

Décision n°2023.0265/DC/SEM du 13 juillet 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de la spécialité ATGAM

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 juillet 2023.

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 la décision d'autorisation d'accès précoce de la Haute Autorité de santé n°2022.0311 du 3 juin 2022 ;
Vu la demande de renouvellement d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire PFIZER reçue le 5 mai 2023 ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 9 mai 2023 au demandeur ;
Vu les éléments reçus les 17 et 22 mai 2023 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 23 mai 2023 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 5 juillet 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

L'autorisation d'accès précoce, délivrée le 3 juin 2022 à la spécialité ATGAM 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 » est renouvelée pour une durée de 12 mois à compter de la notification de la présente décision.

Article 2

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 13 juillet 2023.

Pour le collège :
La présidente de séance
Pr Anne-Claude CREMIEUX
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

**Immunoglobuline équine anti-lymphocyte T
humain (eATG)**

ATGAM 50 mg/ml,

Solution à diluer pour perfusion

**Renouvellement de l'autorisation d'accès pré-
coce**

Adopté par la Commission de la transparence le 5 juillet 2022

- Aplasie médullaire acquise
- Adulte / Enfant (≥ 2 ans)

Synthèse

Avis favorable au renouvellement **de l'autorisation d'accès précoce d'ATGAM (eATG)** dans l'indication suivante : « **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.	Environnement médical	4
3.	Synthèse des nouvelles données	4
3.1	Nouvelles données cliniques	4
3.2	Données du PUT-RD	4
4.	Discussion	6
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	6
6.	Annexes	Erreur ! Signet non défini.

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Renouvellement de l'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentation concernée	immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain (L04AA03). ATGAM 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion – 5 mL en ampoule (verre). B/ 5. (34009 550 869 8 7)
Laboratoire	PFIZER
Indication concernée par l'évaluation	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS le 03 juin 2022 en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique dans l'indication suivante : « 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». Le laboratoire revendique un renouvellement de l'autorisation d'accès précoce dans un périmètre identique à celui en vigueur. En date du 20 juillet 2022, la CT a rendu un avis favorable au remboursement dans cette indication, et lui a octroyé un SMR important et une ASMR IV
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	– Date initiale (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 et statuts	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.
Posologie dans l'indication évaluée	« 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 <i>Patients adultes et enfants de plus de 2 ans</i> 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. <i>Surveillance et gestion des effets indésirables</i> 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. » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un immunosuppresseur sélectif
Informations au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, ATGAM (eATG) est pris en charge dans une indication superposable dans les pays suivants : Allemagne, Danemark, Finlande, Pays Bas, Slovénie et Suède Aux Etats-Unis, ATGAM (eATG) dispose d'une AMM dans une indication superposable, à savoir dans « le traitement des formes modérées à sévères de l'aplasie médullaire chez les patients ne pouvant pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques. »
Autre indication de l'AMM	Sans objet »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date de l'avis : 5 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non
Modalités de dépôt du prochain rapport de synthèse	Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 1 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débiter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

2. Environnement médical

Depuis le précédent avis rendu, l'environnement médical est inchangé.

3. Synthèse des nouvelles données

3.1 Nouvelles données cliniques

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été versée au dossier.

3.2 Données d'utilisation (notamment PUT-RD)

Le laboratoire a fourni les données recueillies dans le cadre du PUT-RD sur la période du 03/08/2022 au 14/04/2023.

Rappel de la population cible évaluée par la Commission	La population cible d'ATGAM (eATG) est estimée entre 110 et 160 patients par an.
Nombre de patients ayant complétés	– la fiche de demande : 105 patients, dont 103 ont été inclus et 2 sont toujours en attente d'inclusion en raison de demandes en attente de validation par la pharmacie. – la fiche d'initiation : 5 patients – la fiche de suivi : 5 patients – la fiche d'arrêt : 9 patients Seulement 2 patients ont à la fois un formulaire d'initiation de traitement et un formulaire de suivi validés.

Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient les caractéristiques patients, la présence d'une aplasie médullaire et sa sévérité ainsi que le bilan hématologique.

Parmi les 103 patients inclus, l'âge moyen était de 41,9 ans (médiane : 43 ; min-max : 1-77), 35 d'entre eux avaient une aplasie médullaire acquise (34,0 %) et 23 une aplasie médullaire idiopathique (22,3 %). Quatorze patients avaient reçu un traitement antérieur par érythropoïétine (13,6 %), 11 par ciclosporine A (10,7 %), 8 par corticostéroïdes (7,8 %), 6 par G-CSF (5,8 %), 4 par globuline antithymocyte (ATG) de Cheval, 3 par androgènes (2,9 %), 2 par rituximab (1,9 %) et 1 par ATG de Lapin (1,0 %), eculizumab (1,0 %) et alemtuzumab (1,0 %).

Parmi les 5 patients dont la visite d'instauration a été validée par le prescripteur et ayant reçu au moins une dose de traitement, tous avaient une aplasie médullaire idiopathique. Tous les patients avaient reçu une transfusion sanguine avant le début du traitement. Ils avaient tous reçu des plaquettes et 3 d'entre eux avaient reçu des globules rouges.

Concernant la sévérité de la maladie, 2 patients avaient une aplasie médullaire non sévère et 3 patients une aplasie médullaire très sévère. Le délai moyen entre le diagnostic et la mise sous traitement était de 2,4 mois (ET : 1,5).

Soixante-quatre (64) centres (80 prescripteurs) ont participé au programme d'accès précoce (AP). Les prescripteurs exerçaient majoritairement dans des CHU (74 %).

Conditions d'utilisation du médicament

Les variables recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la posologie, la durée prescrite du traitement, les traitements associés et la prémédication prévue en vue de la perfusion.

La posologie d'ATGAM (eATG) était de 40 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 4 jours, soit la posologie préconisée dans l'AMM.

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Les variables d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD étaient la réponse hématologique avec disparition des critères d'aplasie médullaire sévère et le maintien de l'indépendance transfusionnelle. Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie dans le cadre du PUT-RD.

Sur la période du 03/08/2022 au 14/04/2023, seuls 2 patients ont eu au moins une visite de suivi à 3 mois validée par le prescripteur. Compte tenu du faible nombre de patient (n=2) aucune conclusion formelle ne peut être tirée des données d'efficacité recueillies dans le cadre du PUT-RD.

Profil de tolérance

Concernant la pharmacovigilance, 7 cas, incluant 4 cas graves, ont été rapportés et enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance. Il y a eu 1 cas d'évolution fatale chez un patient ayant présenté une hémorragie intra-alvéolaire conduisant à son décès à J4 d'un traitement par ATGAM. Aucune causalité n'a été rapportée. Le titulaire de l'AMM a évalué qu'une relation causale ne pouvait pas être totalement exclue.

Les 7 cas incluaient 9 effets indésirables dont 3 effets indésirables inattendus : infection au cytomégalo-virus(grave), hémorragie alvéolaire pulmonaire (grave), et COVID-19 (non grave).

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié au cours de cette période.

Autres données de tolérance

Depuis le dernier avis de la CT, le 4^{ème} rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR) pour l'immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain couvrant la période du 17 novembre 2018 au 16 novembre 2022 est disponible.

Durant cette période, l'exposition post-commercialisation a concerné 18 310 (en supposant une posologie de 15 mg/kg pour un total de 21 doses) et 36 048 (en supposant une posologie de 160 mg/kg comme dose totale) patients. Un cas d'anaphylaxie systémique et 110 cas d'infection ont été rapportés. Par ailleurs, au cours de la période de ce PSUR, les signaux de sécurité de la leucoencéphalopathie multifocale progressive, de la néphropathie à BK virus, de la maladie lymphoproliférative, de la réactivation d'un virus hépatique antérieur, d'hémorragies (non précisées) et d'une pneumopathie interstielle ont été évalués et classés sans risque.

Les données de sécurité issues du PSUR sur la période du 17 novembre 2018 au 16 novembre 2022 sont conformes au profil de tolérance connu d'ATGAM (eATG).

4. Discussion

Sans objet

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

Les données soumises pour la demande de renouvellement et les données acquises de la science ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes concernant les critères d'éligibilité à l'accès précoce (décision de la HAS du 03/06/2022).

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

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.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure 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 THYMOGLOBULINE dans l'étude de Scheinberg et al (2011).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

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.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

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.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable au renouvellement de l'autorisation d'accès précoce de ATGAM (eATG) 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 ».

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.

- La Commission recommande le renouvellement de l'autorisation d'accès précoce pour une durée de 12 mois.