
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce ATGAM

Rapport n° 2 Période du 15 Avril 2023 au 06 Février 2024

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 total, 236 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce, dont 133 patients inclus au cours de la période couverte par le présent rapport.

Sur toute la durée du programme d'accès précoce, 138 patients ont été considérés comme exposés au traitement (ayant reçu au moins une dose d'ATGAM®), dont 69 patients au cours

de la période couverte par le présent rapport. Pour ces patients, nous avons reçu au moins une fiche de suivi ou une fiche de fin de traitement validée par des professionnels de santé.

Caractéristiques générales des patients

Les caractéristiques principales des 236 patients inclus étaient les suivantes :

- 123 hommes (52,1 %) et 113 femmes (47,9 %) ;
- Age moyen à la demande du traitement de 43,8 ans ($\pm$ 22,8) ;
- Poids moyen à l'inclusion de 66,8 kilogrammes ($\pm$ 21,8) ;
- Taille moyenne à l'inclusion de 164,1 centimètres ($\pm$ 18,4) ;
- IMC moyen à l'inclusion de 24,2 ($\pm$ 5,8).

Caractéristiques de la pathologie

Parmi les 133 patients inclus sur la période couverte par ce rapport :

- 36 patients (27,3%) présentaient une aplasie médullaire acquise et 108 patients (81,2%) présentaient une aplasie médullaire idiopathique.
- Seul 69 patients sont considérés comme exposés au traitement (ayant reçu au moins une dose d'ATGAM®) :
 - o Age moyen à l'initiation de l'ATGAM® : 45,4 ans (médiane : 56,0 ; min : 23,0 ; max : 66,0).
 - o Avant d'être traités par ATGAM®, 63 patients (94,0%) avaient reçu une transfusion sanguine. 58 patients (86,6%) avaient reçu des plaquettes et 56 patients (86,2%) avaient reçu des concentrés de globules rouges.
 - o 22 patients (41,5%) présentaient une aplasie médullaire sévère ou très sévère.

Parmi les 236 patient inclus depuis le début de l'accès précoce,

- 71 patients (30,2%) présentaient une aplasie médullaire acquise et 188 patients (79,7%) présentaient une aplasie médullaire idiopathique.
- Seul 128 patients sont considérés comme exposés au traitement (ayant reçu au moins une dose d'ATGAM®) :
 - o Age moyen à l'initiation de l'ATGAM® : 42,6 ans (médiane : 47,0 ; min : 1,0 ; max : 78,0).
 - o Avant d'être traités par ATGAM®, 125 patients (91,9%) avaient reçu une transfusion sanguine. 117 patients (86,7%) avaient reçu des plaquettes et 115 patients (87,1%) avaient reçu des concentrés de globules rouges.
 - o 49 patients (43,8%) présentaient une aplasie médullaire sévère ou très sévère.

Centres et Médecins participants

Depuis le début de l'AP, 69 centres (150 médecins) ont participé au programme d'accès précoce (AP), dont 55 centres (100 médecins) sur la période couverte par ce rapport.

Raisons d'arrêt du traitement

Depuis le début de l'EAP, 105 patients (86,6%) ont arrêté ATGAM® pour cause de fin de traitement tel que défini dans le RCP, 3 patients (2,5%) pour effet thérapeutique insatisfaisant, 3 patients (2,5%) pour cause de décès et 3 patients (2,5%) pour perte de vue.

Sur la période considérée par ce rapport, 56 patients (90,3%) ont arrêté ATGAM® pour cause de fin de traitement tel que défini dans le RCP, 1 patient (1,6%) pour cause de décès et 1 patient (1,6%) pour perte de vue.

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

Au moment de la rédaction de ce rapport, nous avons reçu au moins un formulaire de suivi (M3, M6, M12 ou >M12) validé par des professionnels de santé pour 109 patients, dont 43 patients sur la période couverte par ce rapport.

A 3 mois de suivi, parmi les 103 patients pour lesquels nous avons reçu une fiche de suivi, 5 patients (13,9%) avaient une aplasie médullaire sévère, 21 patients (52,5%) avaient maintenu une indépendance transfusionnelle et 34 patients (94,5%) présentaient une réponse partielle ou complète.

A 6 mois de suivi, parmi les 85 patients pour lesquels nous avons reçu une fiche de suivi, 10 patients (10,9%) présentaient une aplasie médullaire sévère ou très sévère, 53 patients (65,4%) avaient maintenu une indépendance transfusionnelle et 71 patients (89,9%) présentaient une réponse partielle ou complète.

A 12 mois de suivi, parmi les 26 patients pour lesquels nous avons reçu une fiche de suivi, aucun patient ne présentait une aplasie médullaire sévère, 19 patients (76%) avaient maintenu une indépendance transfusionnelle et 19 patients (86,4%) présentaient une réponse partielle. Aucun patient ne présentait une réponse complète.

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

Sur la période

- 83 patients ont présenté au moins un effet indésirable. Parmi ces 83 cas, 42 cas incluaient au moins un EI grave et 41 cas incluait uniquement des EI non graves.

- Un total de 128 EI ont été rapportés, incluant un total de 106 EI attendus dont 37 graves et 69 non graves.
- Les PT des cas incluant des EI inattendus (en distinguant graves et non graves) sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

SOC MedDRA PT	Nombre d'EI non graves et inattendus	Nombre d'EI graves et inattendus
General disorders and administration site conditions		
Death		2
Disease progression		2
Infections and infestations		
Brain abscess		1
COVID-19	3	
Peritonitis		1
Sepsis shock		1
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash maculo-papular	1	
Urticarial dermatitis	1	
Urticarial vasculitis		1
Hepatobiliary disorders		
Cholecystitis		1
Cholestasis		1
Hepatic cytolysis		2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Clonal evolution	1	1
Myelodysplastic syndrome		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Lung disorder	1	
Pulmonary alveolar haemorrhage		1
TOTAL	7	15

- Le nombre d'EIs d'issue fatale est de 7. Aucun EI de « menace du pronostic vital »
- 13 effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement. Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement sont les suivants : échec de traitement (8), répondeur partiel à la thérapie (2), maladie sérique (1) évolution clonale (1), rash (1).
- Aucun signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'AP durant la période considérée.
- Aucune autre action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité disponibles par ailleurs.
- 8 situations particulières ont été rapportées : 1 erreur médicamenteuse et 7 utilisations « hors-AMM ».

Cumulativement, depuis le début de l'accès précoce

- 85 patients ont présenté au moins un effet indésirable. Parmi ces 85 cas, 43 cas incluaient au moins un EI grave et 42 cas incluait uniquement des EI non graves.
- Un total de 130 EI ont été rapportés, incluant un total de 107 EI attendus dont 37 graves et 70 non graves.
- Les PT des cas incluant des EIs inattendus (en distinguant graves et non graves) sont répertoriés dans le tableau ci-dessous :

SOC MedDRA PT	Nombre d'EI non graves et inattendus	Nombre d'EI graves et inattendus
General disorders and administration site conditions		
Death		2
Disease progression		2
Infections and infestations		
Brain abscess		1
COVID-19	3	
Peritonitis		1
Sepsis shock		1
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash maculo-papular	1	
Urticarial dermatitis	1	
Urticarial vasculitis		1
Hepatobiliary disorders		
Cholecystitis		1
Cholestasis		1
Hepatic cytolysis		2
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Clonal evolution	1	1
Myelodysplastic syndrome		1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Lung disorder	1	
Pulmonary alveolar haemorrhage		1
Nervous disorders		
Cerebral venous thrombosis		1
TOTAL	7	16

- Le nombre d'EIs d'issue fatale est de 7. Aucun EI de « menace du pronostic vital »
- 13 effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement. Les EI ayant conduit à un arrêt définitif du traitement sont les suivants : échec de traitement (8), répondeur partiel à la thérapie (2), maladie sérique (1) évolution clonale (1), rash (1).

- Aucun signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'AP durant la période considérée.
- Aucune autre action n'a été mise en œuvre suite à l'évaluation des données de sécurité disponibles par ailleurs.
- 8 cas de situations particulières ont été rapportées : 1 erreur médicamenteuse et 7 utilisations « hors-AMM ».

3- Conclusion

Du 14 Avril 2022 au 6 Février 2024, 236 patients ont été inclus dans le programme d'accès précoce d'ATGAM®. Parmi ces 236 patients, 138 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.

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