

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain (eATG)

ATGAM 50 mg/mL,

solution à diluer pour perfusion

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 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.

Synthèse des conclusions

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	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.
SMR	IMPORTANT
ISP	ATGAM (eATG) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de la démonstration de la supériorité de l'association ATGAM (eATG) et ciclosporine par rapport à l'association THYMOGLOBULINE et ciclosporine, en termes de taux de réponse hématologique, critère de jugement considéré comme pertinent, dans l'étude randomisée, en ouvert, de Scheinberg et al 2011., – du profil de tolérance connu et jugé acceptable, <p>mais considérant d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> – l'absence de données robustes sur l'amélioration de la survie globale des patients traités, – l'absence de données sur un éventuel impact sur la qualité de vie, <p>la Commission considère que l'association ATGAM (eATG) et ciclosporine apporte une amélioration du service médicale rendu mineure (ASMR IV) par rapport à THYMOGLOBULINE 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.</p>
Place 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.
Population cible	La population cible d'ATGAM (eATG) est estimée entre 110 et 160 patients par an.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Efficacité	12
7.2 Qualité de vie	19
7.3 Tolérance	19
7.4 Données d'utilisation	20
7.5 Résumé & discussion	22
7.6 Programme d'études	25
8. Place dans la stratégie thérapeutique	25
9. Conclusions de la Commission	26
9.1 Service Médical Rendu	26
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	27
9.3 Population cible	28
10. Autres Recommandations de la Commission	28
11. Informations administratives et réglementaires	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité **ATGAM (immunoglobuline équine anti-lymphocyte T humain - eATG) 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, 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.

L'AMM a été octroyée le 24 janvier 2022 par l'ANSM (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

« 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. »

3. Posologie

« 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. Besoin médical

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.

Les symptômes et la sévérité de l'aplasie médullaire diffèrent d'un malade à l'autre.

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

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

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 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, la spécialité REVOLADE (eltrombopag) peut être utilisée 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

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.

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 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).

Avant l'arrivée d'ATGAM (eATG), le besoin médical était partiellement couvert par la THYMOGLOBULINE dans le traitement de l'aplasie médullaire. Il existe donc un besoin médical important à disposer de médicaments visant à améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

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]

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.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP d'ATGAM (eATG) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans 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.

5.1 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, la prescription de REVOLADE (eltrombopag) est utilisée chez les sujets de plus de 65 ans ou ayant des comorbidités sans aucune donnée robuste quant à son utilisation en première ligne. 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.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

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

Conclusion

La THYMOGLOBULINE est considérée comme un comparateur cliniquement pertinent à ATGAM (eATG) dans l'indication de l'AMM.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité ATGAM (eATG) dispose d'une AMM aux Etats-Unis 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. »

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non	
Allemagne	Non	
Pays-Bas	Non	
Belgique	Non	
Espagne	Non	
Italie	Non	

7. Analyse des données disponibles

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

- 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 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.

Ces études seront détaillées dans le chapitre « 7.1 efficacité ».

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) :

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.

- 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 rapport 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. Ces données seront détaillées dans le chapitre « 7.5 Données d'utilisation ».

7.1 Efficacité

7.1.1 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,
- 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.

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, Sloand 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

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).

Selon l'évaluation du laboratoire, une réponse modérée¹³ a été observée chez 9 patients du groupe ATGAM (47 %) et un patient du groupe contrôle (5,6 %), une réponse minime¹⁴ chez 5 patients (26 %) versus 3 (17 %), et aucune réponse chez 5 patients (26 %) versus 14 (78 %). Aucune réponse complète¹⁵ n'a été rapportée.

A noter que 7 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).

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).

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.

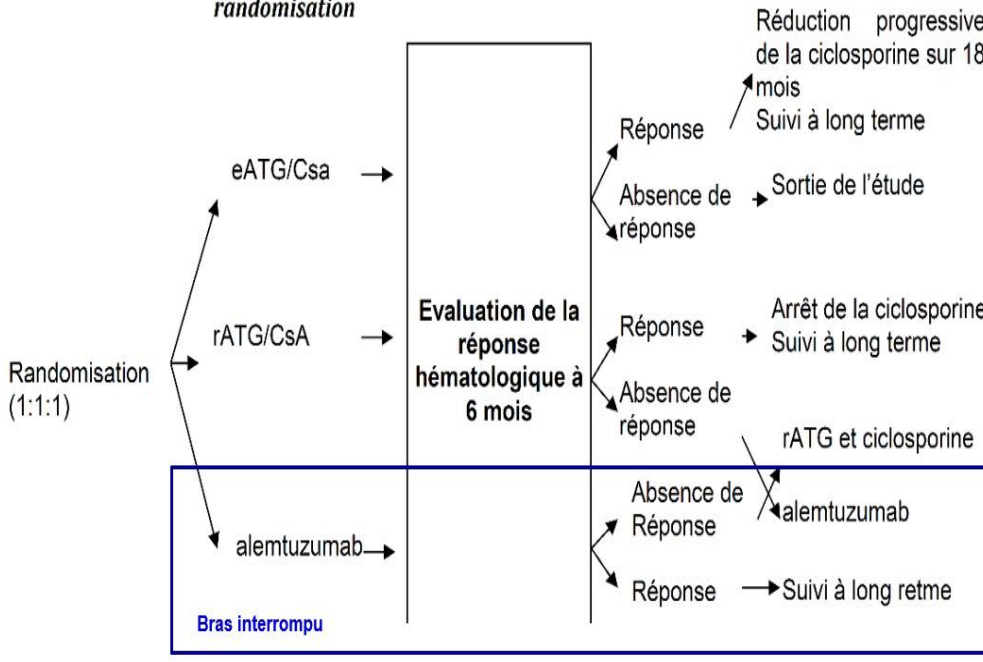
¹³ La réponse modérée a été définie par : des transfusions sanguines non nécessaires et amélioration des taux de 2 des 3 paramètres suivants : taux de l'hémoglobine, PNN ou des plaquettes.

¹⁴ La réponse minime a été définie par une dépendance aux transfusions et au moins une amélioration d'un paramètre hématologique par rapport à l'inclusion (Hb > 3g/100mL, PNN > 0,5 G/L, plaquettes > 30 G/L).

¹⁵ La réponse complète a été définie par : des transfusions sanguines non nécessaires et la normalisation des taux de l'hémoglobine, PNN et des plaquettes.

7.1.2 Etude de Scheinberg et al. (2011)²

Référence	Scheinberg et al. (2011) ²
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT00260689
Objectif principal de l'étude	Evaluer 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.
Type de l'étude	Étude de phase II de supériorité, monocentrique, randomisée, menée en ouvert, en 3 groupes parallèles.
Date et durée de l'étude	Il s'agit d'une étude réalisée entre décembre 2005 et juillet 2010. Etude institutionnelle conduite dans un centre de recherche du NIH (États-Unis).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients inéligibles à la greffe – Age \geq 2 ans – 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 : <ul style="list-style-type: none"> • Nombre absolu neutrophiles (NAN) < 0,5 G/L • Nombre absolu de réticulocytes < 60 G/L • Plaquettes < 20 G/L
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Patients ayant une anémie de Fanconi, – Patient ayant une anomalie clonale cytogénétique, – Patients ayant reçu un traitement immunosuppresseur antérieur ATG (globuline anti-thymocytaire), ALG (globuline anti-lymphocytaire), alemtuzumab ou cyclophosphamide à haute dose.
Schéma de l'étude	<p>Initialement, les patients étaient randomisés dans 3 groupes de traitements :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATGAM (eATG) et ciclosporine, – THYMOGLOBULINE (rATG) et ciclosporine, – Alemtuzumab. <p>Le groupe alemtuzumab a été interrompu suite à l'avis de la Commission de surveillance et de Sécurité des Données en raison d'un taux de réponse faible et de décès prématurés observés chez les 16 premiers patients inclus dans ce groupe. Les résultats de ce groupe ne sont pas détaillés. L'étude a été poursuivie en comparant les groupes de traitement eATG et rATG.</p>

Référence	Scheinberg et al. (2011) ²
	 <p style="text-align: center;"><i>randomisation</i></p> <p>Randomisation (1:1:1) → eATG/Csa → Evaluation de la réponse hématologique à 6 mois → Réponse → Réduction progressive de la ciclosporine sur 18 mois / Suivi à long terme</p> <p>Randomisation (1:1:1) → rATG/CsA → Evaluation de la réponse hématologique à 6 mois → Réponse → Arrêt de la ciclosporine / Suivi à long terme</p> <p>Randomisation (1:1:1) → alemtuzumab → Evaluation de la réponse hématologique à 6 mois → Réponse → Suivi à long terme</p> <p>Randomisation (1:1:1) → alemtuzumab → Evaluation de la réponse hématologique à 6 mois → Absence de réponse → rATG et ciclosporine / alemtuzumab</p> <p>Randomisation (1:1:1) → alemtuzumab → Evaluation de la réponse hématologique à 6 mois → Absence de réponse → Absence de réponse</p> <p>Bras interrompu</p>
	Figure 1 : Schéma de l'étude
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe ATGAM (eATG) + ciclosporine (considéré groupe contrôle) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – ATGAM (eATG), à la posologie de 40 mg/kg/jour pendant 4 jours. L'eATG était associée à 10 mg/kg/jour de ciclosporine (15 mg/kg/jour pour les enfants âgés de moins de 12 ans), administrée en prises fractionnées toutes les 12 heures à partir du jour 1 et pendant 6 mois. La dose pouvait être ajustée pour maintenir des niveaux de ciclosporine de 200 – 400 ng/ml. Au bout de 6 mois, la ciclosporine était progressivement réduite pendant les 18 mois suivants. <p>Groupe THYMOGLOBULINE (rATG) + ciclosporine (considéré groupe expérimental) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – THYMOGLOBULINE (rATG), à la posologie de 3,5 mg /kg/jour pendant 5 jours. L'rATG était associée à 10 mg/kg/jour de ciclosporine (15 mg/kg/jour pour les enfants âgés de moins de 12 ans), administrée en prises fractionnées toutes les 12 heures à partir du jour 1 et pendant 6 mois. La dose pouvait être ajustée pour maintenir des niveaux de cyclosporine de 200 – 400 ng/ml. La ciclosporine était interrompue au bout de 6 mois. <p>Groupe Alemtuzumab : le groupe alemtuzumab a été interrompu. L'étude a été poursuivie en comparant les groupes de traitement eATG et rATG.</p> <p>Traitements concomitants : prophylaxie avec la prednisone administrée à 1mg/kg/j avant la première administration d'ATGAM (eATG) et poursuivie pendant 10 j, puis la dose était diminuée progressivement.</p>
Critère de jugement principal	La réponse hématologique évaluée au 6 ^{ème} mois, à partir de la numération de la formule sanguine. La réponse hématologique est considérée lorsque les

Référence	Scheinberg et al. (2011) ²
	critères d'aplasie médullaire sévère ne sont plus remplis, c'est-à-dire hémogramme avec au moins deux des trois critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Nombre absolu neutrophiles (NAN) \geq 500/ μL • Nombre absolu de réticulocytes \geq 60 000/ μL • Plaquettes \geq 20 000/ μL Analyse ITT.
Critères de jugement secondaires	Principaux critères de jugement secondaires non hiérarchisés <ul style="list-style-type: none"> - La rechute définie comme étant la nécessité d'un traitement immunosuppresseur supplémentaire (ciclosporine ou d'un sérum anti lymphocytaire) en raison d'une diminution de la numération de la formule sanguine, - Le taux de réponse à 3 mois et à un an, - La survie globale.
Taille de l'échantillon	La taille de l'échantillon a été calculée sur la base d'un taux de réponse à six mois (critère principal) de 60 % dans le groupe ATGAM (eATG) et ciclosporine (groupe contrôle ¹⁶). Sur la base d'un seuil de significativité de 5 %, d'une puissance de 80 % et en considérant une analyse intermédiaire (à réaliser quand les données de la moitié des patients dans chaque groupe sont disponibles pour l'évaluation du critère de jugement principal), il a été calculé qu'un nombre de 60 patients par groupe était nécessaire afin de détecter une différence de 25 % entre les groupes de traitement (THYMOGLOBULINE ou alemtuzumab par rapport à ATGAM).
Méthode d'analyse des résultats	Analyse des critères de jugement/analyses intermédiaires et finales <p>Les taux de réponse entre les deux groupes étaient calculés et comparés à l'aide du test T sous l'hypothèse d'une distribution normale de la différence entre 2 proportions.</p> <p>Les patients non évaluables à 6 mois à cause d'un décès ou d'une nécessité de débiter une seconde thérapie en raison d'une détérioration clinique significative ont été considérés comme non répondeurs.</p> <p>La méthode de Kaplan-Meier et le modèle à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour analyser le délai de rechute (parmi les patients répondeurs), et la survie (évaluée sur tous les patients).</p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue au protocole. Elle était réalisée quand les données de la moitié des patients dans chaque groupe sont disponibles pour l'évaluation du critère de jugement principal. Sur la base de la fonction de répartition du risque α de O'Brien-Fleming, une valeur de $p < 0,47$ a été considérée comme significative pour l'analyse finale du critère de jugement principal (selon la valeur de la statistique de test observée, on rejette l'hypothèse nulle d'absence de différence, avec une conclusion en faveur du bras expérimental ou contrôle selon le sens de la statistique). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative pour tous les critères secondaires.</p>

¹⁶ Dans cette étude, le groupe ATGAM + ciclosporine a été considéré comme groupe contrôle et le groupe THYMOGLOBULINE + ciclosporine comme groupe actif.

Référence	Scheinberg et al. (2011) ²
	<p>Population d'analyse</p> <p>L'analyse a été effectuée sur une population en Intention de Traiter (ITT) et a été réalisée après que l'évaluation du critère de jugement principal pour le dernier patient, soit le 10 janvier 2011.</p> <p>Principaux amendements au protocole</p> <p>Amendement du 1 mai 2007</p> <p>Interruption du groupe alemtuzumab suite à l'avis de la Commission de surveillance et de Sécurité des Données en raison d'un taux de réponse faible et de décès prématurés observés chez les 16 premiers patients inclus dans ce groupe. Les résultats de ce groupe ne sont pas détaillés. L'étude a été poursuivie en comparant les groupe de traitement eATG et rATG.</p>

Résultats :

→ Effectifs

Au total, 120 patients ont été inclus et randomisés dans l'étude (60 dans le groupe ATGAM et 60 dans le groupe THYMOGLOBULINE), correspondant à la population ITT

Le suivi médian des patients était de 28 mois (min-max : 2 j – 62 mois).

A 3 mois de suivi, 1 patient¹⁷ du groupe ATGAM (eATG) et 3 patients¹⁸ du groupe THYMOGLOBULINE (ATG) étaient sortis de l'étude et n'étaient pas évaluables.

→ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les patients inclus dans l'étude étaient âgés entre 2 et 77 ans. Le pourcentage de patients âgés de moins de 18 ans était de 20 % dans le groupe ATGAM (eATG) et de 30 % dans le groupe THYMOGLOBULINE (rATG). Les caractéristiques des patients inclus étaient similaires entre les deux groupes (cf. Tableau 1).

¹⁷ Patient sorti de l'étude à cause d'une évolution de la maladie.

¹⁸ Ces 3 patients sont décédés.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion

	ATGAM (N=60)	THYMOGLOBULINE (N=60)
Age,		
Moyenne, ans	37,4 ± 2,7	31,2 ± 2,6
<18 ans, nombre (%)	12 (20)	18 (30)
Sexe		
Homme, nombre (%)	34 (57)	37 (62)
Etiologie de la maladie-nombre (%)		
Idiopathique	58 (97)	55 (92)
Hépatite	2 (3)	5 (8)
Numération		
Nombre absolu de réticulocytes nombre/mm ³	22,1 ± 2,6	18,1 ± 2,3
Nombre absolu de lymphocytes nombre/mm ³	1,3 ± 71	1,2 ± 79
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles		
– Moyenne/mm ³	408 ± 50	356 ± 46
– <200/mm ³ -nombre (%)	23 (38)	26 (43)
Nombre de plaquettes/mm ³	16,3 ± 4,7	12,7 ± 1,1
Clone HPN, nombre (%)		
<1%	35 (58)	41 (68)
≥1%	25 (42)	19 (32)

→ Critères de jugement principal : taux de réponse hématologique évalué à 6 mois (population ITT)

Le taux de réponse hématologique, à 6 mois, était de 68 % dans le groupe ATGAM (n = 41 ; IC_{95%} = [56 à 80]) versus 37 % dans le groupe THYMOGLOBULINE (n = 22 ; IC_{95%} = [24-49]), démontrant la supériorité d'ATGAM vs THYMOGLOBULINE au risque d'erreur $\alpha = 5 \%$, $p < 0,001$ (cf. Tableau 2).

La majorité des patients répondeurs ont obtenu une réponse à 3 mois (seuls 4 patients dans le groupe ATGAM (eATG) et 2 dans le groupe THYMOGLOBULINE (rATG) ont obtenu une réponse entre 3 et 6 mois).

Tableau 2 : Réponse hématologique à 3 et 6 mois

Réponse	ATGAM (N=60) nombre (%)	IC _{95%}	THYMOGLOBULINE (N=60) nombre (%)	IC _{95%}	P value
A 3 mois,	37 (62)	49-74	20 (33)	21-46	0,002
A 6 mois	41 (68)	56-80	22 (37)	24-49	<0,001

Chez les patients non répondeurs, les traitements ultérieurs ont été : greffe (n=5 du groupe ATGAM versus 4 du groupe THYMOGLOBULINE), soins de support (n=4 versus 2) et traitement immunosuppresseur de 2^e ligne (n=8¹⁹ versus 23²⁰).

→ **Principaux critères de jugement secondaires exploratoires (sans gestion de la multiplicité des analyses)**

– **Taux de rechute à 3 ans**

L'incidence cumulée des rechutes à 3 ans était de 28 % (IC_{95%} = [9-43]) dans le groupe ATGAM (eATG) versus 11 % (IC_{95%} = [0-25]) dans le groupe THYMOGLOBULINE (rATG). Tous les patients ayant rechuté ont reçu un traitement immunosuppresseur supplémentaire (9 versus 2 patients).

– **Survie globale**

Lorsque les données ont été censurées au moment de la greffe de cellules souches hématopoïétiques, le taux de survie globale à 3 ans était de 96 % (IC_{95%} = [90 – 100]) dans le groupe ATGAM (eATG) versus 76 % (IC_{95%} = [61-95]) dans le groupe THYMOGLOBULINE (rATG).

7.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'a été prévue dans les études 3-197 de Champlin et al. (1983)⁶ et de Scheinberg et al. (2011)² dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

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

Dans cette étude, le traitement par ATGAM a été associé à une fièvre, des frissons, rash, thrombocytopénie et hypersensibilité (maladie sérique), survenus 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 comme lié à ATGAM (eATG).

7.3.1.2 Étude de Scheinberg et al. (2011)²

La majorité des événements indésirables graves rapportés dans cette étude était des infections [n = 23/60 dans le groupe ATGAM (eATG) et n = 16/60 dans le groupe THYMOGLOBULINE (rATG)].

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 (eATG) n'a pas été précisé.

¹⁹ Ces patients ont reçu la THYMOGLOBULINE (rATG) + ciclosporine ou l'alemtuzumab

²⁰ Ces patients ont reçu ATGAM (eATG) + ciclosporine ou l'alemtuzumab

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR d'ATGAM (eATG) (version 2.0 du 03/11/2021) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">– Anaphylaxie systémique– Infections
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">– Syndrome de relargage des cytokines– Immunodéficience secondaire (un impact sur la vaccination par les vaccins viraux vivants)
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">– Utilisation chez la femme enceinte et allaitante– Utilisation dans la population pédiatrique

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance reposent également sur le PSUR couvrant la période du 17 Novembre 2015 au 16 Novembre 2018. ATGAM (eATG) a été autorisé aux Etats-Unis en 1981 puis il a été autorisé dans 53 pays (procédure nationale) et commercialisé dans 24 pays. L'exposition cumulée à ATGAM (eATG) depuis sa mise sur le marché n'est pas disponible. Sur la base des données de vente (entre 2003 et 2018) et une extrapolation des données (entre 2000 et 2003), l'exposition cumulée à ATGAM (eATG) depuis sa mise sur le marché a été estimée à 14 440 patients.

Aucun nouveau signal particulier de tolérance n'a été identifié sur la période du PSUR.

7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre des études cliniques (survenant chez plus de 10 % des patients) sont les infections, les neutropénies, les maladies sériques, les céphalées, l'hypertension, la diarrhée, les éruptions cutanées, les arthralgies, la fièvre, les frissons, la douleur, les œdèmes et les anomalies des tests de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4 du RCP). [...] ».

7.4 Données d'utilisation

7.4.1 Données issues des ATU nominatives et de l'ATU de cohorte

ATGAM (eATG) a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le 26 janvier 2012 encadrées par un 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 ».

Depuis le 16 janvier 2019, ATGAM (eATG) est 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 ». Cette ATU de cohorte prendra fin le 1^{er} juin 2022.

→ Données recueillies de l'ATU nominative – 26 janvier 2012 au 30 septembre 2021

Depuis le début de l'ATU nominative jusqu'au 30 septembre 2021, l'ATU nominative a été accordée à 706 patients. Parmi ces patients, 489 ont été traités par ATGAM (eATG). Chez la majorité des patients

(97,7 %), ATGAM (eATG) a été associé à la ciclosporine (77,3 % ont également reçu des corticoïdes en association).

L'âge moyen était de 39,2 ans (\pm 23,1) et 26,3 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. Environ la moitié des patients était de sexe masculin (53 %). La majorité des patients avait une aplasie médullaire idiopathique (80,5 %). L'aplasie médullaire était sévère pour 38,6 % des patients et très sévère pour 21,1 %. Le pourcentage des patients ayant reçu ATGAM (eATG) en première ligne était de 80,6 %.

La majorité des patients (95,4 %) a reçu précédemment des transfusions sanguines.

Le traitement a été arrêté chez 28,4 % des patients, principalement en raison d'une allogreffe (32,4 %) ou du décès du patient (25,2 %).

Parmi les 489 patients traités, la réponse était partielle ou complète :

- à 3 mois chez 47,2 % des patients (n=150/318),
- à 6 mois chez 62,5 % (n = 183/293);
- à 1 an chez 85,2 % (n = 173/203).

→ Données recueillies de l'ATU de cohorte – 16 janvier 2019 au 30 septembre 2021

Depuis le début de l'ATU de cohorte (ATUc) jusqu'au 30 septembre 2021, 338 patients ont été inclus dans l'ATUc. Parmi ces patients, 300 ont été traités par ATGAM (eATG) en association à la ciclosporine (74,4 % ont également reçu des corticoïdes en association).

L'âge moyen était de 44,6 ans (\pm 23) et 20,7 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans. Environ la moitié des patients était de sexe masculin (51,7 %). La majorité des patients avait une aplasie médullaire idiopathique (77,9 %).

La majorité des patients (98,3 %) a reçu des transfusions sanguines.

Le traitement a été arrêté chez 7 patients (2,3 %) pour les raisons suivantes : décès (n=2), allogreffe (n=1), présence dans le caryotype d'une translocation évoquant une myélodysplasie (n=1), progression de la maladie (n=1), progression de la maladie / décès (n=1) et patient perdu de vue (n=1).

Parmi les 89 patients exposés, les réponses étaient :

- à 3 mois : partielles chez 43,5 % des patients suivis (n=20/46) ;
- à 6 mois : partielles chez 67,6 % des patients suivis (n=23/34) ;
- à 1 an : partielles chez 75 % des patients suivis (n=15/20) et complètes chez 3 patients/20 (15 %).

→ Tolérance

Au total, 1038 effets indésirables (EI) ont été rapportés chez 340 patients dont 457 EI graves rapportés chez 194 patients.

Seize patients ont présenté un effet indésirable d'issue fatale possiblement lié au traitement par ATGAM (eATG), principalement en raison d'un manque d'efficacité (n = 10). Dans 6 cas, le rôle d'ATGAM n'a pu être définitivement exclu.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté.

7.4.2 Enquête nationale sur l'utilisation d'ATGAM chez les patients atteints d'anémie aplastique acquise¹⁰

Une enquête nationale a été réalisée pour analyser les résultats des patients atteints d'aplasie médullaire acquise pris en charge dans les centres de traitement français et ayant reçu l'association ATGAM (eATG) et ciclosporine, en tant que traitement de première ligne ou pour une maladie réfractaire ou récidivante (dans le cadre des ATU). Les données ont été collectées entre septembre 2011 et mars 2017 pour cette analyse rétrospective.

Au total, 465 patients ont été traités par ATGAM (eATG), majoritairement en première ligne (81,5 %). Le suivi médian était de 13,1 mois avec 60 % des patients suivis pendant un an minimum. La majorité des patients était des adultes et 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, selon la définition de Camitta et al. (2000)²¹.

→ Tolérance

Les EI graves les plus fréquemment rapportés étaient principalement des infections (24%) et des hémorragies (6 %). Six cas de leucémie myéloïde aiguë et 8 cas de syndrome myélodysplasique ont été rapportés. Au total, 55 décès (11,8 %) ont été rapportés : infections dont des sepsis (n = 29), insuffisance cardiaque (n = 4), hémorragies (n = 4), hémopathies malignes (n = 3) et cancer solide (n = 3). La causalité du traitement par ATGAM (eATG) n'a pas été précisée.

7.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ATGAM (eATG) dans le traitement de l'aplasie modérée ou sévère, en association à la ciclosporine, 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, repose principalement sur deux études :

- l'étude 3-197 de Champlin et al. (1983)⁶, étude randomisée, comparative ayant évalué l'efficacité d'ATGAM (eATG) en monothérapie versus soins de support dans le traitement de l'aplasie médullaire modérée à sévère.
- l'étude de Scheinberg et al. (2011)², de phase II, de supériorité, randomisée, en ouvert 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.

ATGAM (eATG) a fait l'objet d'une ATU nominative depuis le 26 janvier 2012 puis d'une ATU de cohorte depuis le 16 janvier 2019 qui prendra fin le 1^{er} juin 2022.

Le laboratoire a également fourni les données du rapport d'ATU et les résultats d'une enquête nationale sur l'utilisation d'ATGAM (eATG) chez les patients ayant une aplasie médullaire acquise et pris en charge dans les centres de références (dans le cadre de l'ATU).

→ Efficacité (dont qualité de vie)

Dans l'étude 3-197 de Champlin et al. (1983), 41 patients âgés de 6 à 70 ans ont été inclus (21 dans le groupe ATGAM et 20 dans le groupe contrôle). ATGAM (eATG) a été administré à la posologie de 20mg/kg/j pendant 8 jours. L'aplasie médullaire était sévère chez 68,3 % des patients inclus.

²¹ Camitta BM. What is the definition of cure for aplastic anemia? Acta Haematol. 2000;103(1):16-18.

Selon l'évaluation par l'investigateur, une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes en termes de réponse hématologique, à 3 mois de suivi : une amélioration des paramètres hématologiques²² a été observée chez plus de la moitié des patients du groupe ATGAM (11 patients/21) et chez aucun patient du groupe contrôle (p=0,0005). Parmi les 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).

Dans l'étude de **Scheinberg et al. (2011)**, 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 (IC_{95%} = [56 à 80]) versus 37 % dans le groupe THYMOGLOBULINE (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). 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.

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

Concernant les données d'utilisation, 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 chez plus de la moitié des patients, chez lesquels les données étaient disponibles à 6 mois de suivi (62,5 % dans l'ATUn et 67,6 % (n=23/34) dans le cadre de l'ATUc).

Une enquête nationale rétrospective sur l'utilisation d'ATGAM a été menée entre septembre 2011 et mars 2017 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.

→ Tolérance

Dans l'étude 3-197 de Champlin et al. (1983), 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), 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.

²² 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.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été détecté dans les données issues des ATU. Au total, 457 EI 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), 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.

→ Discussion

La spécialité ATGAM (eATG), disponible aux États-Unis depuis les années 80, a fait l'objet de plusieurs études dans l'aplasie médullaire modérée à sévère chez les patients ne pouvant pas recevoir une greffe de CSH. Dans le cadre de cette indication, l'étude de Scheinberg et al. (2011) a évalué la THYMOGLOBULINE versus ATGAM. Les résultats ont démontré la supériorité d'ATGAM (eATG) par rapport à la THYMOGLOBULINE (rATG), tous deux en association à la ciclosporine en termes de taux de réponse hématologique chez les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère et naïfs de tout traitement. Ce critère de jugement est considéré comme cliniquement pertinent dans cette situation clinique. Les résultats en termes de survie globale sont exploratoires, en l'absence de contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests. Aucune évaluation de la qualité de vie n'a par ailleurs été réalisée dans cette étude menée en ouvert. A noter que la THYMOGLOBULINE (rATG) bénéficie d'une AMM dans le traitement de l'aplasie médullaire et commercialisée depuis 2007 (SMR important/ASMR V) mais l'AMM n'est étayée par aucun essai clinique contrôlé effectué avec la THYMOGLOBULINE (rATG)²³. Elle était néanmoins considérée comme le standard de traitement avant l'étude de Scheinberg et al. (2011)².

A titre informatif, la supériorité d'ATGAM (eATG) a été démontrée en monothérapie versus les soins de support [étude 3-197 de Champlin et al. (1983)]. Dans cette étude, une réponse hématologique a été observée chez la moitié des patients traités par ATGAM (eATG). Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence compte-tenu du faible nombre de patients inclus dans chaque groupe [21 dans le groupe ATGAM (eATG) et 20 dans le groupe contrôle], de son utilisation en monothérapie alors que l'AMM est validée en association à la ciclosporine et de l'absence d'un protocole et d'un rapport d'étude détaillés.

Ces deux études ont inclus des patients pédiatriques. En revanche, aucune évaluation spécifique de l'efficacité et de la tolérance n'a été menée chez cette population.

Le profil de tolérance d'ATGAM (eATG) a été marqué par la survenue d'une hypersensibilité (maladie sérique), des hémorragies, des infections en raison de la nature de la maladie et des effets immunosuppresseurs d'ATGAM (eATG).

Compte-tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité. En revanche, l'impact supplémentaire sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ATGAM (eATG) est susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

²³ ANSM. 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]

7.6 Programme d'études

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

8. 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 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, la spécialité REVOLADE (eltrombopag) peut être utilisée 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 THYMOGLOBULINE²⁴ et ciclosporine peut être proposé chez les patients de plus de 30

²⁴ 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

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 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 pancytopénie 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).

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.

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- ➔ L'aplasie médullaire modérée ou sévère est une maladie grave se traduisant par une insuffisance médullaire quantitative secondaire à une raréfaction des cellules souches hématopoïétiques et responsable de cytopénies, pouvant mettre en jeu le pronostic vital par le risque infectieux et hémorragique.
- ➔ L'association ATGAM (eATG) et ciclosporine est un traitement à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ATGAM (eATG) est important.
- ➔ Il existe une alternative thérapeutique dans le traitement de l'aplasie médullaire modérée ou sévère (THYMOGLOBULINE).

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]

- ATGAM (eATG) associé à la ciclosporine est le traitement de référence à utiliser en première intention dans la stratégie thérapeutique des aplasies médullaires modérées ou sévères, chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus inéligibles à la greffe.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence estimée à 1/250 000 habitants,
- du besoin médical partiellement couvert par la THYMOGLOBULINE,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité au regard des données disponibles ayant démontré la supériorité de l'association ATGAM (eATG) et ciclosporine par rapport à l'association THYMOGLOBULINE et ciclosporine, en termes de taux de réponse hématologique (68 % versus 37 %) dans une étude randomisée en ouvert², mais considérant l'absence de données robustes sur la mortalité permettant d'étayer une amélioration de la survie globale chez les patients traités,
- de l'absence de données sur un éventuel impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,

ATGAM (eATG) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ATGAM (eATG) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association ATGAM (eATG) et ciclosporine par rapport à l'association THYMOGLOBULINE et ciclosporine, en termes de taux de réponse hématologique, critère de jugement considéré comme pertinent, dans l'étude randomisée, en ouvert, de Scheinberg et al 2011.,
- du profil de tolérance connu et jugé acceptable,

mais considérant d'autre part :

- l'absence de données robustes sur l'amélioration de la survie globale des patients traités,
- l'absence de données sur un éventuel impact sur la qualité de vie,

la Commission considère que l'association ATGAM (eATG) et ciclosporine apporte une amélioration du service médicale rendu mineure (ASMR IV) par rapport à THYMOGLOBULINE 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.

9.3 Population cible

La population cible d'ATGAM (eATG) dans cette indication correspond aux patients adultes ou enfants âgés de 2 ans et plus, ayant une aplasie médullaire sévère ou modérée ne pouvant pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou pour lequel un donneur compatible de CSH n'est pas disponible.

L'incidence de l'aplasie médullaire est estimée à 2-3 cas par million d'habitants/an en Europe¹. Extrapolée à la population française âgée de 2 ans et plus au 1 janvier 2022 (66,4 millions selon les données de l'INSEE²⁵), ceci correspond à environ 133 à 200 patients par an.

Les données sur les patients ne pouvant pas recevoir une greffe ou pour lequel un donneur compatible de CSH ne sont pas disponibles. Selon les experts, environ 20 % des patients seront greffés car ils ont moins de 40 ans et disposent d'un donneur géno-identique (n=27 à 40).

Sur ces bases, la population cible d'ATGAM (eATG) dans cette indication est estimée entre 110 et 160 patients par an.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁵ INSEE. Population en début d'année 2022 par tranche d'âge. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5014911/py-ramide.htm#!a=2,100&v=2&q&c=0> [consulté le 27/04/2022]

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 25 février 2022. Date d'examen : 1er juin 2022. Date d'audition et d'adoption : 20 juillet 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	ATGAM 50 mg/mL, solution à diluer pour perfusion 5 mL en ampoule (verre). Boîte de 5 (CIP : 34009 550 869 8 7)
Demandeur	PFIZER
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 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 / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.
Code ATC	L04AA03

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

ATGAM 50 mg/mL,, 15 juin 2022

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