

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Immunoglobuline équine anti-lymphocyte T hu-
main (eATG)****ATGAM 50 mg/mL,****solution à diluer pour perfusion****Première évaluation****SYNTHÈSE D'AVIS 20 juillet 2022**

- **Aplasie médullaire acquise**
- **Secteurs : Hôpital**

L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique par rapport à THYMOGLOBULINE dans la prise en charge.

Quelle place dans la 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. Elle fait appel soit à la greffe de cellules souches hématopoïétiques soit à un traitement immunosuppresseur par sérum antilymphocytaire (ATGAM) associé à la ciclosporine ainsi que les soins de supports. Le choix entre la greffe de cellules souches hématopoïétiques et un traitement immunosuppresseur intensif dépend de l'âge, des comorbidités et de la disponibilité d'un donneur.

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 sévères. 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 mois. 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 prolongée.

En pratique, chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant des comorbidités, la spécialité REVOLADE (eltrombopag) peut être utilisée en association à la ciclosporine ou en monothérapie (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) (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 allo-greffe 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-identique. 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 possibles. Un deuxième traitement immunosuppresseur par THYMOGLOBULINE 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 situation. Dans l'avis de la Commission du 7 septembre 2016 relatif à REVOLADE (eltrombopag), 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 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). 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 RACE] 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).

Place d'ATGAM dans la stratégie thérapeutique :

L'association ATGAM (eATG) et ciclosporine est le traitement de référence à utiliser en première intention 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 (CSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr

ATGAM 50 mg/mL,, 15 juin 2022

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