris séparément : la survenue de GvHD chronique, le délai de prise de greffe, définie comme le délai entre la réalisation de la greffe et la première fois où le nombre de neutrophiles est supérieur à 1/nL et le nombre de plaquettes supérieur à 50/nL pendant trois jours consécutifs, la survie sans maladie, la survie globale, la survenue de rechute ou progression, et la tolérance.

#### **Critères d'inclusion/ non inclusion :**

- patients adultes atteints de :
  - leucémie aiguë myéloblastique ou de leucémie aiguë lymphoblastique : première rémission complète ou au-delà de la première rémission, rechute, absence de rémission (réfractaire d'emblée, échec de l'induction) ;
  - syndrome myélodysplasique ou ostéomyélofibrose en cas d'indication de transplantation de CSH ;
  - leucémie myéloïde chronique : au-delà de la première phase chronique, phase accélérée, phase blastique, phase chronique.
  - patient devant recevoir une transplantation de CSH d'un donneur non apparenté compatible (8/8 allèles) HLA –A, -B (basé sur ADN), HLA-DRB1, -DQB1

#### **Résultats :**

Au total, 103 patients ont été randomisés dans le groupe ATG-F et 98 patients dans le groupe sans ATG-F. La médiane de suivi a été de 3 ans. Le critère principal d'efficacité comportait à la fois la diminution de la survenue de la maladie du greffon contre l'hôte aiguë sévère (de stade III-IV) (GvHDa) ou la vérification de l'absence de surmortalité.

Dans le groupe traité par ATG-F en association au traitement de référence, il y a eu un échec précoce (c'est à dire décès ou GvHDa) chez 21 % des patients traités par ATG-F *versus* 35 % des patients recevant le schéma thérapeutique traditionnel, sans différence significative, dans le modèle de régression logistique ajusté sur les facteurs de stratification à la randomisation.

L'analyse séparée des deux composants du critère principal a mis en évidence la supériorité du schéma thérapeutique utilisant ATG-F en association au traitement de référence par rapport au traitement de référence seul en ce qui concerne la survenue d'une GVH aigue au

cours des 100 jours suivant la transplantation, avec une incidence de 12 % [IC 95 % 6,8 ; 19,8 %] dans le groupe ATG-F *versus* 26 % [18,2 % ; 35,8 %] dans le groupe non ATG-F ( $p < 0,05$ ).

La survenue d'un décès avant GvHDa au cours des 100 jours suivant la transplantation a été similaire entre les 2 groupes, 9,7 % dans le groupe ATG-F et 9,2 % dans le groupe comparateur (cf. tableau 1).

**Tableau 1 : incidence des échecs précoces**

	ATG F n=103		Schéma classique n=98		
	n	%	n	%	
Pas d'échec de traitement	81	78,6	64	65,3	NS
Echec précoce	22	21,4	34	34,7	NS
aGvHD	12	11,7	25	25,5	$p=0,03$
décès	10	9,7	9	9,2	NS

### Critères secondaires

Les patients traités par ATG-F ont significativement eu moins de GvHDa de tout stade (56,3 % *versus* 74,5 %,  $p < 0,05$ ), et significativement moins de GvHD chronique au cours des 3 ans de suivi (30 % *versus* 60 % ;  $p < 0,05$ ).

Le taux de survie sans maladie à 3 ans a été de 48 % chez les patients traités par ATG-F *versus* 38 % chez les patients non traités par ATG-F (différence non significative), le taux de survie globale à 3 ans de 55 % chez les patients traités par ATG-F *versus* 43 % chez les patients non traités par ATG-F (différence non significative). Enfin, le pourcentage de rechute/progression a été de 33 % chez les patients traités par ATG-F *versus* 28 % pour les patients sans ATG-F (différence non significative).

### **3.2. Tolérance**

Tous les patients, quel que soit leur groupe de traitement, ont eu au moins un événement indésirable en cours d'étude. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Evaluation globale de la tolérance**

	ATG-F	Schéma classique
Nombre de patients avec au moins un EI	106 (100%)	95 (100%)
Nombre moyen d'EI par patient	21,8	19,1
Nombre de patients avec au moins un EIG	82 (77,4%)	68 (71,6%)
Nombre moyen d'EIG par patient	2,2	2,1
Nombre d'EIG par année de suivi	1,1	1,3
Nombre de patients avec au moins un EIG ayant entraîné la mort	32 (30,2%)	28 (29,5%)
Nombre de patients sortis d'essai pour EI	0	0

EI : événement indésirable ; EIG : événement indésirable grave

Le profil des événements indésirables de chaque groupe est présenté dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Evénements indésirables rapportés chez au moins 20% des patients de chaque groupe**

	ATG-F	Schéma classique
Infections	103 (97,2%)	91 (95,8%)
Inflammation des muqueuses	73 (68,9%)	69 (72,6%)
Fièvre	67 (63,2%)	50 (52,6%)
Hypertension	59 (55,7%)	49 (51,6%)
Diarrhées	51 (48,1%)	44 (46,3%)
Céphalées	44 (41,5%)	29 (30,5%)
Frissons	33 (31,1%)	13 (13,7%)
Epistaxis	23 (21,7%)	11 (11,6%)
Insuffisance rénale	23 (21,7%)	17 (17,9%)
Douleurs abdominales	21 (19,8%)	24 (25,3%)

Pour ce qui est des événements indésirables les plus fréquents, les infections, l'incidence des infections à CMV a été de 54% chez les patients traités par ATG-F *versus* 30 % dans le groupe comparateur. L'incidence des infections herpétiques orales a été de 17% dans le groupe ATG-F *versus* 6% dans le groupe comparateur. Le pourcentage de patients décédés du fait d'une infection a été de 9,4 % dans le groupe ATG-F *versus* 8,4 % dans le groupe comparateur.

Les principaux effets indésirables des ATG-F survenus pendant l'étude AP-AS-21-DE\_CSR.05, ont été principalement : une infection (47,2%), une fièvre (31,1%), des frissons (21,7 %). Les données de pharmacovigilance portant sur les cinq dernières années d'utilisation de l'ATG-Fresenius n'ont pas mis en évidence de modification du profil de tolérance.

### 3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité des GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS (ATG-F) dans leur nouvelle indication s'appuie sur une étude randomisée de phase III ouverte comparant l'efficacité et la tolérance d'un schéma thérapeutique comportant ATG-F + ciclosporine A (CsA) + Méthotrexate (MTX) au schéma traditionnel utilisant CsA et MTX chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique ou leucémie aiguë lymphoblastique ou syndrome myélodysplasique ou leucémie myéloïde chronique devant recevoir une transplantation allogénique de CSH : étude AP-AS-21-DE\_CSR.05.

Le nombre de patients de l'étude AP-AS-21-DE\_CSR.05 dans le groupe ATG-F ayant eu une maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GVHDA) de grade III-IV avant J100 post transplantation a été de 12. Le nombre de décès a été de 10, soit une incidence d'échec précoce (critère de jugement principal) de 21,4%, IC 95% [13,4-29,3].

Dans le groupe témoin, 24 patients ont eu une GVHDA et 9 sont décédés, soit une incidence d'échec précoce de 35 % IC 95 % [24,3 à 43], odds ratio ajusté : 0,59, IC à 95% [0,30 à 1,17], (p = 0,13).

Il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement en ce qui concerne la rechute, la survie globale, la survie sans maladie (critères de jugement secondaires).

Il est noté qu'il n'a pas été présenté de comparaison entre GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS et THYMOGLOBULINE.

Les événements indésirables ont été principalement d'ordre infectieux. Le pourcentage de patients décédés du fait d'une infection a été de 9,4 % dans le groupe ATG-F et de 8,4 % dans le groupe traité par ciclosporine A (CsA) + Méthotrexate (MTX) seuls.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les affections relevant d'une greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques et la greffe elle-même engagent le pronostic vital.

Les GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS constituent un traitement préparatoire (conditionnement) à une greffe de cellules souches hématopoïétiques et visent à prévenir la maladie du greffon contre l'hôte.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (THYMOGLOBULINE).

Le rapport efficacité/effets indésirables de GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS en association à d'autres chimiothérapies est important.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

*Intérêt de santé publique : Le fardeau représenté par les situations cliniques concernées (conditionnement avant la transplantation de CSH, prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de CSH), pathologies graves engageant le pronostic vital mais relativement peu fréquentes, est faible.*

*Le développement de la greffe d'organes et de cellules souches hématopoïétiques est une priorité de santé publique, inscrite dans le deuxième plan greffe national 2012-2016.*

*Au vu des données de l'essai randomisé versus placebo, ouvert, et en l'absence de données comparatives versus THYMOGLOBULINE, l'impact supplémentaire des GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS, par rapport au traitement habituel, sur la morbi-mortalité des patients traités ne peut être quantifié. L'impact de ce traitement sur la qualité de vie n'est pas documenté.*

*Les GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS sont une alternative thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge des patients mais leur réponse au besoin de santé publique ne peut être quantifiée.*

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'absence de comparaison avec THYMOGLOBULINE, immunoglobuline de lapin anti-thymocytes, médicament de comparaison GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le conditionnement avant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le conditionnement préalable à une autogreffe de moelle ou de cellules souches vise à éradiquer le clone malin (ou la prolifération tumorale) (effet-dose). En cas de greffe allogénique, il existe également un effet de type immunologique (*graft versus leukemia* ou GVL) qui participe à l'éradication de la prolifération maligne.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à l'heure actuelle le traitement de choix de nombreuses hémopathies malignes (leucémies, lymphomes) mais aussi de pathologies hématologiques bénignes telles que l'aplasie médullaire<sup>1</sup>. L'autogreffe est notamment utilisée dans la prise en charge du myélome (chez les sujets éligibles à un traitement intensif après la chimiothérapie d'induction) et dans celle des lymphomes non hodgkiniens<sup>2</sup>. Des données récentes suggèrent l'intérêt d'une polychimiothérapie intensive avant autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prise en charge des patients de moins de 65 ans ayant un lymphome primitif du système nerveux central<sup>3,4</sup>.

Le conditionnement avant greffe fait appel à divers protocoles de chimiothérapie pouvant comporter des agents alkylants et pouvant éventuellement être associé à une irradiation corporelle totale (en cas d'hémopathies malignes). Les conditionnements standards sont associés à une toxicité importante. Les conditionnements d'intensité réduite (non-myéloablatifs) permettent de limiter la toxicité en utilisant les effets immunologiques du greffon.

Le choix d'un protocole de conditionnement dépend de nombreux critères, notamment l'état général, l'âge du patient, les co-morbidités et le type d'hémopathie.

On observe aujourd'hui peu de standardisation en termes de transplantation de CSH. La place de l'ATG-F dans ce schéma thérapeutique a été validée par l'étude clinique présentée ci-dessus, qui doit être utilisée en association aux schémas thérapeutiques existants au cours des 3 jours précédant la transplantation.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS est représentée par les enfants et les adultes bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

En 2010, et selon les données épidémiologiques issues du rapport annuel de l'Agence de la Biomédecine de 2010, allogreffe de CSH a été rapportée chez 1 644 patients (dont 246 enfants) majoritairement dans le cadre d'hémopathies malignes : leucémie aiguë myéloblastique (31,2%), leucémie aiguë lymphoblastique (14,5%) et myélodysplasies (9,5%).

La population cible de GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS est difficile à définir, mais pourrait être de l'ordre de 1600 patients si l'on considère que tous les patients devant recevoir une allogreffe de CSH sont potentiellement candidats à un traitement préparatoire par GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES FRESENIUS.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

---

<sup>1</sup> Evolution des conditionnements des greffes allogéniques de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte depuis 10 ans Bulletin du cancer 95 (1) : 87-97 Janvier 2008

<sup>2</sup> SFH Référentiel 2009, NCCN 2011 Non-Hodgkin's Lymphomas

<sup>3</sup> Gonzalez-Aguilar A, Houillier C, Soussain C, Hoang-Xuan K Prise en charge des lymphomes primitifs du système nerveux central Rev Neurol (Paris). 2011 Oct;167(10):721-8. Epub 2011 Sep 8.

<sup>4</sup> del Rio MS, Choquet S, Hoang-Xuan K, Glaisner S, Fourme E, Janvier M, Soussain C. Platine and cytarabine-based salvage treatment for primary central nervous system lymphoma. J Neurooncol. 2011 Nov;105(2):409-14. Epub 2011 Jun 9.