
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce ATGAM

Rapport n° 1 Période du 03 Août 2022 au 14 Avril 2023

1- Introduction

ATGAM® 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion (immunoglobuline équine anti-thymocytes humains) a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) 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 » du 26 janvier 2012 au 02 août 2022 ainsi que 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 » du 16 janvier 2019 au 02 août 2022.

Une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été obtenue en France le 24 Janvier 2022 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. »

L'autorisation d'accès précoce a été octroyée à ATGAM® 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 ».

2- Données recueillies dans le cadre de l'AAP

a. Caractéristiques des patients et des prescripteurs

Suivi des patients

Au cours de la période considérée, une autorisation d'accès précoce a été demandée pour 105 patients : 103 ont été inclus et 2 sont toujours en attente d'inclusion en raison de demandes en attente de validation par la pharmacie.

Le traitement par ATGAM® a été initié chez 100 patients (pour lesquels un bon de commande a été reçu) sur les 103 patients inclus du 03 août 2022 au 14 avril 2023.

Durant cette période, 13 patients ont été considérés comme exposés au traitement (ont reçu au moins une dose d'ATGAM®).

Au moment de la rédaction de ce rapport, 5 formulaires d'initiation de traitement, 5 formulaires de suivi et 9 formulaires de fin de traitement ont été validés par les prescripteurs. Seuls 2 patients ont à la fois un formulaire d'initiation de traitement et un formulaire de suivi validés.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques principales des 103 patients inclus étaient les suivantes :

- 56 hommes (54,4 %) et 47 femmes (45,6 %) ;
- Age moyen à la demande du traitement de 41,9 ans ($\pm 22,4$) avec 20 patients (19,4 %) de moins de 18 ans ;
- Poids moyen à l'inclusion de 66,9 kilogrammes ($\pm 23,4$) ;
- Taille moyenne à l'inclusion de 163,8 centimètres ($\pm 18,8$) ;
- IMC moyen à l'inclusion de 24,1 ($\pm 6,3$).

Caractéristiques de la pathologie

Les caractéristiques de la pathologie des 5 patients pour lesquels une visite d'initiation a été validée par le prescripteur étaient les suivantes :

- Age moyen à l'initiation de l'ATGAM® de 26,8 ans ($\pm 26,2$)
- 5 patients (100 %) avec un caryotype normal ;
- Aplasie médullaire idiopathique chez 5 patients (100 %).
- 5 patients (100 %) ont reçu des transfusions sanguines, 5 (100 %) ont reçu des plaquettes, 3 (75 %) ont reçu des CGR.
- 2 patients (40 %) avec une aplasie médullaire non sévère et 3 patients (60 %) avec une aplasie médullaire très sévère.

Parmi les patients dont la visite d'initiation a été validée par le prescripteur, aucun n'avait été traité auparavant par ATG lapin ou ATG cheval. 1 patient avait déjà été traité par Ciclosporine A. 1 patient avait déjà été traité par érythropoïétine et aucun patient n'avait auparavant été traité par G-CSF. 1 patient a été précédemment traité par des corticostéroïdes et aucun des patients n'a été précédemment traité par androgènes. Aucun des patients n'avait été traité auparavant par Rituximab, Eculizumab ou Alemtuzumab.

Centres et Médecins participants

Au cours de la période de référence, 64 centres (80 médecins) ont participé au programme d'accès précoce (AP).

Raisons d'arrêt du traitement

Nous avons reçu 9 fiches d'arrêt de traitement (8 en raison d'une fin de traitement telle que définie dans le RCP et 1 décès).

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose recommandée par le centre de référence (Hôpital of St. Louis - Département d'hématologie et de greffe de moelle osseuse) est de 40 mg/kg/jour par voie intraveineuse pendant 4 jours. Ce schéma posologique est cohérent avec celui référencé dans The New England Journal of Medicine "Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia", 2011 ; 365 : 430-8.

c. Données d'efficacité

Concernant les réponses au traitement, parmi les 2 patients avec au moins une visite de suivi à 3 mois validée par le prescripteur :

- 2 patients avec aplasie médullaire sévère (100%, n=2) ;
- Indépendance transfusionnelle maintenue pour 1 d'entre eux (50%, n=2) ;
- Pas de réponse au traitement pour 1 patient (100% ; n=1). Donnée manquante pour 1 patient.

d. Données de qualité de vie

Non applicable car le PUT-RD ne comporte pas de questionnaire sur la qualité de vie.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Au cours de la période, 7 cas de pharmacovigilance (dont 4 cas graves) reliés au traitement par ATGAM ont été rapportés chez 7 patients inclus dans l'AP. Un cas fatal a été rapporté chez un patient ayant présenté une hémorragie alvéolaire pulmonaire ayant conduit au décès le 4^e jour de traitement par ATGAM. La causalité n'a pas été évaluée par le médecin. Le laboratoire a évalué qu'un lien de causalité ne pouvait être exclu.

Ces 7 cas rapportaient 9 effets indésirables dont 3 inattendus : « infection à cytomégalo virus (grave) », « hémorragie alvéolaire pulmonaire » (grave) et « COVID-19 » (non grave).

Aucune situation spéciale n'a été rapportée.

Aucun signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'AP durant la période considérée.

3- Conclusion

Du 03 Août 2022 au 14 Avril 2023, 103 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce d'ATGAM®. Parmi ces 103 patients, le traitement par ATGAM® a été initié chez 100 patients (pour lesquels un bon de commande a été reçu). Durant cette période, 13 patients ont été considérés comme exposés au traitement (ont reçu au moins une dose d'ATGAM®). Au regard du faible nombre de formulaire de suivi reçu, les données disponibles ne nous permettent pas de préjuger de l'efficacité du traitement.

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 : "Cytomegalovirus infection" (Grave), "Pulmonary alveolar haemorrhage" (Grave), et "COVID-19" (non grave).

Les données de sécurité d'ATGAM sur la période de ce rapport, montre un profil bénéfice/risque global qui reste inchangé et favorable