

Décision n° 2022.0311/DP/SEM du 3 juin 2022 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité ATGAM

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité ATGAM ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER pour la spécialité ATGAM, reçue le 24 février 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 4 mars 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 8 mars 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 14 mars 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n° 2022.0169/DC/SEM du 25 mai 2022 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 1^{er} juin 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament ATGAM dans l'indication « dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard, pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire PFIZER a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. Sa prévalence est estimée à 1/250 000 habitants et son incidence est de 2-3 cas par million d'habitants/an en Europe. Une aplasie médullaire sévère est une urgence thérapeutique. Les symptômes et la sévérité de l'aplasie médullaire diffèrent d'un malade à l'autre
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la Thymoglobuline n'est plus recommandée en 1^{ère} intention depuis qu'ATGAM (eATG) est devenu le traitement de référence dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients inéligibles à la greffe, à la suite de la démonstration de la supériorité d'ATGAM par rapport à la Thymoglobuline.

- Dès lors que la maladie est rare, grave et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par ATGAM (eATG) ne peut pas être différée.
- Ce médicament est présumé innovant. La commission a apprécié la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités du produit qui est devenu le traitement de référence dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients inéligibles à la greffe lors d'un accès préalable. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

ATGAM 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

5 mL en ampoule (verre). Boîte de 5.

du laboratoire PFIZER

dans l'indication « ATGAM est indiqué, dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard, pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 3 juin 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

Immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain (eATG)

ATGAM 50 mg/mL,

Solution à diluer pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication disposant d'une AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 1er juin 2022

- Aplasie médullaire acquise
- Secteur : hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : ATGAM est indiqué, dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard, pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	4
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	5
4.3	Mise en œuvre du traitement	8
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	8
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	8
5.	Conclusions de la Commission	13
6.	Recommandation de la Commission	13
7.	Informations administratives et réglementaires	14

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de la spécialité **ATGAM (immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain - eATG) 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**, indiquée dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

L'AMM a été octroyée le 24 janvier 2022 par l'ANSM dans cette indication (AMM nationale).

ATGAM (eATG) est disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives encadrées par un PUT depuis le 26 janvier 2012. Depuis le 16 janvier 2019, ATGAM (eATG) est également disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise, **en association avec la ciclosporine chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans** ne pouvant pas recevoir de greffe de moelle osseuse ». L'ATU de cohorte prendra fin le 1^{er} juin 2022.

ATGAM (eATG) est composé d'anticorps qui se lient à des protéines très diverses sur la surface des lymphocytes. Le mécanisme du traitement par ATGAM (eATG) dans l'aplasie médullaire est attribué à ses actions immunosuppressives. De plus, ATGAM (eATG) stimule directement la croissance des cellules souches hématopoïétiques et la libération de facteurs de croissance hématopoïétiques tels que l'IL-3 et le facteur stimulant les lignées de granulocytes/macrophages.

2. Indication

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« ATGAM est indiqué, dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard, pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible. »

A noter que cette indication est identique à l'indication validée par l'AMM et l'indication sollicitée pour le remboursement de droit commun.

3. Posologie et mode d'administration

« Seuls les médecins expérimentés dans le traitement immunosuppresseur doivent utiliser ATGAM (eATG). Il convient d'utiliser des établissements équipés et dotés de laboratoires adéquats et de ressources médicales de soutien pour les patients hospitalisés.

Posologie

Patients adultes et enfants de plus de 2 ans

Les recommandations posologiques sont basées sur le poids corporel (pc).

La dose totale recommandée est de 160 mg/kg de pc, administrée dans le cadre d'un traitement immunosuppresseur standard, comme suit (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) :

- 16 mg/kg de poids corporel/jour pendant 10 jours ou
- 20 mg/kg de poids corporel/jour pendant 8 jours ou
- 40 mg/kg de poids corporel/jour pendant 4 jours.

Surveillance et gestion des effets indésirables

Les patients doivent être surveillés attentivement pendant et après le traitement pour détecter tout effet indésirable. Les recommandations pour la surveillance et la prise en charge des effets indésirables sont incluses dans le tableau 1 (cf. RCP). Le traitement des effets indésirables doit être mis en place conformément aux directives locales.

[...]

Populations particulières

Insuffisant hépatique et rénal

Aucune étude clinique n'a été spécifiquement menée dans le but d'évaluer l'effet d'une insuffisance rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique d'ATGAM (eATG).

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1 du RCP.

Sujets âgés (> 65 ans)

L'expérience clinique chez les patients âgés n'a pas identifié de différences dans les réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes. Par conséquent, aucun ajustement de la dose n'est recommandé pour les patients âgés.

Mode d'administration

ATGAM (eATG) est destiné à l'administration par voie intraveineuse et doit être administré de préférence par une veine centrale à haut débit.

Prémédication

Il est recommandé d'administrer un corticoïde et un antihistaminique en prémédication avant la perfusion d'ATGAM (eATG), conformément aux directives de traitement locales. L'administration d'un anti-pyrétique peut également améliorer la tolérance de la perfusion d'ATGAM (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...]

Traitement immunosuppresseur concomitant

ATGAM (eATG) est le plus souvent administré avec la ciclosporine A. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'ATGAM (eATG) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

L'aplasie médullaire est une insuffisance médullaire quantitative secondaire à une raréfaction des cellules souches hématopoïétiques et responsable de cytopénies¹. On distingue les aplasies médullaires acquises (80 %) [le plus souvent d'origine immunologique qui inclut majoritairement les aplasies idiopathiques] des aplasies médullaires constitutionnelles secondaires à une anomalie génétique (15 à 20 %)¹.

L'aplasie médullaire est une maladie rare. Sa prévalence est estimée à 1/250 000 habitants¹ et son incidence est de 2-3 cas par million d'habitants/an en Europe¹. Cette incidence décrit une courbe bimodale avec un premier pic chez les sujets jeunes et un deuxième au-delà de 50 ans¹.

Selon les critères de Camitta¹, l'aplasie médullaire sévère est caractérisée par :

- une richesse médullaire à la biopsie ostéomédullaire < 25% (ou comprise entre 25 et 50% avec < 30% de cellules hématopoïétiques résiduelles),
- et 2 ou 3 des critères suivants : neutrophiles < 0,5 G/L, plaquettes < 20 G/L, réticulocytes < 60 G/L (sur automate – seuil retenu dans les études récentes, qui diffère du seuil classiquement retenu de 20 G/L en lecture manuelle).

L'aplasie médullaire modérée est définie comme une aplasie qui ne remplit pas les critères de l'aplasie médullaire sévère.

Les symptômes et la sévérité de l'aplasie médullaire diffèrent d'un malade à l'autre. L'aplasie médullaire peut être de découverte fortuite sur un hémogramme prescrit dans un autre contexte médical ou découverte en raison de symptômes en rapport avec les cytopénies (syndrome anémique, syndrome infectieux - lié à la neutropénie, syndrome hémorragique - lié à la thrombopénie)¹. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Le décès survient généralement suite à une hémorragie sévère ou à une infection grave et prédomine pendant les premiers mois de la maladie ou en cas de maladie avancée réfractaire à tout traitement. L'aplasie médullaire peut également évoluer vers une myélodysplasie ou une leucémie aiguë (hémo-pathies myéloïdes).

La prise en charge thérapeutique des aplasies médullaires dépend de la sévérité de l'aplasie, de sa cause et de l'âge du patient. Une aplasie médullaire sévère ou une forme modérée nécessitant des transfusions répétées est une indication à un traitement spécifique. Dans les formes sévères, il s'agit d'une urgence thérapeutique.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

La prise en charge thérapeutique des aplasies médullaires dépend de la sévérité de l'aplasie, de sa cause et de l'âge du patient. Une aplasie médullaire sévère ou une forme modérée nécessitant des transfusions répétées est une indication à un traitement spécifique. Dans les formes sévères, il s'agit d'une urgence thérapeutique.

¹ Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Aplasie médullaires acquises et constitutionnelles. Version juillet 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/aplasie_medullaire_pnds__20190813.pdf

La greffe de cellules souches hématopoïétiques constitue le traitement de référence en cas de donneur HLA identique intrafamilial chez les patients de moins de 40 ans, et permet d'obtenir une guérison dans plus de 80 % des cas d'aplasies médullaires acquises sévères¹. Elle constitue le seul traitement curatif.

Pour les patients inéligibles à la greffe (en raison de l'âge, de l'absence de donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes), le traitement de référence en 1^{ère} intention repose sur l'association de sérum anti-lymphocytaire (ATGAM) et de la ciclosporine. Néanmoins, le délai moyen de réponse hématologique à ce traitement est long, de l'ordre de 3 mois et peut aller jusqu'à 6 mois¹. A noter que chez les patients âgés, ce traitement est utilisé uniquement s'il n'existe pas des comorbidités cardiovasculaires ou rénales ou un risque de perte d'autonomie trop élevé lié à une hospitalisation prolongée¹.

En pratique, chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant des comorbidités rendant déraisonnable le traitement par ATGAM (eATG), la spécialité REVOLADE (eltrombopag) peut être utilisée préférentiellement en association à la ciclosporine ou en monothérapie¹ (hors AMM). Néanmoins, compte-tenu du manque de données robustes, ce traitement ne peut être proposé systématiquement en première intention.

Les soins de support (transfusions de globules rouges et de plaquettes, traitements anti-infectieux) doivent être associés aux traitements de 1^{ère} ligne.

La Thymoglobuline bénéficie d'une AMM dans l'aplasie médullaire. Dans son avis du 17 janvier 2007, la Commission a accordé à la Thymoglobuline un SMR important et a considéré qu'elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. Depuis la publication des résultats de l'étude Scheinberg et al. (2011)² (randomisée, monocentrique, menée en ouvert) qui a démontré la supériorité d'ATGAM (eATG) par rapport à la Thymoglobuline en termes de réponse hématologique, la Thymoglobuline n'est plus recommandée en 1^{ère} intention et ATGAM (eATG) est devenu le traitement de référence.

Chez les patients en échec du traitement immunosuppresseur ou en rechute précoce, une allogreffe peut être discutée pour les sujets de moins de 30 (et jusqu'à 40 ans selon l'état général du patient) ayant un donneur HLA compatible phéno-identique 10/10 et les patients de plus de 40 ans ayant un donneur géno-identique¹. Chez les patients de plus de 50 ans, une allogreffe ne sera proposée qu'au cas par cas, en cas d'échec des autres traitements possibles¹. Un deuxième traitement immunosuppresseur par Thymoglobuline³ et ciclosporine peut être proposé chez les patients de plus de 30 ans en rechute sans donneur géno-identique, ou de moins de 30 ans n'ayant pas de donneur phéno-identique 10/10. Une association avec eltrombopag peut être proposée dans cette situation¹. Dans l'avis de la Commission du 7 septembre 2016 relatif à REVOLADE (eltrombopag)⁴, la CT a considéré que REVOLADE (eltrombopag) constitue un traitement à visée non curative qui a une place limitée aux adultes réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou lourdement pré-traités et ne pouvant recevoir une greffe allogénique. En l'absence de donnée sur la survie, ce médicament ne peut conduire à la guérison puisqu'il ne participe pas à la logique d'une transplantation allogénique, ni à l'induction d'une immunosuppression pouvant réduire le *primum movens* auto-immun de cette maladie.

La non prise de greffe dans les 30 jours qui suivent la greffe ou le rejet de greffe dans les 6 mois après la greffe (exceptionnel mais possible à plus long terme) ne sont pas rares en cas d'aplasie médullaire

² Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2011;365(5):430-8.

³ Le RCP de Thymoglobuline mentionne que la Thymoglobuline (rATG) bénéficie d'une AMM dans le traitement de l'aplasie médullaire, néanmoins, l'indication dans l'aplasie médullaire n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés effectués avec la thymoglobuline (rATG). RCP Thymoglobuline disponible sur la base de données publique des médicaments : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62850870&typedoc=R> [consulté le 28/04/2022]

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 7 septembre 2016 relatif à REVOLADE (eltrombopag). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/revolade_ams_pic_ei_avispostobs_modifiele19092016_ct15134.pdf [consulté le 28/04/2022]

du fait du caractère auto-immun des aplasies médullaires acquises mais aussi des multiples transfusions reçues avant la greffe quel que soit le type d'aplasie. Dans ces cas-là, une seconde greffe est possible en fonction de l'état général du malade et de l'état hématologique (hématopoïèse résiduelle ou pancytopenie sévère)¹. D'autres traitements peuvent être aussi utilisés (hors AMM) tels que l'alemtuzumab notamment en cas de toxicité importante de la ciclosporine ainsi que les androgènes. Les données publiées étant extrêmement limitées, les androgènes doivent être réservés aux formes réfractaires ou en rechute non éligibles à un autre traitement.

A noter enfin qu'une étude récente, multicentrique de phase III [étude RACE⁵] a évalué l'efficacité de l'ajout de REVOLADE (eltrombopag) à l'association ATGAM (eATG) + ciclosporine, dans le traitement de l'aplasie médullaire sévère (actuellement hors AMM).

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ATGAM (eATG) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible.

4.2.2.1 Médicaments

Actuellement, pour les patients inéligibles à l'allogreffe (en raison de l'âge, de l'absence de donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes), le traitement de référence en 1^{ère} intention et recommandé en première ligne repose sur l'association de sérum anti-lymphocytaire (ATGAM) et de la ciclosporine.

En pratique, REVOLADE (eltrombopag) ne peut être utilisé que chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant des comorbidités rendant déraisonnable le traitement par ATGAM (eATG). De plus, on ne dispose pas de données robustes quant à son utilisation en première ligne et la Commission a limité son utilisation aux adultes **réfractaires à un traitement immunosuppresseur** antérieur ou lourdement pré-traités et ne pouvant recevoir une greffe allogénique⁴. Ne se situant pas au même niveau de la stratégie thérapeutique (en première intention), REVOLADE (eltrombopag) n'est pas considéré comme comparateur cliniquement pertinent d'ATGAM.

La Thymoglobuline bénéficie également d'une AMM dans l'aplasie médullaire. Dans son avis du 17 janvier 2007, la Commission a accordé à la Thymoglobuline un SMR important et a considéré qu'elle n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu. Cette spécialité est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent d'ATGAM dans la mesure où elle représentait le standard de traitement avant l'arrivée d'ATGAM et l'étude Scheinberg et al. (2011) qui a démontré la supériorité d'ATGAM (eATG) par rapport à la Thymoglobuline.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les soins de support (transfusions de globules rouges et de plaquettes, traitements anti-infectieux...) doivent être associés aux médicaments sus-cités.

⁵ Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Iacobelli S, Terwel SR, Cook R, Griffin M, et al. Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2022;386(1):11-23.

➔ Conclusion

La Thymoglobuline est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent d'ATGAM (eATG), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

La Thymoglobuline bénéficie d'une AMM dans l'aplasie médullaire. Compte-tenu de la supériorité d'ATGAM (eATG) démontrée par rapport à la Thymoglobuline dans l'étude de Scheinberg et al. (2011)², en termes de réponse hématologique, la Thymoglobuline n'est plus recommandée en 1^{ère} intention et ATGAM (eATG) est devenu le traitement de référence dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients inéligibles à la greffe. De plus, l'AMM de la Thymoglobuline n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés effectués avec la Thymoglobuline (rATG)³.

Ainsi la Commission considère qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par ATGAM (eATG) ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

ATGAM (eATG) a obtenu le 24/01/2022, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

L'association ATGAM (eATG) et la ciclosporine est indiquée en première intention dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus et inéligibles à la greffe (en raison de l'âge, de l'absence de donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes). Cette association est susceptible d'apporter un changement substantiel dans la prise en charge de ces patients.

4.5.2 Données disponibles

La demande d'inscription d'ATGAM (eATG) repose sur principalement 2 études cliniques fournies par le laboratoire :

- l'étude 3-197 de Champlin et al. (1983)⁶, étude randomisée comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance d'ATGAM (eATG) en monothérapie versus soins de support dans le traitement

⁶ Champlin R, Ho W, Gale RP. Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia: a prospective randomized trial. N Engl J Med. 1983;308(3):113-8.

de l'aplasie médullaire modérée à sévère. En raison du faible nombre de patients, de son utilisation en monothérapie alors que l'AMM est validée en association à la ciclosporine et en l'absence d'un protocole et d'un rapport d'étude détaillés (seulement un rapport technique est disponible), cette étude est décrite succinctement.

- l'étude de Scheinberg et al. (2011)² ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'immunoglobuline de lapin anti-thymocytes humains (rATG) en association à la ciclosporine versus ATGAM (eATG) associée à la ciclosporine chez les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère et naïfs de tout traitement.

Le laboratoire a également fourni d'autres études qui n'ont pas été retenues et ne sont donc pas détaillées dans le présent avis car ne permettant pas de conclure quant à l'efficacité et la tolérance d'ATGAM (eATG) :

- une étude (3-198)⁷ dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'ATGAM (eATG) en association à un androgène (oxymétholone) versus ATGAM (eATG) en association à une perfusion de moelle osseuse et à un androgène (oxymétholone),
- une étude de Champlin et al. (1985) [l'étude 5000]⁸ dont l'objectif était d'étudier l'effet des androgènes en association à ATGAM (eATG) versus ATGAM (eATG) seul chez les patients ayant une aplasie médullaire modérée ou sévère. De plus, selon le PNDS (2019)¹, les androgènes sont réservés aux formes réfractaires ou en rechute non éligibles à un autre traitement¹.
- une étude de Scheinberg et al. (2009)⁹ dont l'objectif était d'étudier l'effet de sirolimus en association ATGAM (eATG) et ciclosporine versus ATGAM (eATG) + ciclosporine chez les patients ayant une aplasie médullaire sévère,
- une étude de Peffault de Latour et al. (2022)⁵ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'ajout de REVOLADE (eltrombopag) à l'association ATGAM (eATG) + ciclosporine, dans le traitement de l'aplasie médullaire sévère,

Le laboratoire a également fourni les données des rapports d'ATU et les résultats d'une enquête nationale sur l'utilisation d'ATGAM chez les patients ayant une aplasie médullaire acquise et pris en charge dans les centres de références¹⁰.

4.5.2.1 Efficacité

Etude 3-197 de Champlin et al. (1983)⁶

Il s'agit d'une étude, monocentrique, randomisée, comparative, menée en aveugle¹¹ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'ATGAM (eATG) en monothérapie par rapport aux soins de support seuls dans le traitement de l'aplasie médullaire modérée à sévère.

Les patients ont été randomisés selon la sévérité de l'aplasie médullaire (modérée ou sévère) et le délai du diagnostic (moins de 4 mois ou plus que 4 mois).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients âgés entre 3 et 65 ans, non éligibles à une greffe de CSH,

⁷ P. L. Lomen et al. Treatment of Aplastic Anemia in Patients Without an HLA-Matched Donor. Use of Antithymocyte Globulin in ATGAM, Mismatched Marrow, and Androgens. December 1982

⁸ Champlin RE HW, Feig SA, et al. . Do androgens enhance the response to antithymocyte globulin in patients with aplastic anemia? A prospective randomized trial. . Blood. 1985;1985;66(1):184-8.

⁹ Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Scheinberg P, Boss C, Sloan EM, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. Haematologica. 2009;94(3):348-54.

¹⁰ Peffault de Latour R, et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia. Am J Hematol. 2018 May;93(5):635-642.

¹¹ L'évaluation de la réponse par l'investigateur a été menée en aveugle

- Atteints d'aplasie médullaire modérée à sévère, avec au moins 2 critères parmi les critères suivants :
- Plaquettes < 50 G/L,
- Granulocytes < 1 G/L,
- Réticulocytes < 60 G/L.

ATGAM (eATG) a été administré à la posologie de 20mg/kg/j pendant 8 jours.

Les patients traités par ATGAM (e-ATG) ont reçu une prémédication avant l'administration et de la prednisone pendant 8 jours après l'administration.

Résultats

Au total, 41 patients âgés de 6 à 70 ans ont été inclus dans l'étude (21 dans le groupe ATGAM (eATG) et 20 dans le groupe contrôle). Le nombre des patients âgés de moins de 18 ans n'est pas disponible dans le rapport technique [le nombre de patients âgés entre 5 et 14 ans inclus a été de : un patient dans le groupe ATGAM (4,8 %) versus 6 dans le groupe contrôle (30 %). Le nombre de patients âgés entre 15 et 24 ans inclus a été de : 6 patients dans le groupe ATGAM (28,6 %) versus 2 patients dans le groupe contrôle (10 %)].

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les deux groupes. L'âge médian des patients inclus était de 33 ans dans le groupe ATGAM (eATG) [min-max : 9-70 ans] et de 30 ans dans le groupe contrôle [min-max : 6-65 ans]. L'aplasie médullaire était sévère chez 68,3 % des patients inclus. Elle était idiopathique chez 62 % des patients du groupe ATGAM (eATG) et chez 80 % des patients du groupe contrôle.

Selon l'investigateur, à 3 mois de suivi, une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes en termes de réponse hématologique : une amélioration des paramètres hématologiques¹² a été observée chez la moitié des patients du groupe ATGAM (11 patients/21) et chez aucun patient du groupe contrôle (p=0,0005). Parmi ces 11 patients répondeurs du groupe ATGAM (eATG), un seul patient était âgé de moins de 18 ans (9 ans).

A 3 mois de suivi, 12 patients du groupe contrôle ont reçu ATGAM (eATG) pendant 3 mois. Une réponse hématologique partielle a été observée chez 6 patients/12 parmi lesquels 1 seul patient était âgé de moins de 18 ans (6 ans).

Etude de Scheinberg et al. (2011)²

Étude de phase II de supériorité, monocentrique, randomisée, menée en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la Thymoglobuline (immunoglobulines de lapin anti-thymocytes humains) associée à la ciclosporine par rapport à ATGAM (immunoglobuline équine anti-thymocytes humains) associée à la ciclosporine et à l'alemtuzumab, chez les patients ayant une aplasie médullaire sévère et naïfs de tout traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Patients inéligibles à la greffe
- Age ≥ 2 ans et poids > 12 kg
- Sujets ayant une aplasie médullaire sévère définie par une hypocellularité de la moelle osseuse inférieure à 30 % et une pancytopenie sévère définie sur la base d'un hémogramme avec au moins deux des trois critères suivants :
 - Nombre absolu neutrophiles (NAN) < 0,5 G/L

¹² L'amélioration hématologique est définie par une amélioration par rapport aux valeurs à l'inclusion du taux de PNN d'au moins 0,5 G/L, du taux des plaquettes d'au moins 30 G/L ou la non nécessité des transfusions de globules rouges.

- Nombre absolu de réticulocytes < 60 G/L
- Plaquettes < 20 G/L

Le critère de jugement principal était **la réponse hématologique** évaluée au 6^{ème} mois, à partir de la numération de la formule sanguine. La réponse hématologique est considérée lorsque les critères d'aplasie médullaire sévère ne sont plus remplis, c'est-à-dire hémogramme avec au moins deux des trois critères suivants : nombre absolu neutrophiles (NAN) $\geq 500/\mu\text{L}$, nombre absolu de réticulocytes $\geq 60\,000/\mu\text{L}$, plaquettes $\geq 20\,000/\mu\text{L}$.

Les critères de jugement secondaires (taux de rechute et survie globale) étaient considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha dû à la multiplicité des tests.

Résultats

Au total, 120 patients ont été inclus (60 dans le groupe ATGAM et 60 dans le groupe Thymoglobuline). Les patients inclus dans l'étude étaient âgés entre 2 et 77 ans. Le pourcentage des patients âgés de moins de 18 ans était de 20 % dans le groupe ATGAM (eATG) et de 30 % dans le groupe Thymoglobuline (rATG). Le taux de réponse hématologique (critère de jugement principal), à 6 mois, était de 68 % dans le groupe ATGAM ($\text{IC}_{95\%} = [56 \text{ à } 80]$) versus 37 % dans le groupe Thymoglobuline ($\text{IC}_{95\%} = [24-49]$), $p < 0,001$. La majorité des patients répondeurs ont obtenu une réponse dès 3 mois (seuls 4 patients dans le groupe ATGAM (eATG) et 2 dans le groupe Thymoglobuline ont obtenu une réponse entre 3 et 6 mois).

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans ces études.

Données d'utilisation

ATGAM (eATG) est disponible en France dans le cadre d'ATU nominatives encadrées par un PUT depuis le 26 janvier 2012 dans l'indication suivante : « traitement de l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients ne pouvant pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques ». Depuis le 16 janvier 2019, ATGAM (eATG) est également disponible dans le cadre d'une ATU de cohorte dans l'indication suivante : « traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise, **en association avec la ciclosporine chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans** ne pouvant pas recevoir de greffe de moelle osseuse ».

Au total, 489 patients ont été traités par ATGAM dans le cadre de l'ATUn et 300 patients dans le cadre de l'ATUc, en association à la ciclosporine. Environ un patient sur cinq était âgé de moins de 18 ans. L'évaluateur a considéré que la réponse était partielle ou complète chez plus de la moitié des patients, chez lesquels les données étaient disponibles à 6 mois de suivi [62,5 % dans l'ATUn ($n = 183/293$)¹³ et 67,6 % ($n=23/34$)¹⁴ dans le cadre de l'ATUc].

Une enquête nationale rétrospective sur l'utilisation d'ATGAM a été menée entre septembre 2011 et mars 2017¹⁰ auprès des centres de référence français. Au total, 465 patients ont été traités par ATGAM (ATU) : 25,6 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. A un an, 72 % (144/200 patients évaluable) des patients ont présenté une réponse partielle et 13 % (26/200 patients évaluable) une réponse complète.

¹³ Chez ces patients, la réponse était partielle ou complète (sans précision).

¹⁴ Chez ces patients, la réponse était partielle selon l'évaluateur.

4.5.2.2 Tolérance

Dans l'étude 3-197 de Champlin et al. (1983)⁶, le traitement par ATGAM a été associé à une fièvre, frissons, rash, thrombocytopénie et hypersensibilité (maladie sérique) chez tous les patients. Sept décès ont été rapportés dans chaque groupe (essentiellement à cause d'une infection ou d'une hémorragie, aucun décès n'a été considéré lié à ATGAM).

Dans l'étude de Scheinberg et al. (2011)², la majorité des événements indésirables graves rapportés était des infections (n = 23/60 dans le groupe ATGAM et n = 16/60 dans le groupe Thymoglobuline). Au total, 4 décès ont été rapportés dans le groupe ATGAM (hémorragie intracrânienne, sepsis, cancer du poumon et un décès survenu après une greffe CSH) et 14 dans le groupe Thymoglobuline [hémorragie intracrânienne (2), infection (3), après une greffe CSH (6), accident de la route (1), cause inconnue (2)]. La causalité d'ATGAM n'a pas été précisée.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté dans les données issues des ATU. Au total, 457 effets indésirables graves ont été rapportés chez 194 patients. Seize patients ont présenté un effet indésirable d'issue fatale possiblement lié au traitement par ATGAM (eATG), essentiellement en raison d'un manque d'efficacité (n = 10). Dans l'enquête nationale sur l'utilisation d'ATGAM (eATG)¹⁰, les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient principalement des infections (24 %) et des hémorragies (6 %). Au total, 55 décès (11,8 %) ont été rapportés : infections dont sepsis (n = 29), insuffisance cardiaque (n = 4), hémorragies (n = 4), hémopathies malignes (n = 3) et cancer solide (n = 3). La causalité d'ATGAM (eATG) n'a pas été précisée.

4.5.3 Plan de développement

Aucune étude supplémentaire n'est prévue dans le plan de développement, à la date de la présente évaluation.

4.5.4 Conclusion

Compte-tenu de :

- la modalité de prise en charge apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus et inéligibles à la greffe (en raison de l'âge, de l'absence de donneur compatible et/ou de pathologies concomitantes) ;
- la démonstration de la supériorité d'ATGAM (eATG) par rapport à la thymoglobuline (rATG)², tous deux en association à la ciclosporine chez les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère et naïfs de tout traitement, en termes de taux de réponse hématologique à 6 mois (critère de jugement principal) dans une étude randomisée en ouvert (68 % versus 37 %) ;
- son profil de tolérance connu et acceptable au regard de son utilisation depuis 2011 en ATU en France ;
- du fait qu'ATGAM (eATG) est actuellement le traitement de référence dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients inéligibles à la greffe ;
- du plan de développement adapté ;
- du besoin médical insuffisamment couvert.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité

☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante

☒ Le médicament comble un besoin médical insuffisamment couvert

Au regard des critères satisfaits, ATGAM (eATG) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. Sa prévalence est estimée à 1/250 000 habitants et son incidence est de 2-3 cas par million d'habitants/an en Europe.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où la Thymoglobuline n'est plus recommandée en 1^{ère} intention depuis qu'ATGAM (eATG) est devenu le traitement de référence dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients inéligibles à la greffe, à la suite de la démonstration de la supériorité d'ATGAM par rapport à la Thymoglobuline dans l'étude de Scheinberg et al (2011).
- ➔ Dès lors que la maladie est grave, rare et invalidante et qu'il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement par ATGAM (eATG) ne peut pas être différée.
- ➔ ATGAM (eATG) en association à la ciclosporine, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant selon la commission. La commission a apprécié la définition de la présomption d'innovation en tenant compte des spécificités du produit qui est devenu le traitement de référence dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients inéligibles à la greffe lors d'un accès préalable. Il comble un besoin insuffisamment couvert et son plan de développement est adapté.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'ATGAM (eATG) « dans le cadre du traitement immunosuppresseur standard, pour le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire acquise d'étiologie immunologique connue ou suspectée chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus qui ne peuvent pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 14/03/2022 Date d'examen et d'adoption : 01/06/2022
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (contribution écrite) : HPN France – APLASIE MEDULLAIRE
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	ATGAM 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion 34009 550 869 8 7 : 5 mL en ampoule (verre). Boîte de 5.
Demandeur	PFIZER
AMM	Date de l'indication AMM concernée par la demande (AMM nationale) : 24/01/2022 Le titulaire l'AMM met en œuvre avant le 31/12/2024, la mesure post-autorisation ci-après : Plan de Développement Post-Autorisation dans le cadre du plan de gestion de risque : programme d'Autorisation Temporaire d'Utilisation en France. Il est considéré comme un engagement post-approbation pour la surveillance de l'efficacité et de l'innocuité du produit chez les patients adultes, pédiatriques et âgés.
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Classification ATC	L04AA03

ATGAM 50 mg/mL,, 1er juin 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr