



(21882) ATGAM, Pfizer AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juni 2025

1 Zulassung Swissmedic

ATGAM wurde von Swissmedic per 21. September 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„ATGAM wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zur Behandlung einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmässigen immunsuppressiven Therapie bei Patienten, die ungeeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) sind oder für die ein geeigneter HSZ-Spender nicht verfügbar ist, angewendet (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus¹

Atgam besteht aus Antikörpern, die eine Vielzahl unterschiedlicher Proteine auf der Oberfläche von Lymphozyten binden. Zudem bindet Atgam an Granulozyten, Thrombozyten und Knochenmarkszellen. Der Mechanismus der Atgam-induzierten Immunsuppression wurde nicht ermittelt. Veröffentlichte Daten weisen darauf hin, dass der primäre Mechanismus dahinter die Depletion der zirkulierenden Lymphozyten ist, wobei hierbei vor allem T-Lymphozyten entfernt werden. Die Depletion der Lymphozyten wird eventuell durch die komplementabhängige Lyse und/oder aktivierungsinduzierte Apoptose verursacht. Zudem wird die Immunsuppression möglicherweise durch die Bindung von Antikörpern an Lymphozyten vermittelt, die zu einer partiellen Aktivierung und Induktion der T-Lymphozyten-Anergie führt. Der Mechanismus der Therapie mit Atgam zur Behandlung der aplastischen Anämie wird seiner immunsuppressiven Wirkung zugeschrieben. Ausserdem stimuliert Atgam direkt das Wachstum hämatopoetischer Stammzellen und die Freisetzung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren wie Interleukin-3 und Granulozyten-/ Monozyten-Kolonien-stimulierender Faktor.

Krankheitsbild^{2,3}

Die aplastische Anämie (AA) ist eine lebensbedrohliche Form von Knochenmarkversagen, die unbehandelt mit einer sehr hohen Sterblichkeit verbunden ist. AA bezieht sich auf Panzytopenie in Verbindung mit Knochenmarkshypoplasie/-aplasie. Bei den meisten Patienten wurde keine zugrundeliegende Ursache festgestellt und sie werden als idiopathisch eingestuft, aber bei der Mehrheit der Patienten mit AA scheint eine Komponente der autoimmunen Zerstörung von hämatopoetische Stammzellen (HSCs) vorzuliegen. Die Exposition gegenüber hohen Dosen zytotoxischer Medikamente und/oder

¹ genehmigte Fachinformation Atgam (Stand: 02.05.2024).

² Onkopedia, 09.2024 *Aplastische Anämie*.

³ UpToDate, 04.12.2023 *Treatment of aplastic anemia in adults* (Stand: 29.12.2024, Zugriffsdatum: 11.2024).

ionisierender Strahlung führt zu vorhersehbaren, dosisabhängigen Schäden an HSCs und akutem hämatopoetischem Versagen. Eine solche vorhersehbare, vorübergehende Knochenmarksuppression wird nicht als AA angesehen.

Die AA ist eine seltene Erkrankung, von der in Europa etwa 2 Personen pro Million betroffen sind. Die erworbene AA kann in jedem Alter auftreten. Die Altersverteilung zeigt zwei Spitzenwerte, einen zwischen 10 und 25 Jahren und einen zweiten bei den über 60-Jährigen. Die Gesamtprognose von Patienten mit schwerer AA (SAA) hat sich durch Fortschritte bei der unterstützenden Behandlung, der immunsuppressiven Therapie (IST) und der dreifachen IST sowie der hämatopoetischen Zelltransplantation (HSCT) verbessert. Die aktuellen 5- oder 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 80 bis 90 %, verglichen mit 10 bis 20 % in den 1960er Jahren. Unbehandelt liegt die 1-Jahres-Mortalität bei SAA bei über 70 %.

Patienten mit AA leiden am häufigsten an rezidivierenden Infektionen aufgrund von Neutropenie, Schleimhautblutungen oder Menorrhagie aufgrund von Thrombozytopenie oder an Müdigkeit und kardiopulmonalen Befunden im Zusammenhang mit fortschreitender Anämie. Infektionen sind in der Regel bakterieller Art, einschliesslich Sepsis, Lungenentzündung und Harnwegsinfektionen; invasive Pilzinfektionen sind eine häufige Todesursache, insbesondere bei Patienten mit anhaltender und schwerer Neutropenie.

Die Unterteilung der AA erfolgt auf der Basis der Blutbildwerte in drei Subklassen (Tabelle 1), wobei die Zellularität des Knochenmarks bei SAA mit Vorsicht interpretiert werden muss, da sie heterogen sein kann (insbesondere zu Beginn der Erkrankung).

Die Unterscheidung zwischen schwerer AA (SAA) und sehr schwerer AA (vSAA) ist prognostisch wichtig, aber die beiden Kategorien werden bei Behandlungsentscheidungen zusammen betrachtet. Das Vorliegen einer sehr schweren Neutropenie bei vSAA erhöht die Dringlichkeit einer sofortigen Einleitung der Behandlung.

Das Spektrum der mässig schweren / nicht-schweren AA (MAA oder nSAA) reicht von Patienten mit anhaltendem Transfusionsbedarf und/oder schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie bis hin zu Patienten mit anhaltenden, leichten Zytopenien, die keine Transfusionen erfordern oder das Risiko für schwere Infektionen oder Blutungen nicht wesentlich erhöhen. Bei vielen Patienten kann es zu einer spontanen Heilung kommen, bei einigen bleibt die Diagnose MAA über Monate bis Jahre bestehen, während bei anderen eine Progression zu SAA erfolgt.

Tabelle 1: Klassifikation der aplastischen Anämie (zwei von drei Kriterien müssen erfüllt sein). Onkopedia, 09.2024 Aplastische Anämie

	nSAA/MAA ³	SAA ²	vSAA ^{1,2}
neutrophile Granulozyten	<1,2 G/L	<0,5 G/L	<0,2 G/L
Thrombozyten	<70 G/L	<20 G/L	<20 G/L
Retikulozyten	<60 G/L	<60 G/L ⁴	<60 G/L ⁴

Legende:

¹ für die Klassifikation als vSAA muss das Granulozytenkriterium <0,2 G/L obligat erfüllt sein.

² für die SAA und vSAA muss zusätzlich ein hypozelluläres Knochenmark (histologisch ermittelte Zellularität <25% oder 25-50% bei einem Anteil von <30% hämatopoetischen Zellen im Knochenmark) erfüllt sein,

³ für die nSAA/MAA genügt der Nachweis eines hypozellulären Knochenmarks (DD: MDS)

⁴ bei maschinellm BB beträgt der Retikulozytengrenzwert <60/nl [6, 9]

Standard of Care

Aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes der MAA ist deren Therapie individuell und beschränkt sich häufig auf eine symptomorientierte Therapie und Überwachung des Krankheitsverlaufes.

Die empfohlene Therapie bei Kindern, adoleszenten Patienten und <50-Jährigen (je nach Guideline <40-Jährigen)^{3,4} mit SAA/vSAA ist in erster Linie eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) von einem matched sibling donor (MSD) oder matched relative donor (MRD) und in der zweiten Linie eine Immunsuppressionstherapie (IST). Bei älteren Patienten wird in erster Linie eine IST

⁴ Samarasinghe, Sujith et al. *Paediatric amendment to adult BSH Guidelines for aplastic anaemia*. British journal of haematology 2018.

empfohlen. Die Standard-IST ist gemäss den neusten Guidelines^{2,3} eine Kombination aus Pferde-Antithymozyten Globulin (eATG), Ciclosporin A (CsA) und Eltrombopag (EPAG). Kaninchen-ATG (rATG) wird erst in einer späteren Therapielinie eingesetzt.

Eine allogene HSCT bietet bei 70 % der Patienten die Möglichkeit einer Heilung, aber die meisten Patienten sind aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters oder des Fehlens eines histokompatiblen Spenders keine geeigneten Kandidaten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT). Etwa 10 % der Patienten mit SAA sprechen nicht auf die Erstbehandlung mit dreifacher immunsuppressiver Therapie an, während mindestens ein Drittel der Patienten nicht auf andere immunsuppressive Therapien anspricht. Bei bis zu einem Drittel der Patienten, die zunächst auf eine IST angesprochen haben, kommt es zu einem Rückfall (relapse). Die Rückfallquote bei 719 Patienten, die mit ATG (mit oder ohne CsA, Glukokortikoiden oder anderen Wirkstoffen) behandelt wurden, lag nach 14 Jahren bei 35 %. Die Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls kann nicht durch das Alter oder die Schwere der Erkrankung vorhergesagt werden, und ein Rückfall scheint auch keine erhöhte Sterblichkeit vorherzusagen. Eine dreifache IST (ATG, CsA und EPAG) scheint trotz einer höheren Ansprechrate einen Rückfall nicht zu verhindern, mit einer kumulativen Rückfallrate von 39 Prozent nach vier Jahren.

Für die Behandlung der AA sind in der Schweiz folgende Arzneimittel zugelassen:

- THYMOGLOBULIN (Anti-T-Lymphozyten Immunglobulin von Kaninchen, ATG). Die Zulassung beschränkt sich auf die 2. Linie, wobei das Arzneimittel nicht auf der SL gelistet ist:
 - *Behandlung aplastischer Anämie bei Versagen anderer Therapien.* “
- REVOLADE (Eltrombopag [EPAG]), welches u.A. in folgenden Indikationen zugelassen und auf der SL gelistet ist:
 - *Zur Behandlung von Zytopenien bei erwachsenen Patienten mit erworbener schwerer aplastischer Anämie (SAA), die entweder refraktär oder stark vorbehandelt sind und für die eine hämatopoetische Stammzell-Transplantation zum Zeitpunkt der Indikationsstellung nicht infrage kommt.*
 - *Zur Erstlinienbehandlung von erworbener, schwerer aplastischer Anämie (SAA) in Kombination mit einer Standardimmunsuppressionstherapie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren, die zum Zeitpunkt der Diagnose für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.*

Die 1L-Therapie wird für max. 6 Mte. vergütet. Ab der 2L wird die Therapie nach 16 Wochen nur weiter vergütet, falls ein Ansprechen beobachtet wird.

Studienlage

Die Dokumentation von ATGAM für die Indikation und Dosierung zur Behandlung der AA besteht gemäss Swissmedic aus 5 klinischen Studien und weiteren veröffentlichten Literaturstudien. Eingereicht wurden die beiden von Swissmedic als pivotal eingeschätzten RCT von Scheinberg et al. (2009 und 2011) sowie eine Phase III-Studie aus dem Jahr 2022, welche die Kombinationstherapie von ATGAM mit REVOLADE untersucht. Aktuell ist eine Langzeit-follow-up-Studie (RACE2) dieser Studie am Laufen. RWE-Daten werden seit 2011 im Rahmen der französischen Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) gesammelt.

Studie 1 – Scheinberg, Phillip et al. *Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia*. The New England journal of medicine 2011; 365 (5): 430–438
Study ID: NCT00260689, 06-H-0034 (NIH)

Übersicht

Abgeschlossene, randomisierte Phase II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit von 2 ATG-Formen (Kaninchen [rATG] / Pferd [eATG]) bei insgesamt 120 nicht vorbehandelten Patienten (60 pro Studienarm) mit schwerer aplastischer Anämie im Alter von 2 bis 77 Jahren.

			Studienstart:	28.11.2005
			Studienende:	04.05.2016
			Primäre Analyse (ITT)	10.01.2011
Design	Randomisierte, offene, single-Center Phase II-Studie			
Hypothese	Überlegenheit eATG gegenüber rATG			
Population	Therapienaive Patienten zwischen 2 und 77 Jahren mit schwerer aplastischer Anämie			
			R	N = 120
eATG-Arm	eATG: 40 mg/kg/T, 4T	CsA: 10 mg/kg/T, min. 6 Mte*	1	60
rATG-Arm	rATG: 3.5 mg/kg/T, 5T	CsA: 10 mg/kg/T, min. 6 Mte*	1	60
Dosisanpassungen	Keine			
Cross-over	Nein (nicht für den primären Endpunkt)			
Stratifizierung	Keine			
Primärer Endpunkt	hämatologische Antwort nach 6 Mte.			
Sekundäre Endpunkte	Robustheit der hämat. Erholung, Relapse, RR nach 3 Mte., klonale Entwicklung, OS, SAE			

* Gabe in 2 Einzeldosen alle 12h, wobei die Dosis so angepasst wurde, dass ein Talspiegel von 200 bis 400 ng/ml aufrechterhalten wurde. Im eATG-Arm wurde CsA nach 6 Monaten Therapie über 18 Monate ausgeschlichen. Im rATG-Arm wurde die Behandlung nach 6 Monaten gestoppt. Kinder <12 Jahre wurden mit 15 mg/kg/d therapiert. Abkürzungen: ATG: Antithymozyten Globulin; ITT: Intention-to-treat; Mte: Monate; OS: Overall Survival; RR: Response Rate

Studiendesign:

Das ursprüngliche Design beinhaltete eine Randomisierung zwischen eATG + CsA, rATG + CsA und Alemtuzumab. Nachdem 16 Patienten nach dem Zufallsprinzip Alemtuzumab zugeteilt worden waren, wurde die Aufnahme in diesen Arm auf Empfehlung des Data Safety and Monitoring Board aufgrund der niedrigen Ansprechrate und der frühen Todesfälle in dieser Gruppe eingestellt.

Die Studie wurde daraufhin als 1:1-Randomisierung zwischen eATG und rATG weitergeführt. Der primäre Endpunkt war die hämatologische Reaktion nach 6 Monaten. Die Responder in allen Gruppen wurden langfristig auf sekundäre Endpunkte untersucht. Die Non-Responder im eATG-Arm schieden aus der Studie aus. Im rATG-Arm durften die Non-Responder in den Alemtuzumab-Arm wechseln, während die Non-Responder im ursprünglichen Alemtuzumab-Arm in die rATG-Gruppe wechseln durften (Abbildung 1).

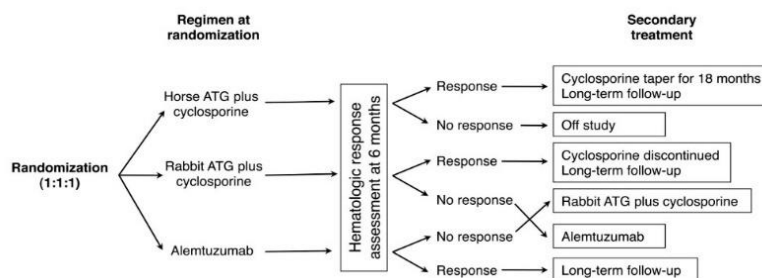


Abbildung 1: Originales Studiendesign der Studie NCT00260689

Patientenfluss bis zum primären Endpunkt

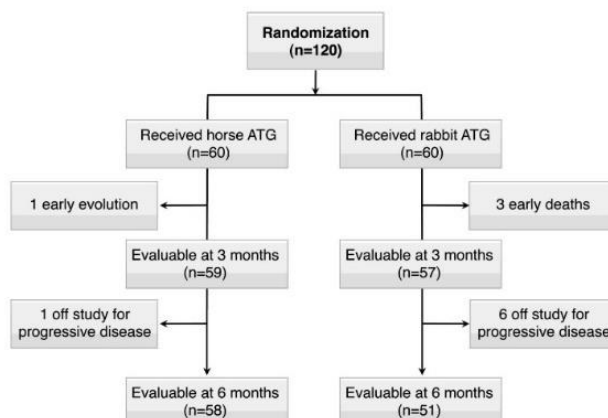


Abbildung 2: Patientenfluss bis zur Auswertung des primären Endpunktes nach 6 Mte.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug für alle Patienten 839 Tage (28 Mte, Bereich: 2-1'852 Tage) und 891 Tage (30 Mte, Bereich: 185-1'852 Tage) für überlebende Patienten.

Wichtigste Resultate Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der hämatologischen Antwort⁵ nach 6 Monaten wurde erreicht, womit eine Überlegenheit von eATG gegenüber rATG gezeigt wurde. Die Mehrheit der Patienten sprach innerhalb von 3 Monaten auf die Behandlung an, und nur vier Patienten im eATG-Arm und zwei im rATG-Arm sprachen erst zwischen 3 und 6 Monaten auf die Behandlung an. Bei den Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, waren die Anstiege der Blutwerte in beiden Gruppen ähnlich. Die kumulative Inzidenz von Rückfällen⁶ nach 3 Jahren (berechnet anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen) unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Zwischen den beiden Armen wurde ein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben beobachtet, sowohl mit als auch ohne Zensur der Patienten, welche eine Stammzelltransplantation erhielten (Abbildung 3). Die wichtigsten Studienresultate sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse Scheinberg, Phillip et al. 2011

	eATG (n=60)	rATG (n=60)
RR 3 Mte. (95 % KI) [%]	62 (49; 74)	33 (21; 46)
p-Wert	0.002	
RR 6 Mte. (95 % KI) [%]	68 (56; 80)	37 (24; 49)
p-Wert	< 0.001	
OS Rate 36 Mte. [%]	96 ^a / 94 ^b	76 ^a / 70 ^b
p-Wert	0.04 ^a / 0.008 ^b	
Rückfallrate 3 J (95 % KI) [%]	28 (9; 43)	11 (0; 25)
p-Wert	0.35	

Abkürzungen: **ATG**: Antithymozyten Globulin; **KI**: Konfidenzintervall; **OS**: Gesamtüberleben; **RR**: Ansprechrate;

^a Daten für die Teilnehmer mit einer Stammzelltransplantation wurden zensiert.

^b Daten für die Teilnehmer mit einer Stammzelltransplantation wurden nicht zensiert.

B Data Not Censored for Stem-Cell Transplantation

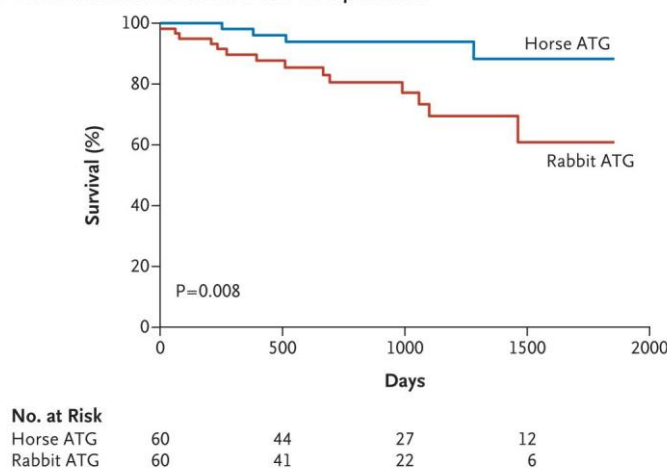


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot zum Gesamtüberleben (OS) ohne Zensur der Patienten mit Stammzelltransplantation

Wichtigste Resultate Sicherheit

Die häufigsten beobachteten schweren unerwünschten Nebenwirkungen (SAE) waren Infektionen. Am meisten trat ein neutropenisches Fieber sowohl mit positiven als auch negativen Kulturen auf.

Zusätzliche Daten zur Studie

Wichtigste Einschlusskriterien

- SAA, gekennzeichnet durch eine Knochenmarkszellzahl von weniger als 30 % (ohne Lymphozyten) und mindestens zwei der folgenden Merkmale

⁵ Eine hämatologische Antwort wurde definiert als wenn das Blutbild der Patienten nicht mehr den Standardkriterien nach Camitta, B. M. 1988 für schwere Panzytopenie bei schwerer AA entspricht. Entsprechend müssen zwei der folgenden Kriterien bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von mindestens einer Woche erfüllt sein, wobei eine Verbesserung der Werte, die von exogen verabreichten Wachstumsfaktoren oder Transfusionen abhängt, nicht als Erfüllung der Ansprechkriterien galt:

- Absolute Neutrophilenzahl > 500/μl
- Thrombozytenzahl > 20.000/μl
- Retikulozytenzahl > 60.000/μl Eine Verbesserung der Werte, die von exogen verabreichten Wachstumsfaktoren oder Transfusionen abhängt, galt nicht als Erfüllung der Ansprechkriterien.

⁶ Ein Rückfall wurde definiert als die Notwendigkeit einer weiteren Immunsuppression (Ciclosporin oder eine weitere ATG-Behandlung) aufgrund eines verminderten Blutbildes.

- Absolute Neutrophilenzahl unter 500/ μ l
- Thrombozytenzahl unter 20'000/ μ l
- Absolute Retikulozytenzahl unter 60'000/ μ l
- Alter $\geq$ 2 Jahre
- Gewicht > 12 kg

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Hinweise auf eine klonale Störung in der Zytogenetik.
- Vorherige immunsuppressive Therapie mit ATG, ALG, Alemtuzumab oder hochdosiertem Cyclophosphamid.

Statistik

Die Stichprobengrösse wurde auf der Grundlage einer 6-monatigen Ansprechrates (primärer Endpunkt) von 60 % mit Standard-Pferde-ATG plus Ciclosporin (Kontrollgruppe) berechnet. Auf der Grundlage eines Gruppen-sequenziellen Versuchsdesigns mit einem zweiseitigen Test bei einem Signifikanzniveau von 5 %, einer 80-prozentigen Power und einer Interimsanalyse (die durchgeführt werden sollte, wenn Daten für die Hälfte der geschätzten Gesamtzahl der eingeschlossenen Teilnehmer pro Gruppe zur Bewertung des primären Endpunkts verfügbar waren) wurde berechnet, dass die Aufnahme von 60 Patienten pro Gruppe erforderlich wäre, um einen Unterschied von 25 Prozentpunkten zwischen den Gruppen bei der 6-monatigen Ansprechrates festzustellen.

Baseline-Werte der Studienpopulation

Die Ausgangsmerkmale der beiden Behandlungsarme waren im Allgemeinen gut ausbalanciert.

Tabelle 3: Demografische Daten und grundlegende Krankheitsmerkmale der Studie von Scheinberg, Phillip et al. 2011

Charakteristik	eATG (N=60)	rATG (N=60)
$\bar{x}$ Alter (SE)	37.4 (2.7)	31.2 (2.6)
♂ [%]	57	62
♀ [%]	43	38
Idiopathische AA [%]	97	92
Ursache aufgrund von Hepatitis [%]	3	8
Absolute Retikulozytenzahl ($\bar{x}$ (SE) [n/mm ³])	22'100 (2'584)	18'072 (2'283)
Absolute Lymphozytenzahl ($\bar{x}$ (SE) [n/mm ³])	1'291 (71)	1'220 (79)
Absolute Neutrophilenzahl $\bar{x}$ (SE) [n/mm ³]	408 (50)	356 (46)
<200/mm ³ [%]	38	43
Thrombozytenzahl ($\bar{x}$ (SE) [n/mm ³])	16'317 (4'689)	12'650 (1'138)
PNH Klon < 1 % [%]	58	68
PNH Klon $\geq$ 1 % [%]	42	32

Abkürzungen: AA: Aplastische Anämie; ATG: Antithymozyten Globulin; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SE: Standardfehler

Studie 2 – Scheinberg, Phillip 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): 348–354

Zusammenfassung gemäss der genehmigten Fachinformation (02.05.2024):

Insgesamt 77 Patienten im Alter von 4 bis 78 Jahren mit schwerer aplastischer Anämie nahmen an einer prospektiven, randomisierten Studie teil, in der eATG/CsA/Sirolimus mit der standardmässigen eATG/CsA-Immunsuppressionstherapie verglichen wurde. 35 Patienten erhielten eATG/CsA/Sirolimus und 42 Patienten erhielten standardmässig eATG/CsA. Equines ATG wurde intravenös in einer Dosis von 40 mg/kg KG/Tag über 4 Tage verabreicht. CsA wurde in einer Dosis von 10 mg/kg/Tag (15 mg/kg/Tag für Kinder unter 12 Jahren) über 6 Monate verabreicht. Basierend auf der Randomisierung wurde Sirolimus oral in einer Dosis von 2 mg/Tag für Erwachsene und 1 mg/m²/Tag für Kinder (<40 kg) über 6 Monate verabreicht. Primärer Endpunkt der Studie war die hämatologische Ansprechrates nach 3 Monaten, definiert als Nichterfüllung der Kriterien einer schweren aplastischen Anämie. Nach einer geplanten Zwischenanalyse von 30 beurteilbaren Patienten in jedem Studienarm wurden keine weiteren Patienten in den Studienarm mit eATG/CsA/Sirolimus eingeschlossen, da die bedingte Test-

stärke (conditional power) für die Ablehnung der Nullhypothese weniger als 1% betrug. Die Gesamtansprechrate lag nach 3 Monaten bei 37% für eATG/CsA/Sirolimus und bei 57% für eATG/CsA sowie nach 6 Monaten bei 51% für eATG/CsA/Sirolimus und bei 62% für eATG/CsA. Die Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren lag bei Patienten im eATG/CsA/Sirolimus-Arm bei 97% und im eATG/CsA-Arm bei 90%.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse Scheinberg, Phillip et al. 2009

	eATG + CsA + Sirolimus	eATG + CsA
RR 6 Mte. [%]	51	62
p-Wert	Nicht berichtet	
OS Rate 36 Mte. [%]	97	90
p-Wert	0.30	

Abkürzungen: ATG: Antithymozyten Globulin; OS: Gesamtüberleben; RR: Ansprechrte;

Studie 3 – Peffault de Latour, Régis et al. *Eltrombopag Added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia*. The New England journal of medicine 2022; 386 (1): 11–23
Study IDs: NCT02099747; RACE

Übersicht

Abgeschlossene, randomisierte, multizentrische Phase III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit des Standard of Care (SOC) eATG + CsA mit eATG + CsA + EPAG bei insgesamt 197 nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer aplastischer Anämie im Alter von 15 bis 81 Jahren. Die Patienten wurden über 2 Jahre beobachtet (mittlere Nachbeobachtungszeit in beiden Gruppen: 24 Mte. [95 % KI: 23; 24]). Die Studie wurde in eine aktuell laufende Langzeit Follow-Up-Studie (LTFU) überführt (RACE2, NCT05049668).

		Studienstart:	07.2015
		Studienende:	12.2020
Design	Randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie		
Hypothese	Überlegenheit eATG + Eltrombopag gegenüber eATG		
Population	Therapienaive Patienten zwischen 15 und 81 Jahren mit schwerer aplastischer Anämie		
		R	N = 197
Kombination	eATG 40 mg/kg/T, 4T	CsA: 5 mg/kg/d, 18 Mte ^a	EPAG: 150 mg/T, 6 Mte ^b
SOC	eATG 40 mg/kg/T, 4T	CsA: 5 mg/kg/d, 18 Mte ^a	
Dosisanpassungen	Keine		
Cross-over	Nein		
Stratifizierung	Alter (≥15 to <40 oder ≥40), Krankheitslast (SAA, vSAA), Zentrum		
Primärer Endpunkt	CR 3 Mte		
Sekundäre Endpunkte	ORR, TTR, BR, CR, PR, OS, EFS, Relapse, klonale Entwicklung, PNA, Stopp der Immunosuppression, QoL (PRO)		

^a Startdosis angegeben. Die Dosis wurde so angepasst, dass ein Talspiegel von 200 bis 400 ng/ml aufrechterhalten wurde. Die Therapie wurde min. 12 Monate weitergeführt und dann schrittweise Ausgeschlichen in 6-12 Mte. Bei einer Verschlechterung des Blutbildes kann der Prüfarzt nach eigenem Ermessen die CsA-Therapie wieder einleiten oder intensivieren.

^b Die Therapie wurde am Tag 14 nach eATG-Start initiiert. Die Behandlung wurde mindestens bis zu 3 Mte (75 Behandlungstage) fortgesetzt und dann entsprechend der hämatologischen Reaktion gestoppt. Eine gestoppte Behandlung konnte unter gewissen Konditionen wieder aufgenommen werden. Ostasiatische Patienten wurden mit einer tieferen Dosis therapiert (50 %)

Abkürzungen: ATG: Antithymozyten Globulin; BR: Best Response; CR: Complete Response; EFS: Event-free Survival; ITT: Intention-to-treat; Mte: Monate; ORR: Overall Response Rate; OS: Overall Survival; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PRO: Patient Reported Outcome; QoL: Quality of Life; SOC: Standard of Care; TTR: Time to first Response

Wichtigste Resultate Wirksamkeit

Der primäre Endpunkt der kompletten hämatologischen Antwort⁷ nach 3 Monaten wurde erreicht, womit eine Überlegenheit der Kombinationstherapie mit EPAG gegenüber der SOC mit eATG + CsA gezeigt wurde. Von den 70 Patienten im SOC-Arm, die nach 3 Monaten nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, sprachen 14 nach 6 Monaten insgesamt auf die Behandlung an (4 CR und 10 PR). Von den 39 Patienten im Kombinationsarm, die nach 3 Monaten nicht auf die Behandlung angesprochen hatten, sprachen 11 nach 6 Monaten insgesamt auf die Behandlung an (4 CR und 7 PR). Die wichtigsten Studienresultate sind in Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse Peffault de Latour, Régis et al. 2022

	Response nach 3 Mte.		Response nach 6 Mte.	
	SOC (n=101)	SOC + EPAG (n=96)	SOC (n=101)	SOC + EPAG (n=95)

⁷ Siehe Definition unter «Zusätzliche Angaben zur Studie»

Alle Patienten				
CR [%]	10	22	20	32
Odds-Ratio (95 % KI) / p-Wert	3.2 (1.3–7.8) / 0.01			
PR [%]	21	38	21	37
No Response [%]	69	41	59	32
ORR [%]	31	59	41	68
SAA-Patienten	(n=67)	(n=62)	(n=67)	(n=62)
CR [%]	15	27	22	32
PR [%]	25	44	24	42
No Response [%]	60	29	54	26
vSAA-Patienten	(n=34)	(n=34)	(n=34)	(n=33)
CR [%]	0	12	15	30
PR [%]	12	26	15	27
No Response [%]	88	62	71	42

Abkürzungen: SOC: Standard of Care (eATG+CsA); EPAG: Eltrombopag; KI: Konfidenzintervall; CR: Complete Response; PR: Partial Response; ORR: Overall Response Rate (CR + PR); Mte: Monate

Die 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate war im SOC-Arm mit 85 % (95 % KI: 78;92) und im EPAG-Arm mit 90 % (95 % KI: 82;97) ähnlich. Während der Studie verstarben 22 Patienten – 14 im SOC-Arm und 8 im EPAG-Arm. Insgesamt 23 Patienten unterzogen sich einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation – 12 im SOC-Arm und 11 im EPAG-Arm. Das Event-free Survival (EFS) war im EPAG-Arm länger (Abbildung 4).

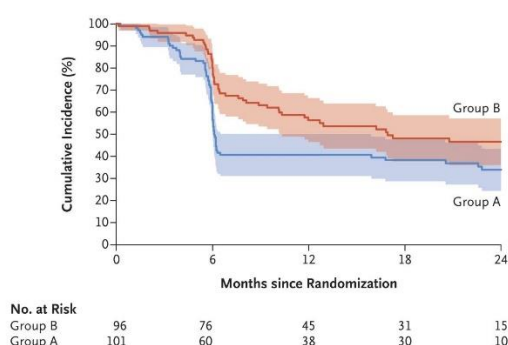


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot zum Event-free Survival (EFS)

Wichtigste Resultate Sicherheit

Die Ergebnisse einer vorab festgelegten Gesamtsicherheitsanalyse, die infektiöse und hepatische Komplikationen umfasste, unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Zusätzliche Daten zur Studie

Wichtigste Einschlusskriterien

- SAA oder vSAA nach Camitta⁸ gekennzeichnet durch eine Knochenmarkszellzahl von weniger als 30 % ohne Evidenz einer Fibrose oder maligne Zellen und mindestens zwei der folgenden Merkmale
 - Absolute Neutrophilenzahl unter 500/μl (SAA) oder < 200/μl (vSAA)
 - Thrombozytenzahl unter 20'000/μl
 - Absolute Retikulozytenzahl unter 60'000/μl (oder unter 20'000/μl mit manuellem Zählen)
- Alter ≥ 15 Jahre

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Vorherige immunsuppressive Therapie mit ATG oder mit anderen Lymphozyten-depletierenden Stoffen.
- Behandlung mit CsA, ausser
 - <4 Wochen CsA Behandlung vor Aufnahme in die Studie und
 - Wash out-Periode von 2 Wochen vor Aufnahme in die Studie

⁸ Camitta, B. M. *Criteria for severe aplastic anaemia*. Lancet (London, England) 1988.

- Vorgeschichte bösartiger Tumore mit aktiver Erkrankung innerhalb von 5 Jahren nach der Aufnahme und/oder vorherige Chemo-Strahlentherapie
- Vorgeschichte einer HSCT
- Hinweise auf eine MDS, sowie andere primäre Knochenmarkerkrankungen.
- WHO performance status ≥ 3

Definitionen des Ansprechens

1. *Complete response (CR): hematological CR was defined by a hemoglobin level > 10 g/dL, absolute neutrophil count > 1.0 G/L [=1000/ μ L], and a platelet count > 100 G/L [=100'000/ μ L].*
2. *Partial response (PR): RACE's PR was defined as no longer meeting the criteria for SAA and transfusion independency with hemoglobin level > 8 g/dL, absolute neutrophil count > 0.5 G/L [=500/ μ L], and a platelet count > 20 G/L [=20'000/ μ L].*
3. *Overall response (OR): proportion of patients who had a partial or complete response.*
4. *No response (NR): any patient not meeting any of the response criteria defined above was classified as a non-responder.*
5. *Relapse: defined as a decrease in blood counts to values either requiring transfusions or needing reinstitution of IST or HSCT.*
6. *Clonal evolution: defined as acute leukemia (AL), myelodysplastic syndrome (MDS), and/or new karyotypic abnormality on 2 samples with 3 months interval pathognomonic of myeloid malignancies according to WHO 20083, as indicated below:*
 - *Unbalanced abnormalities; -7 or del(7q), -5 or del(5q), i(17q) or t(17p), -13 or del(13q), del(11q), del(12p) or t(12p), del(9q), idic(X)(q13)*
 - *Balanced abnormalities; t(11;16)(q23;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.1), t(2;11)(p21;q23), inv(3)(q21q26.2), t(6;9)(p23;q34)*

Statistik

Die Studie basierte auf der Hypothese, dass die hämatologische CR nach 3 Mte im Kombinationsarm (geschätzt auf 21 %) dreimal so hoch sein würde wie im SOC-Arm (geschätzt auf 7 %). Eine Stichprobe von 96 Patienten in jeder Behandlungsgruppe sollte eine 80-prozentige Power (zweiseitiger Test) verleihen, um die Nullhypothese bei einem Signifikanzniveau von 5 % abzulehnen; diese Stichprobe wurde auf 100 Patienten erhöht, um Patienten mit Daten, die nicht ausgewertet werden konnten, zu kompensieren. Der Stichtag für die Analyse war der 1. März 2020. Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden auf einer Intention-to-treat-Basis ausgewertet. Der Vergleich der kompletten Ansprechrates und der Gesamtansprechrates wurde mit dem Mantel-Haenszel-Poolsummenquotienten durchgeführt, geschichtet nach den für die Randomisierung verwendeten Faktoren (Alter, Schweregrad der aplastischen Anämie und Zentrum).

Baseline-Werte der Studienpopulation

Die Ausgangsmerkmale der beiden Behandlungsarme waren im Allgemeinen gut ausbalanciert.

Tabelle 6: Demografische Daten und grundlegende Krankheitsmerkmale der Studie von Peffault de Latour, Régis et al. 2022

Charakteristik	SOC (N=101)	SOC + EPAG (N=96)
Medianes Alter (Bereich)	52 (15-81)	55 (16-77)
♂ [%]	52	58
♀ [%]	48	42
SAA [%]	66	65
vSAA [%]	34	35
Mediane Absolute Retikulozytenzahl [n/mm ³]	20'000 (2'584)	23'300 (2'283)
Mediane Absolute Lymphozytenzahl [n/mm ³]	1'400	1'400
Mediane Absolute Neutrophilenzahl [n/mm ³]	300	500
Mediane Thrombozytenzahl [n/mm ³]	18'000	15'000

Studie 4 – RWE aus der französischen ATU-Studie

Das ATU-Programm umfasst pädiatrische Patienten mit nicht schwerer und schwerer oder sehr schwerer AA. Die Ansprechrate bei pädiatrischen Patienten mit NSAA lag im Bereich der erwachsenen Patienten.

Sicherheit / Verträglichkeit

In der genehmigten Fachinformation von ATGAM wird folgendes zur Sicherheit erwähnt:

Die Häufigkeitsbestimmungen für unerwünschte Wirkungen basieren auf den 5 pivotalen klinischen Studien zu Atgam bei Patienten mit aplastischer Anämie und [...] aus Erfahrungen nach Markteinführung.

Die in klinischen Studien am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen (bei mehr als 10% der Patienten aufgetreten) sind Infektionen, Neutropenie, Serumkrankheit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhoe, Ausschlag, Arthralgie, Pyrexie, Schüttelfrost, Schmerzen, Ödeme und anomale Resultate von Leberfunktionstest [...].

Infusionsreaktionen und die Serumkrankheit sind gemäss Guidelines die relevantesten eATG-assoziierten Nebenwirkungen, die durch eine Vorbehandlung gemildert werden müssen. Die Britische Guideline schreibt zudem folgendes:

There is no upper age limit for ATG, but there is increased mortality from infection and bleeding and cardiovascular side effects in patients aged >60 years treated with ATG, specifically dysrhythmias (tachycardia and bradycardia), myocardial ischaemia and cardiac failure.

Medizinische Leitlinien

Onkopedia⁹

Die Empfehlungen von Onkopedia decken sich mit den Empfehlungen von UpToDate (Abbildung 5). Dabei wird ebenfalls die Triple-Therapie mit EPAG empfohlen, auch wenn EPAG in Europa in der 1L-Therapie nicht zugelassen ist:

Die Kombination von Pferde-ATG, Ciclosporin A und Eltrombopag ist aufgrund der aktuellen Evidenzlage der Standard in der Primärtherapie der vSAA/SAA bei Erwachsenen. Bereits auf der Basis der nicht-randomisierten NIH Phase-II Studie hatte die FDA die Zulassung von Eltrombopag auf die Erstlinientherapie in Kombination mit Standard-Immunsuppression für Erwachsene und Kinder aber 2 Jahre erweitert. In Europa ist Eltrombopag für die Primärtherapie der aplastischen Anämie bisher nicht zugelassen, wird aber inhaltlich von dieser Expertenkommission empfohlen.

⁹ Onkopedia, 09.2024 Aplastische Anämie.

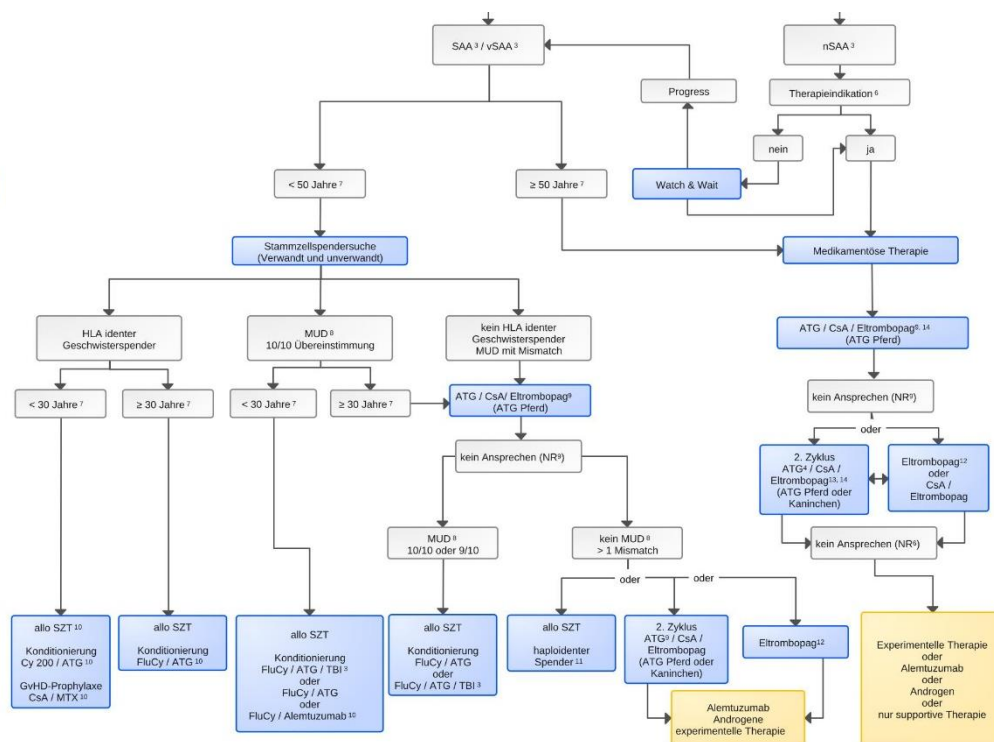


Abbildung 5: Therapiealgorithmus der aplastischen Anämie nach Onkopedia, 09.2024 Aplastische Anämie

Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia¹⁰

Die Empfehlungen der British Society for Haematology decken sich mit den Empfehlungen von UpToDate und Onkopedia (Abbildung 6):

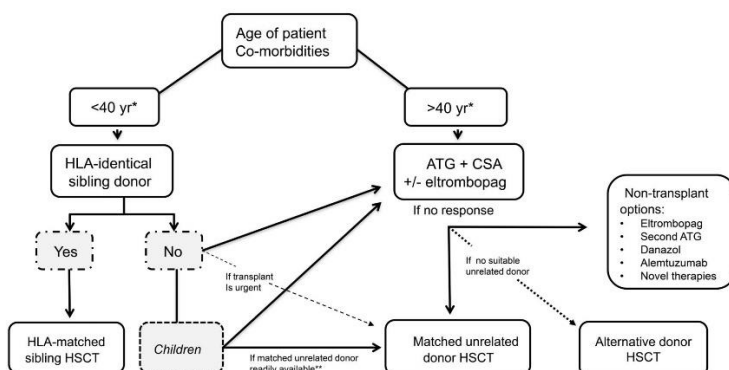


Abbildung 6: Therapiealgorithmus der aplastischen Anämie nach Kulasekararaj, Austin et al. 2024

Bezüglich des Ansprechens auf die ATG-Behandlung wird folgendes angemerkt:

Response to ATG is delayed, starting after an average of 3–4 months. For SAA, the 6-month response rate is 50%–70%, and it is lower in VSAA (23%). Fifteen- year OS is age dependent: 89% for age <20 years, 81% for 20–39 years, 55% for 40–60 years and 32% for >60 years. For NSAA, the response rate is 74% with ATG + CSA compared to 46% using CSA alone. As the response rates to second ATG are lower, especially in refractory AA, alternate strategies, including HSCT should be considered in patients with good performance status and a low comorbidity index. Additionally, as long- term event- free survival after ATG is low (20%–30%) due to late events in 50% of patients, HSCT should be considered in transplant- eligible young patients.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

¹⁰ Kulasekararaj, Austin et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. British journal of haematology 2024.

Die pivotale Studie von Scheinberg, Phillip et al. 2011 und eine prospektive EBMT-Studie¹¹ zeigten bei Erstlinien-IST der SAA ein signifikant besseres Ansprechen nach 3 und 6 Monaten und Überleben mit eATG im Vergleich zu rATG. Retrospektive Studien/Metaanalysen bestätigen die Vorteile von eATG.¹²

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von ATGAM in Kombination mit CsA und weiteren IST wie z.B. EPAG wurde in mehreren Studien untersucht. 2011 konnte eine bessere Wirksamkeit gegenüber rATG gezeigt werden. Zudem konnte 2022 eine bessere Wirksamkeit der Triple-Therapie eATG + CsA + EPAG gegenüber dem früheren SOC eATG + CsA gezeigt werden. Die beobachteten Gesamtansprechraten nach 6 Monaten betrugen je nach gewählter Kombination ca. 40-70 %. Diese Daten werden durch RWE des französischen ATU-Programmes gestützt und ergänzt für die pädiatrische und geriatrische Population.

Aufgrund der wenigen Daten zur moderaten AA ist die Wirksamkeit von ATGAM bei dieser Population mit einer höheren Unsicherheit behaftet.

ATGAM verursacht potentiell schwere AE, das Sicherheitsprofil ist jedoch umfassend charakterisiert und bekannt. Die Nebenwirkungen sind handhabbar.

Gemäss den aktuellen Guidelines ist die Triple Therapie eATG + CsA + EPAG die Standard-1L-IST bei der AA.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Basierend auf der schwachen Datenlage soll in der Limitierung ergänzt werden, dass ATGAM hinsichtlich der MAA nur bei symptomatischen Patienten vergütet wird.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es wird eine Packung mit 5 Ampullen à 5 ml eines 50 mg/ml Infusionskonzentrates angeboten.

Gemäss der genehmigten Fachinformation (Stand 02. Mai 2024) wird ATGAM wie folgt angewendet: *Bei allen Patienten ist vor der Erstbehandlung ein Hauttest durchzuführen [...]. Während der Infusion sollte der Patient kontinuierlich auf mögliche allergische Reaktionen überwacht werden. Während der Verabreichung von Atgam muss der direkte Zugang zu medizinischen Notfallgeräten zum Management von infusionsbedingten Reaktionen gewährleistet werden.*

Die Behandlung mit Atgam sollte von einem in der immunsuppressiven Therapie erfahrenen Arzt durchgeführt und in medizinischen Zentren eingesetzt werden, die über entsprechende Labor- und unterstützende stationäre medizinische Ressourcen verfügen.

Prämedikation

Es wird empfohlen, vor der Infusion von Atgam eine Prämedikation mit Kortikosteroiden und Antihistaminika gemäss den örtlichen Behandlungsrichtlinien zu verabreichen. Auch Antipyretika können die Verträglichkeit der Atgam-Infusion verbessern [...].

Übliche Dosierung

Erwachsene Patienten und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter

Dosierungsempfehlungen basieren auf dem Körpergewicht (KG).

Empfohlen wird eine Gesamtdosis von 160 mg/kg KG, die als Teil der standardmässigen immunsuppressiven Therapie mit 40 mg/kg KG/Tag über 4 Tage verabreicht wird [...].

¹¹ Marsh, Judith C. et al. *Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party*. Blood 2012.

¹² Kulasekararaj, Austin et al. *Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline*. British journal of haematology 2024.

Eine Behandlung eines durchschnittlichen Erwachsenen (73 kg) benötigt somit insgesamt 11'680 mg, resp. 46.7 Ampullen. Dies entspricht 9 Packungen und 2 Ampullen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

ATGAM ist seit den 80er Jahren in Australien, Kanada, Neuseeland, Singapur und USA zugelassen. In Europa wurde das Produkt in den 80er Jahren in nationalen Zulassungen genehmigt und in vielen Ländern aus kommerziellen Gründen in den 90er und 2000er Jahren wieder vom Markt genommen. Die Neueinreichung von ATGAM in Europa via DCP-Verfahren wurde im Dezember 2021 abgeschlossen. Die nationalen Verfahren sind derzeit teilweise noch unter Begutachtung. Aktuell wurde das Verfahren in den folgenden Ländern abgeschlossen: Deutschland, Belgien, Dänemark, Frankreich, Irland, Lettland, Luxemburg, Niederlande, Norwegen, Österreich, Rumänien, Schweden, UK.

Swissmedic

ATGAM wurde am 01. November 1985 in der Schweiz zugelassen (ZL-Nr.: 45164) und am 16. August 2004 aus kommerziellen Gründen wieder vom Markt genommen.

1997 war gemäss Fachinformation folgende Indikation zugelassen:

„Abstossungsreaktionen bei Nierentransplantationen:

Wird Atgam mit der klassischen Therapie zum Zeitpunkt der Abstossung eingesetzt, lässt sich die akute Abstossungskrise häufiger unterdrücken als bei der alleinigen klassischen Therapie. Atgam kann zudem in Kombination mit anderen Immunsuppressiva eingesetzt werden, um den Beginn der ersten Abstossungsreaktion zu verzögern.

Mittelschwere bis schwere aplastische Anämie

Bei Patienten mit aplastischer Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ursache, bei denen eine Knochenmarktransplantation nicht durchgeführt werden kann, kann die zusätzliche Verabreichung von Atgam zur unterstützenden Standardtherapie eine teilweise oder vollständige hämatologische Erholung induzieren und die Überlebensrate erhöhen.

Dabei war folgende Dosierung bei der AA zugelassen:

10 – 20 mg/kg während 8 – 14 Tagen, in den meisten klinischen Studien wurde 15 – 20 mg/kg eingesetzt. Während 14 Tagen kann dieselbe Dosis jeden zweiten Tag verabreicht werden, bis zu einer Gesamtdosis von 21. Da bei der Behandlung mit ATGAM Thrombopenie auftreten kann, können bei Patienten mit aplastischer Anämie prophylaktische Bluttransfusionen notwendig sein, um die Thrombozytenzahl auf klinisch akzeptierbarem Niveau zu halten.

Am 21. September 2023 wurde ATGAM von Swissmedic mit folgender Indikation zugelassen:

„Atgam wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zur Behandlung einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmässigen immunsuppressiven Therapie bei Patienten, die ungeeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) sind oder für die ein geeigneter HSZ-Spender nicht verfügbar ist, angewendet (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»).“

Zugelassen ist eine Dosierung von 160 mg/kg über 4 Tage, da für diese Dosierung die meiste Evidenz vorliegt.

EU – DCP:

ATGAM wurde am 07. Dezember 2021 im dezentralisierten Verfahren mit folgender Indikation zugelassen:

„Atgam wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zur Behandlung einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmässigen immunsuppressiven Therapie bei Patienten, die ungeeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) sind oder für die ein geeigneter HSZ-Spender nicht verfügbar ist, angewendet“

Anwendung:

Nur Ärzte mit Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie sollen ATGAM anwenden. Es sollen Einrichtungen verwendet werden, die über entsprechende Labor- und unterstützende stationäre medizinische Ressourcen verfügen.

Dosierung:

Erwachsene Patienten und Kinder im Alter von 2 Jahren und älter. Dosierungsempfehlungen basieren auf dem Körpergewicht (KG). Empfohlen wird eine Gesamtdosis von 160 mg/kg KG, die als Teil der standardmässigen immunsuppressiven Therapie wie folgt verabreicht wird:

- 16 mg/kg KG/Tag über 10 Tage oder
- 20 mg/kg KG/Tag über 8 Tage oder
- 40 mg/kg KG/Tag über 4 Tage

Da ATGAM im dezentralen Verfahren aufgenommen wurde, liegt kein Assessment Report vor.

FDA

ATGAM wurde am 24. September 1985 für die Indikation AA zugelassen. Folgende Indikation ist aktuell zugelassen:

„ATGAM is indicated for the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients unsuitable for bone marrow transplantation. The usefulness of ATGAM has not been demonstrated in patients with aplastic anemia who are suitable candidates for bone marrow transplantation or in patients with aplastic anemia secondary to neoplastic disease, storage disease, myelofibrosis, Fanconi's syndrome, or in patients known to have been exposed to myelotoxic agents or radiation.”

Dosierung:

The recommended dosage regimen is 10 to 20 mg/kg daily for 8 to 14 days. Additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses can be administered. Because thrombocytopenia can be associated with the administration of ATGAM, patients receiving it for the treatment of aplastic anemia may need prophylactic platelet transfusions to maintain platelets at clinically acceptable levels.

Es liegt kein Assessment Report vor.

Health Canada

ATGAM ist seit dem 31. Mai 1983 in folgender Indikation zugelassen:

„ATGAM (lymphocyte immunoglobulin, anti-thymocyte globulin [equine]) is indicated for any patient in whom reduction of peripheral T-lymphocyte function as measured by rosette-forming cell assay could be desirable. ATGAM is used for treatment of aplastic anemia, renal allograft rejection with conventional therapy for acute rejection episodes, or with other immunosuppressive therapies to delay the onset of a first rejection episode. “

Dosierung:

Aplastic Anemia Patients with aplastic anemia have received ATGAM in several regimens, generally 10 to 20 mg/kg for 8 to 21 doses. Because thrombocytopenia can be associated with the administration of ATGAM, patients receiving it for the treatment of aplastic anemia may need prophylactic platelet transfusions to maintain platelets at clinically acceptable levels

Es liegt kein Assessment Report vor.

Beurteilung ausländischer Institute Haute Autorité de Santé (HAS)

In Frankreich wurde ATGAM am 24. Januar 2022 nach einer temporären Zulassung (Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)) seit 2012 für folgende Indikation zugelassen:

„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. “

Am 20. Juli 2022 wurde durch HAS ein *Avis favorable* für die Vergütung dieser Indikation verfasst. Darin wurde für die Kombination eATG + CsA ein insgesamt wichtiger medizinischer Nutzen und eine geringe Verbesserung des medizinischen Nutzens gegenüber THYMOGLOBULINE postuliert:

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.*

Dem BAG liegen keine Beurteilungen durch IQWiG / G-BA, NICE, SMC, NCPE, TLV, TGA oder CADTH/CDA vor.

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Mit einer Prävalenz von 1/250.000 Einwohner und einer Inzidenz von 2-3 Fällen pro Million Einwohner/Jahr in Europa ist die AA eine seltene Erkrankung. Die Symptome und der Schweregrad unterscheiden sich von Patient zu Patient und entsprechend variiert auch die therapeutische Behandlung. Eine schwere oder mittelschwere Form, die wiederholte Transfusionen erfordert, ist eine Indikation für eine spezifische Behandlung. Bei schweren Formen handelt es sich um einen Behandlungsnotfall.

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation ist die Standardbehandlung, wenn ein familieninterner HLA-identischer Spender bei Patienten unter 40 Jahren vorhanden ist, und führt in über 80% der Fälle von schwerer erworbener Knochenmark-Aplasie zur Heilung. Sie ist die einzige kurative Behandlung.

Aktuell zur Verfügung stehende medikamentöse Behandlungen bei Patienten ohne Spender sind in der 1L REVOLADE (Eltrombopag) und ab der 2L THYMOGLOBULIN. Unterstützende Massnahmen (Transfusionen von roten Blutkörperchen und Blutplättchen, antiinfektiöse Behandlungen) müssen mit der Erstlinienbehandlung kombiniert werden. Seit der Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie Scheinberg, Phillip et al. 2011, die die Überlegenheit von ATGAM gegenüber THYMOGLOBULIN in Bezug auf das hämatologische Ansprechen belegte, wird THYMOGLOBULIN nicht mehr als erste Wahl empfohlen und ATGAM wurde zur Referenzbehandlung. Vor der Einführung von ATGAM wurde der medizinische Bedarf teilweise durch THYMOGLOBULIN zur Behandlung von AA gedeckt. Es besteht daher ein medizinischer Bedarf an Medikamenten, die das Gesamtüberleben und die Lebensqualität dieser Patienten verbessern.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die angebotene Dosisstärke von 250 mg pro Ampulle erlaubt eine auf die individuell benötigten Dosen angepasste Dosierung. Die Packungsgrösse von 5 Amp. pro Packung führt im ambulanten Bereich zu einem unnötigen Verwurf, respektive zu Verwurfskosten von 6 % pro Patienten mit 73 kg. Die Zulassungsinhaberin argumentierte diesbezüglich gegenüber dem BAG, dass angebrochene Packungen im

Spital weiterverwendet werden können. Für ATGAM liegt ein unbewertetes Zusatzentgelt nach der Anzahl verwendeter mg vor. Dadurch wird im stationären Setting für ein Mengenbezug von 11'000-12'000 mg (8.8-9.6 Pck) ein unbewerteter Preis basierend auf dem APV vergütet und der Verwurf bei 73 kg schweren Patienten auf ein Minimum (ca. 2-3 %) reduziert. Da ATGAM voraussichtlich hauptsächlich im Spitalsetting angewendet wird, verzichtet das BAG auf die Forderung einer angepassten Packungsgrösse.

ATGAM ist bereits seit über 40 Jahren in Anwendung und aktuell in Kombination mit CsA und EPAG der SOC für die IST-Therapie der AA in der ersten Linie. Entsprechend besteht ein medizinischer Bedarf für die Vergütung. Die von Swissmedic zugelassene Indikation schränkt in Übereinstimmung mit der Datenlage, den ausländischen Beurteilungen und den aktuellen Guidelines die Anwendung von ATGAM auf die medikamentöse 1L-Therapie der AA in Kombination mit der SOC-IST ein.

Da die Therapie mit ATGAM möglichst schnell begonnen werden muss, sieht das BAG keine Kostengutsprache vor.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Die Limitierung soll den Indikationswortlaut enthalten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- ohne TQV, da aktuell keine direkten Vergleichstherapien für die 1L-Therapie der AA zugelassen sind oder off-label eingesetzt werden. Die Dreierkombination ATGAM, Ciclosporin und Eltrombopag ist die aktuelle Erstlinientherapie, die in allen Guidelines empfohlen ist.
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandspreisvergleichs mit Datum vom 15. Mai 2025, Preisen aus 8 Referenzländern (AT, DE, DK, FR, FI, NL, SE, GB) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV
Inf Konz, 50 mg/ml, 5 Amp à 5 ml	Fr. 2'797.16

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inf Konz, 50 mg/ml, 5 Amp à 5 ml	Fr. 2'797.16	Fr. 3'058.50

- mit einer Limitierung:
*„ATGAM wird bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 2 Jahren und älter zur Behandlung einer erworbenen moderaten bis schweren aplastischen Anämie bekannter oder vermuteter immunologischer Ätiologie als Teil einer standardmässigen immunsuppressiven Therapie bei Patienten, die ungeeignet für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) sind oder für die ein geeigneter HSZ-Spender nicht verfügbar ist, vergütet. Es wird maximal eine Gesamtdosis von 160 mg/kg Körpergewicht vergütet.
ATGAM wird bei einer moderaten aplastischen Anämie nur bei symptomatischen Patienten vergütet.“*
- ohne Auflagen.