

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

ATGAM[®] 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin

JANVIER 2012

Version 1

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) Demeb/Espec</p> <p>Unité ATU</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>Tél : 33 (0)1 55 87 36 11 Fax: 33 (0)1 55 87 36 12 mail : atu@afssaps.sante.fr</p>	<p>Coordonnées du titulaire des droits d'exploitation</p> <p>PFIZER 23-25 avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris</p> <p>Email: Atu.Atgam@pfizer.com Fax : 01.76.71.99.55 Tél : 01.58.07.30.00 (standard Pfizer)</p>
---	---

Table des matières

1	INTRODUCTION.....	3
1.1	Le médicament.....	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation	4
1.2.1	Généralités	4
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).....	4
1.3	Information des patients	5
2	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS.....	5
2.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur.....	5
2.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative	5
2.1.2	Suivi des patients	5
2.1.3	Arrêt de traitement.....	6
2.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé	6
2.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)	6
2.4	Rôle du laboratoire Pfizer	7
3	PHARMACOVIGILANCE	7
3.1	Rôle des professionnels de santé	7
3.1.1	Qui déclare?	7
3.1.2	Que déclarer?.....	7
3.1.3	Comment déclarer ?.....	8
3.1.4	A qui déclarer ?	8
3.1.5	Quand déclarer ?.....	8
3.2	Rôle des patients et/ou des associations de patients	8
3.3	Rôle du laboratoire Pfizer	8
3.3.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Pfizer a connaissance	9
3.3.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse.....	9
3.4	Rôle de l'Afssaps.....	9
3.5	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national.....	9
	ANNEXES.....	10
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur	11
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02.....	28
	Annexe D	29
	Fiche de demande initiale de traitement.....	30
	Fiche de fin de traitement	33
	Fiche de suivi médical du patient à 3 mois, 6 mois et 1 an	35
	Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse	37
	Fiche d'arrêt de traitement.....	50
	Annexe E : Circuit de mise à disposition d'ATGAM 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'ATU nominatives	52
	Annexe F : Résumé des caractéristiques du produit d'ATGAM tel que validée par les autorités de santé américaines en Novembre 2005.....	54
	Annexe G : The New England Journal of Medecine.....	65

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

ATGAM 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient une immunoglobuline purifiée, concentrée et stérile, principalement d'IgG monomérique, issue de plasma hyperimmun du cheval immunisé par des lymphocytes humains de thymus.

Il se présente sous la forme d'une ampoule de 5 ml de solution à diluer pour perfusion contenant 250 mg de principe actif.

ATGAM dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché aux Etats Unis depuis le 17 novembre 1981 et est indiqué notamment dans le traitement des formes modérées à sévères d'aplasie médullaire chez les patients ne pouvant pas recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Il est également enregistré en Lettonie et Slovaquie depuis le 14 novembre 2003 et le 19 décembre 1995, dans cette même indication.

L'aplasie médullaire est une maladie rare. Son pronostic est lié à sa sévérité, c'est-à-dire à l'importance des cytopénies périphériques, pouvant se compliquer d'hémorragies ou d'infections. Dans cette maladie, il est reconnu sur le plan international que la greffe est le traitement de référence. Cependant, en l'absence de donneur compatible, le traitement de référence de première ligne est l'association Ciclosporine / sérum antilymphocytaire (Protocole national de soin PNDS de l'HAS Aplasie Médullaire Février 2009).

Données issues du dossier d'enregistrement américain

La posologie recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit validé par les autorités de santé américaines dans le traitement de l'aplasie médullaire est de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 8 à 14 jours. Un traitement supplémentaire peut être administré jusqu'à 21 doses au total.

Nouvelles données scientifiques

Données issues du New England Journal of Medicine: "Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia" 2011;365:430-8 (cf. annexe E)

Cette étude prospective randomisée du NIH (Bethesda, Docteur Neal S. Young) publiée dans le New England Journal of Medicine, montre que le traitement associant le sérum antilymphocytaire (SAL) de lapin et la ciclosporine, conduit à une diminution significative en termes de survie par rapport au traitement associant le sérum antilymphocytaire de cheval et la ciclosporine.

Au cours de cette étude, le traitement administré était de 40 mg/kg/jour pendant 4 jours de SAL de cheval associé à 10 mg/kg/jour de ciclosporine (15 mg/kg/jour pour un enfant âgé de moins de 12 ans) réparti en plusieurs doses quotidiennes de J1 à 6 mois, en ajustant les doses afin de maintenir des concentrations sanguines de 200 à 400 ng/ml.

Cette étude a inclus 60 patients dans chaque bras SAL de lapin et SAL de cheval permettant de détecter une différence de 25% sur le critère principal. Le critère principal était la réponse hématologique au 6ème mois, telle que définie sur la numération sanguine. Une différence importante inattendue a été observée au 6ème mois en faveur du SAL de cheval : (68% ; intervalle de confiance à 95% 56 à 80) versus SAL de lapin (37%, intervalle de confiance à 95% 24-49 ; p<0.001). La survie à 3 ans était également significativement améliorée dans le groupe SAL de cheval : taux de survie de 96% (IC95% 90 à 100) pour le SAL de cheval versus 76% (IC95% 61 à 95 ; p=0.04) lorsque les données sont censurées à la date de greffe de cellules souches hématopoïétiques et 94% (IC95% 88 à 100) pour le SAL de cheval versus 70% (IC95% 56 à 86 ; p=0.008) lorsque les données à la date de greffe de cellules souches hématopoïétiques ne sont pas censurées.

Les auteurs de cette étude concluent à l'infériorité du traitement standard par sérum anti-lymphocytaire (SAL) de lapin sur celui de cheval dans l'aplasie médullaire sévère.

Du fait de cette nouvelle étude, la posologie recommandée d'ATGAM, dans le cadre de l'ATU nominative, par le centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse) est de 40 mg/kg/jour pendant 4 jours. En effet, seul ce schéma posologique a montré une supériorité du SAL de cheval par rapport au SAL de lapin seul produit disponible à ce jour en France.

Veillez noter que le laboratoire Pfizer ne possède pas de donnée de sécurité et d'efficacité à cette posologie. Toutes les informations dont les données de sécurité contenues dans le PUT sont basées sur la posologie autorisée aux Etats-Unis.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, une mise à disposition exceptionnelle de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est-à-dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée par l'Afssaps à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament mais bien de traiter des patients.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

Ce médicament ne bénéficiant pas d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations, établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire Pfizer.

Ce protocole d'utilisation thérapeutique apporte l'information pertinente sur l'utilisation de ce médicament afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique destinée aux prescripteurs dans le cadre des ATU nominatives (cf. annexe A) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 2) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 2 et Annexes D) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 3) ;
- Le rôle de chaque partenaire (cf. Chapitre 2).

Un exemplaire de ce protocole est remis par la firme à chacun des médecins prescripteurs et pharmaciens d'établissements de santé qui en fait la demande ainsi qu'aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et aux Centres Anti-Poison (CAP) et au centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

Le laboratoire Pfizer a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les 3 mois un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les données de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la tolérance du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ce rapport, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV, aux CAP et au centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l'Afssaps (www.afssaps.fr).

1.3 Information des patients

Préalablement à la mise en route du traitement, chaque patient, son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui est remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et la montrer à tout médecin consulté.

2 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS

Dans le cadre de l'ATU, ATGAM est réservé à l'usage hospitalier et sa prescription est réservée aux spécialistes en hématologie.

Seuls ces prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

2.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

2.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

1/ Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire ATGAM dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable de ce PUT auprès du laboratoire Pfizer.

Pfizer l'adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement concerné.

2/ Pour initier la demande d'autorisation nominative, le médecin adresse à son pharmacien d'établissement de santé les éléments suivants, dûment remplis :

- Le formulaire Cerfa n°10058-02 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

3/ Ces fiches sont adressées à l'Afssaps par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

Demeb/Espec

Unité ATU

143-147 boulevard Anatole France

93285 Saint Denis Cedex

Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

mail : atu@afssaps.sante.fr

4/ Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec notamment les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative et pour une durée de traitement précise ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

2.1.2 Suivi des patients

2.1.2.1 Visite d'initiation de traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie l'initiation de traitement à la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Lors de cette visite d'initiation de traitement, le médecin :

- vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- Prescrit ATGAM,
- informe, si possible, le médecin traitant du patient,

2.1.2.2 Visites de suivi

Fin de la cure

A la fin du traitement, le prescripteur remplit :

- la fiche de fin de traitement (annexe D)
- une fiche de déclaration d'effets indésirables ou de signalement de grossesse (cf. Annexe D), le cas échéant ;

La fiche de fin de traitement devra être adressée à l'Afssaps ainsi qu'à Pfizer.

Suivi à 3 mois, 6 mois et 1 an

Au cours de chaque visite de suivi, le prescripteur remplit:

- la fiche de suivi médical correspondante (cf. Annexes D) ;
- une fiche de déclaration d'effets indésirables ou de signalement de grossesse (cf. Annexe D), le cas échéant.

Les fiches de suivi médical devront être adressées à Pfizer.

2.1.3 Arrêt de traitement

En cas d'arrêt de traitement, celui-ci devra être signalé à Pfizer à l'aide de la fiche d'arrêt de traitement (cf. Annexes D). Il y sera précisé la raison de l'arrêt.

Si l'arrêt est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie. Ces fiches sont adressées sans délai à :

PFIZER
Service de Pharmacovigilance
23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris
Tel : 01 58 07 33 89 - Fax : 01 72 26 57 70
Mail : SafetyFrance@pfizer.com

2.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT de ATGAM, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire tout effet indésirable qui lui serait rapporté lors de la dispensation.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation de ATGAM.

Les commandes et la gestion du stock sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.

Pour l'initiation du traitement, le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande de médicament au laboratoire Pfizer accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexes D).

L'expédition d'ATGAM par le laboratoire Pfizer sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

SERVICE CLIENT HOPITAL -PFIZER
Atu.Atgam@pfizer.com
Fax : 01.76.71.99.55

2.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place avec Pfizer ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'ATGAM. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évalue tous les 3 mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par Pfizer. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par Pfizer aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé le médicament ainsi qu'aux CRPV, aux CAP et au centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse) pour information.

2.4 Rôle du laboratoire Pfizer

Pfizer fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins qui en font la demande et pharmaciens concernés exerçant dans un établissement de santé public ou privé ainsi qu'aux CRPV, aux CAP et au centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse) pour information.

Pfizer honore les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :

- a. Le bon de commande,
- b. La copie de l'ATU octroyée,
- c. La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexe D).

La Cellule ATU Pfizer:

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du PUT, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance,
- partage les informations de pharmacovigilance avec le CRPV de Toulouse chargé du suivi national d'ATGAM,
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un rapport, tous les 3 mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV en charge du suivi national,
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports validé par l'Afssaps aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV, aux CAP et au centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse) pour information.

3 PHARMACOVIGILANCE

3.1 Rôle des professionnels de santé

3.1.1 Qui déclare?

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU, qu'il l'ait ou non prescrit, et tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou d'un effet inattendu et susceptible d'être dû au médicament en ATU qu'il a délivré doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

3.1.2 Que déclarer?

- les effets indésirables graves (attendus ou inattendus)
- les effets indésirables inattendus (graves ou non)

En outre, il est vivement recommandé de déclarer :

- tout cas de surdosage ;
- toute exposition au cours de la grossesse ou de l'allaitement ;
- tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé ;
- toute observation de perte d'efficacité (notamment avec les vaccins, les contraceptifs ou les médicaments destinés au traitement de maladies mettant en jeu le pronostic vital...),
- tout effet jugé pertinent de déclarer.

Aux termes de l'article R.5121-153 du Code de la santé publique, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE :

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU :

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations décrites dans la note d'information thérapeutique.

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

3.1.3 Comment déclarer ?

La déclaration se fait à l'aide de la fiche de déclaration d'effets indésirables (cf. Annexes D) en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse (cf. Annexes D).

3.1.4 A qui déclarer ?

Déclarer à:

<p style="text-align: center;">PFIZER Service de Pharmacovigilance 23-25 avenue du Docteur Lannelongue - 75014 Paris Tel : 01 58 07 33 89 - Fax : 01 72 26 57 70 Mail : SafetyFrance@pfizer.com</p>
--

3.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour les effets indésirables graves ou inattendus.

Au décours de chacune des visites prévues par le PUT, dans les autres situations.

3.2 Rôle des patients et/ou des associations de patients

Le patient ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée ou les associations agréées que pourrait solliciter le patient peuvent déclarer :

- les effets indésirables que le patient ou son entourage suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels).

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation* (cf. Annexe B) :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament* (cf. Annexe B)
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont dépend géographiquement le patient, et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

3.3 Rôle du laboratoire Pfizer

Pfizer collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.

* ces documents sont aussi disponibles sur le site de l'afssaps : www.afssaps.fr

3.3.1 Transmission immédiate à l’Afssaps des effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) dont Pfizer_a connaissance

Pfizer a l’obligation de transmettre immédiatement :

- tous les effets indésirables graves (inattendus et/ou attendus) survenus en France dont il a eu connaissance (à l’Afssaps et copie au CRPV de Toulouse)
- ainsi que tout effet indésirable grave et inattendu survenu dans un pays hors Union Européenne ayant été porté à sa connaissance.

En cas d’effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d’utilisation) ou de fait nouveau susceptible d’avoir un impact sur le rapport bénéfice / risque du médicament et nécessitant d’adresser rapidement une information aux utilisateurs du médicament en ATU (médecins, pharmaciens, patients), Pfizer contacte l’Afssaps sans délai et lui transmet tout document utile (unité ATU et unité de pharmacovigilance).

3.3.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Pfizer établit tous les 3 mois un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d’utilisation d’ATGAM et une partie relative à la pharmacovigilance qui comprend l’ensemble des effets indésirables et toute information utile à l’évaluation du rapport bénéfice/risque lié à l’emploi de ATGAM.

Après validation par l’Afssaps, Pfizer transmet tous les 3 mois le résumé de ce rapport aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu’à l’ensemble des CRPV, aux CAP, et au centre de référence (Hôpital Saint Louis - Service hématologie et de greffes de moelle osseuse). Il est, par ailleurs, disponible sur le site Internet de l’Afssaps (www.afssaps.fr).

3.4 Rôle de l’Afssaps

L’Afssaps prendra connaissance des informations qui lui sont transmises par Pfizer ainsi que par le CRPV en charge du suivi national et prendra toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage du médicament. L’Afssaps informe Pfizer de tout effet indésirable grave qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l’Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établi par Pfizer avant sa diffusion par ce dernier.

3.5 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de Toulouse a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec ATGAM.

Il est destinataire (via Pfizer) des effets indésirables graves transmis à l’Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d’expert pour l’analyse de ces documents.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-02

Annexes D : Fiches de suivi médical :

- Fiche de demande initiale de traitement
- Fiche de fin de traitement
- Fiche de suivi M3, M6, M12
- Fiche d'arrêt de traitement
- Fiche de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse

Annexe E : Circuit de mise à disposition d'ATGAM 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'ATU nominatives

Annexe F : RCP d'ATGAM aux Etats-Unis

Annexe G : The New England Journal of Medecine 2011;365:430-8 : Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia.

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml d'ATGAM contient 50 mg d'immunoglobuline équine stabilisée dans 0,3 moles de glycine jusqu'à l'obtention d'un pH d'environ 6,8.

Une ampoule de 5 ml contient 250 mg de protéines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les essais cliniques menés à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis et d'autres pays ont conduit à une posologie approuvée de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 8 à 14 jours pour le traitement de l'aplasie médullaire. Un traitement supplémentaire, tous les 2 jours, allant jusqu'à 21 doses au total, peut être administré.

Une étude récente (2011) réalisée par le NIH ¹ a montré une augmentation significative de l'efficacité en terme de survie de l'association sérum antilymphocytaire (SAL) de cheval et de ciclosporine par rapport à l'association SAL de lapin et de ciclosporine. Dans cette étude, la posologie de SAL de cheval était de 40 mg/kg/jour pendant 4 jours associé à de la ciclosporine répartie en plusieurs prises quotidiennes, en ajustant les doses afin de maintenir des concentrations sanguines de 200 à 400 ng/ml.

Cependant, le laboratoire Pfizer ne possède pas de données de sécurité et d'efficacité à cette posologie.

Mode d'administration

Préparation de la solution

Solution incolore à rosâtre ou brunâtre et pratiquement inodore.

La préparation de la solution pour perfusion doit être réalisée dans des conditions stériles.

- Inspecter visuellement la solution dans les flacons afin de vérifier l'absence de particules ou de décoloration. ATGAM étant à base de gammaglobuline, il peut être transparent ou légèrement opalescent, incolore, rosâtre ou brunâtre, et peut former un léger dépôt granuleux ou floconneux durant la conservation.

- Ne pas agiter ATGAM (dilué ou non dilué), car cela peut provoquer un excès de mousse et/ou une dénaturation des protéines.

- Prélever le volume d'ATGAM nécessaire et diluer le volume total dans une solution stérile de :

- chlorure de sodium à 0,9 % solution injectable ;
- ou glucose à 5 % solution injectable et chlorure de sodium à 0,225 % solution injectable ;
- ou glucose à 5 % solution injectable et chlorure de sodium à 0,45 % solution injectable.

La concentration finale de la solution ne doit pas dépasser 4 mg de d'ATGAM par ml.

Il n'est pas conseillé de diluer ATGAM dans une solution de glucose, car une faible concentration en sel peut provoquer une précipitation d'ATGAM.

- Faire tourner doucement le récipient sur lui-même afin d'obtenir un mélange homogène.

¹"Horse versus Rabbit Anti-thymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia" New England Journal of Medicine 2011; 365 : 430-8 (annexe G et chapitre 4.8 de la note d'information thérapeutique)

En cas de dilution d'ATGAM pour perfusion intraveineuse dans un flacon de solution stérile, celui-ci doit être retourné de façon à ce que l'ATGAM non dilué ne soit pas au contact de l'air se trouvant à l'intérieur du flacon.

Administration

- La solution diluée doit être ramenée à température ambiante avant d'être perfusée.

- ATGAM doit être administré par perfusion intraveineuse lente dans une dérivation vasculaire, une fistule artérioveineuse ou une veine centrale à grand débit à travers un filtre en ligne avec des pores de 0,2 à 1 micron de diamètre pour éviter l'administration de particules insolubles formées pendant la conservation.

L'administration dans des veines à grand débit réduit au minimum le risque de phlébite et de thrombose.

Ne pas perfuser une dose d'ATGAM en moins de 4 heures.

Durant l'administration d'ATGAM, du matériel de réanimation doit toujours être disponible.

Une surveillance étroite du patient doit être réalisée pendant tout le temps de la perfusion, à la recherche de signes de réaction allergique (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

L'expérience chez l'enfant est limitée. ATGAM a été administré, sans effets indésirables, à un petit nombre d'enfants ayant subi une allogreffe rénale, ainsi qu'à des enfants souffrant d'aplasie médullaire, à des posologies comparables à celles utilisées chez l'adulte.

4.2. Contre-indications

- Hypersensibilité aux protéines équine ou à l'un des composants du médicament.
- Infections aiguës ou chroniques qui contre-indiquent toute immunosuppression complémentaire.

L'apparition d'une réaction systémique telle qu'une éruption cutanée généralisée, une tachycardie, une dyspnée, une hypotension artérielle ou une anaphylaxie, exclut toute nouvelle administration d'ATGAM.

4.3. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Seuls les médecins ayant l'expérience du traitement des aplasies médullaires peuvent utiliser ATGAM.

Le traitement par ATGAM doit être effectué sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier spécialisé pouvant assurer la mise en route des mesures médicales d'urgences nécessaires.

Le traitement par ATGAM devra être arrêté en cas de symptômes d'anaphylaxie (tels qu'une éruption cutanée généralisée, une tachycardie, une dyspnée, une hypotension artérielle).

Des cas d'anaphylaxie dont certaines d'évolution fatale ont été rapportés. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et un traitement d'urgence approprié doit être instauré.

ATGAM étant un immunosuppresseur habituellement administré en association avec des corticostéroïdes et des antimétabolites, les patients devront être surveillés étroitement pour déceler tout signe de leucopénie, de thrombocytopénie ou d'infection.

Une thrombocytopénie peut être associée à l'administration d'ATGAM. Les patients recevant ATGAM pour le traitement d'aplasie médullaire peuvent avoir besoin d'une transfusion de plaquettes en prophylaxie afin de maintenir le taux de plaquettes.

Plusieurs études semblent indiquer une augmentation de la fréquence d'infection à cytomégalovirus chez les patients traités par ATGAM. Dans une étude, il a été constaté que ce risque peut être réduit en diminuant la posologie des autres immunosuppresseurs devant être administrés en même temps qu'ATGAM. En cas d'infection, administrer rapidement le traitement correcteur approprié. Ce produit étant fabriqué avec des composants de sang humain et équin, il existe un risque de transmission d'agents infectieux, c'est-à-dire des virus et en théorie l'agent causal de la maladie de Creutzfeldt Jacob (CJD). Le médecin doit décider s'il faut poursuivre ou non le traitement par ATGAM, en fonction du tableau clinique.

Les méthodes précises pour déterminer l'activité d'ATGAM n'ont pas été établies, par conséquent celle-ci pourrait potentiellement varier d'un lot à un autre.

Test cutané

Avant de procéder à la première perfusion intraveineuse d'ATGAM au patient, il est fortement conseillé de lui administrer une injection intradermique de 0,1 ml d'ATGAM dilué (5 µg IgG de cheval) dans du chlorure de sodium (1:1000 v/v) parallèlement à une injection témoin de chlorure de sodium.

Utiliser uniquement une solution diluée extemporanément pour le test cutané.

Une surveillance du patient, et du test cutané doit être effectué toutes les 15 à 20 minutes pendant l'heure qui suit l'injection intradermique. Une réaction locale de 10 mm ou plus avec formation d'une papule ou d'un érythème ou des 2, avec ou sans formation d'un pseudopode et des démangeaisons ou un gonflement local marqué doivent être considérés comme un test positif.

En cas de réaction locale positive au test cutané, le rapport bénéfice-risque doit être soigneusement évalué. Si le traitement par ATGAM doit être administré alors l'établissement hospitalier doit disposer de soins intensifs disponibles immédiatement et en présence d'un médecin connaissant bien le traitement des réactions allergiques mettant en jeu le pronostic vital du patient.

La valeur prédictive de ce test n'a pas été prouvée cliniquement et des réactions allergiques à ATGAM peuvent survenir malgré un test cutané négatif.

L'apparition d'une réaction systémique telle qu'une éruption cutanée généralisée, une tachycardie, une dyspnée, une hypotension artérielle ou une anaphylaxie, exclut toute nouvelle administration d'ATGAM.

Risque de transmission d'agents infectieux

Le procédé de fabrication de ces immunoglobulines équine fait intervenir des produits d'origine humaine. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les produits d'origine humaine comprennent une sélection soignée de la matière première ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale.

Cependant, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, et pour le virus non enveloppé VHA.

Les mesures prises peuvent être d'efficacité limitée vis-à-vis des virus non-enveloppés tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être sévère chez le fœtus et chez les personnes atteintes de certains types d'anémies ou d'un déficit immunitaire.

Il est fortement recommandé, dans le cadre de la traçabilité du produit, d'enregistrer le nom du patient et le numéro de lot du produit à chaque administration d'ATGAM.

4.4. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La réduction de la dose d'un corticostéroïde ou d'un autre immunosuppresseur peut faire apparaître certaines réactions masquées liées à ATGAM. Dans ces conditions, il faut exercer une surveillance étroite du patient durant le traitement par ATGAM.

4.5. Grossesse et allaitement

Grossesse:

En l'absence d'étude, ATGAM ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte sauf si le bénéfice attendu est supérieur aux risques encourus par le fœtus.

Allaitement:

En l'absence d'étude sur le passage d'ATGAM dans le lait maternel, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement.

4.6. EFFETS INDESIRABLES [à la posologie de 10 à 20 mg/kg/jour (posologie de l'AMM aux US)]

Essais cliniques dans l'aplasie médullaire

Lors des essais cliniques menés dans le traitement des anémies aplasiques, les patients ont également reçu des thérapies d'appoint (transfusions, corticostéroïdes, antibiotiques, antihistaminiques).

Dans ces essais, la plupart des patients ont présenté une fièvre et des réactions cutanées. D'autres effets indésirables sévères ont été rapportés : frissons (50 %), arthralgie (50 %), céphalées (16,7 %), myalgie (10 %), nausées (6,7 %), douleurs thoraciques (6,7 %), phlébite (5 %).

Les réactions suivantes ont été rapportées chez au moins 1 patient et chez moins de 5 % des patients :

transpiration profuse, raideur articulaire, œdème périorbitaire, douleurs, œdème, douleurs musculaires, vomissements, agitation / léthargie, apathie, étourdissements, convulsions, diarrhée, bradycardie, myocardite, trouble du rythme cardiaque, hépatosplénomégalie, encéphalite ou encéphalopathie post-virale, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, hypertension, brûlures palmo-plantaires, douleurs plantaires, lymphadénopathie, lymphadénopathie cervicale

postérieure, ganglions douloureux, épanchement pleural bilatéral, détresse respiratoire, réaction anaphylactique, et protéinurie.

Des anomalies des tests de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines) et de la fonction rénale (créatinine sérique) ont été observées dans d'autres études menées chez des patients souffrant d'aplasie médullaire et d'autres anomalies hématologiques.

Dans des essais cliniques menés dans d'autres indications, des signes cliniques et des résultats de laboratoire de la maladie sérique ont été décelés chez la majorité des patients

Expérience post commercialisation (USA)

Pendant un suivi de pharmacovigilance d'environ 5 ans, les fréquences de réactions indésirables signalées de façon spontanée étaient les suivantes : fièvre (51 %), frissons (16 %), thrombocytopénie (30 %), leucopénie (14 %), éruption cutanée (27 %), infection systémique (13 %).

Effets rapportés à une fréquence de 5 à 10 % : anomalies des tests de la fonction rénale, symptômes apparentés à ceux de la maladie sérique, dyspnée ou apnée, arthralgies, douleur thoracique, du dos ou des flancs, diarrhée, nausées et/ou vomissements.

Effets rapportés à une fréquence inférieure à 5 % : hypertension artérielle, infection à Herpès simplex, douleur, œdème ou rougeur au point de perfusion, éosinophilie, céphalées, myalgie ou douleur dans les jambes, hypotension, anaphylaxie, tachycardie, œdème, infections localisées, malaises, convulsions, hémorragie ou perforation gastro-intestinale, thrombose veineuse profonde, douleur bucco-pharyngée, hyperglycémie, insuffisance rénale aiguë, anomalies des tests de la fonction hépatique, confusion ou désorientation, toux, neutropénie ou granulocytopénie, anémie, thrombophlébite, étourdissements, douleur gastrique ou épigastrique, lymphadénopathie, œdème pulmonaire ou insuffisance cardiaque, douleur abdominale, épistaxis, vascularite, aplasie médullaire ou pancytopenie, mouvements involontaires anormaux ou tremblements, rigidité, hypersudation, laryngospasme/œdème laryngé, hépatite virale, évanouissement, hypertrophie ou rupture du rein, paresthésie, thrombose de l'artère rénale.

4.7. Surdosage

ATGAM est une substance d'origine biologique et la dose maximale tolérée peut varier d'un patient à un autre du fait de son mode d'action. Jusqu'à présent, la plus forte dose unitaire quotidienne administrée à un patient ayant subi une transplantation rénale était de 7000 mg, à la concentration d'environ 10 mg/ml de solution de chlorure de sodium. Chez ce patient, l'administration d'ATGAM n'a été associée à aucun signe d'intoxication aiguë.

Le plus grand nombre de doses (10 à 20 mg/kg/dose) pouvant être administrées à un patient n'a pas encore été déterminé. Certains patients ayant subi une transplantation rénale ont reçu jusqu'à 50 doses en 4 mois, et d'autres ont été traités selon le schéma de 21 doses sur 28 jours, suivi de 3 cycles supplémentaires, pour le traitement du rejet aigu. La fréquence des manifestations toxicologiques n'était pas plus élevée avec ces schémas posologiques.

4.8. Données cliniques

Une étude récente (2011) publiée dans le New England Journal of Medicine "*Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia*" Scheinberg et. al a montré une augmentation significative en termes de survie de l'association de sérum antilymphocytaire (SAL) de cheval à la posologie de 40 mg/kg/jour pendant 4 jours associé à 10 mg/kg/jour de ciclosporine et de ciclosporine par rapport à l'association sérum antilymphocytaire de lapin et ciclosporine.

Cette étude a inclus 60 patients dans chaque bras SAL de lapin et SAL de cheval permettant de détecter une différence de 25% sur le critère principal. Le critère principal était la réponse hématologique au 6ème mois, telle que définie sur la numération sanguine. Une différence importante inattendue a été observé au 6ème mois en faveur du SAL de cheval : (68% ; intervalle de confiance à 95% 56 à 80) versus SAL de lapin (37%, intervalle de confiance à 95% 24-49 ; p<0.001). La survie à 3 ans était également significativement améliorée dans le groupe SAL de cheval : taux de survie de 96% (IC95% 90 à 100) pour le SAL de cheval versus 76% (IC95% 61 à 95 ; p=0.04) lorsque les données sont censurées à la date de greffe de cellules souches hématopoïétiques et 94% (IC95% 88 à 100) pour le SAL de cheval versus 70% (IC95% 56 à 86 ; p=0.008) lorsque les données à la date de greffe de cellules souches hématopoïétiques ne sont pas censurées.

5. DONNEES PHARMACEUTIQUES

5.1. Liste des excipients

Glycine, eau pour préparation injectable, hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique pour l'ajustement du pH.

5.2. Incompatibilités

Il n'est pas conseillé de diluer ATGAM dans une solution de glucose, car une faible concentration en sel peut provoquer une précipitation d'ATGAM.

Les solutions pour perfusion fortement acides peuvent également contribuer à l'instabilité physique d'ATGAM au fil du temps.

5.3. Durée de conservation

36 mois.

Après dilution : La solution diluée est stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur.

5.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Ne pas congeler.

Protéger les ampoules de la lumière en les conservant dans leur emballage.

5.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 boîte : 5 ampoules de 5 ml contenant chacune 250 mg d'immunoglobuline.

Conditions de prescription et de délivrance

Réservé à l'usage hospitalier

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie.

ANNEXE B Note d'information destinée au patient

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

A remettre au patient, avant toute prescription

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

ATGAM[®] 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
(sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin)

Votre médecin vous a proposé un traitement par ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est **indispensable que vous lisiez attentivement la notice** dont le texte est reproduit ci-après.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative en vue de sa mise à disposition précoce en France avant sa mise sur le marché. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

La note d'information suivante est basée sur l'expérience et l'autorisation de mise sur le marché américaine d'ATGAM.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi d'ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Pfizer et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation d'ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Toulouse en charge du suivi national.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.

- Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire

**ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte équin**

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?
3. Comment prendre ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

ATGAM est une immunoglobuline de cheval qui diminue artificiellement votre réponse immunitaire (immunosuppression).

ATGAM est indiqué dans le traitement de l'aplasie médullaire. L'aplasie médullaire est une incapacité de la moelle osseuse à produire normalement les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?

Ne prenez jamais ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion :

- Si vous avez une infection aiguë ou chronique qui empêcherait toute immunosuppression supplémentaire (dans la mesure où ATGAM diminue la capacité de votre corps à combattre les infections).
- Si vous présentez une allergie aux protéines de cheval ou à l'un des composants d'ATGAM
- Si vous avez eu une réaction généralisée telle qu'une éruption cutanée généralisée, une tachycardie (augmentation du rythme cardiaque), une dyspnée (difficulté à respirer), une hypotension artérielle (diminution de la pression artérielle) ou une anaphylaxie (réaction allergique généralisée) lors de l'administration précédente d'ATGAM.

Faites attention avec ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion :

ATGAM doit être utilisé sous surveillance médicale stricte en milieu hospitalier spécialisé.

Veillez indiquer à votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique à des animaux ou à d'autres médicaments. Le médecin vous surveillera étroitement et arrêtera le traitement en cas de signes d'une réaction allergique à Atgam.

Test cutané

Avant de procéder à la première perfusion intraveineuse, votre médecin pourra être amené à réaliser une injection intradermique d'ATGAM dilué dans du chlorure de sodium parallèlement à une injection témoin de chlorure de sodium. Ce test permet de vérifier si vous êtes allergique à l'un des composants d'ATGAM et d'identifier les patients à haut risque de faire une réaction allergique généralisée (anaphylaxie).

Vous serez ensuite surveillé toutes les 15 à 20 minutes pendant l'heure qui suit l'injection intradermique. En cas de réaction locale positive au test cutané (réaction locale de 10 mm ou plus), votre médecin discutera avec vous de la possibilité d'envisager une alternative thérapeutique

Cependant, des réactions allergiques telles qu'une réaction allergique généralisée ou une allergie peuvent survenir après l'injection chez des patients malgré un test cutané négatif.

Si le traitement par ATGAM est jugé approprié malgré un test cutané positif localement, le traitement doit être effectué dans un établissement hospitalier disposant de soins intensifs disponibles immédiatement et en présence d'un médecin connaissant bien le traitement des réactions allergiques mettant en jeu le pronostic vital.

Vous serez surveillés attentivement pendant tout le traitement par ATGAM en raison de la possibilité de survenue de réactions allergiques.

L'administration sera immédiatement et définitivement arrêtée en cas de survenue d'une réaction allergique généralisée. En cas de choc (malaise soudain et chute de la tension artérielle), le traitement symptomatique de l'état de choc devra être instauré.

La possibilité de transmission des maladies infectieuses avec ATGAM ne peut être exclue avec les médicaments dérivés ou purifiés des éléments de sang humain. ATGAM est fabriqué à partir de tissus d'origine humaine et animale. Le risque de transmission est réduit lors de la fabrication par la sélection et une analyse du tissu et des procédures d'inactivation et d'élimination des virus. Cependant, il existe toujours un faible risque de transmission des maladies infectieuses.

Utilisation chez les enfants

L'expérience chez l'enfant est limitée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Atgam chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Prise d'autres médicaments

La réduction de la dose d'un corticostéroïde ou d'un autre immunosuppresseur peut faire apparaître certaines réactions masquées à ATGAM. Dans ces cas, votre médecin vous surveillera étroitement pendant le traitement.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin

Grossesse et allaitement

Grossesse

ATGAM n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Aussi, l'administration d'ATGAM chez la femme enceinte n'est pas recommandée.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel n'a pas été étudié. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement.

3. COMMENT UTILISER ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?

Votre médicament vous sera administré par un médecin ou une infirmière dans un hôpital.

Atgam est administré à travers un tube en plastique (un cathéter) directement dans votre circulation sanguine (perfusion intraveineuse) sur une période d'au moins 4 heures.

La dose que l'on vous donne est variable et dépend de votre poids.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion est susceptible d'entraîner des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Veillez immédiatement informer votre médecin si vous avez:

- une apparition d'éruptions cutanées qui vous démangent
- une difficulté à respirer
- des douleurs à l'estomac
- un gonflement du visage, de la bouche ou de la gorge

Il peut s'agir de signes d'une réaction allergique susceptibles de menacer le pronostic vital.

Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées chez les patients inclus dans les essais cliniques ont été : la fièvre, des frissons, des éruptions cutanées, des douleurs articulaires (arthralgies) et taux anormalement bas de plaquettes dans le sang (thrombocytopenie).

Certains effets indésirables peuvent survenir sans que leur fréquence puisse être déterminée

- infection, encéphalite, réactivation de l'herpès virus
- taux sanguin anormalement bas des globules blancs (leucopénie), atteinte des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie),
- réaction allergique (maladie sérique), réaction allergique généralisée (anaphylaxie),
- anxiété,
- maux de tête, vertiges, sensation cutanée anormale (paresthésies), convulsions
- douleurs thoraciques, accélération du rythme cardiaque (tachycardie),
- diminution de la pression artérielle (hypotension), thrombophlébite périphérique (caillot qui obstrue une veine), augmentation de la pression artérielle (hypertension), œdèmes, thrombose de l'artère du rein (formation d'un caillot qui obstrue un vaisseau sanguin)
- difficulté à respirer (dyspnée), œdème pulmonaire, présence de liquide entre le poumon et la membrane entourant le poumon (épanchements pleuraux)
- nausées, vomissements, diarrhée, inflammation de la bouche (stomatite), douleur de l'estomac ou hoquet, contracture involontaire du larynx (laryngospasme),
- éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, sueurs nocturnes, œdème périorbitaire, nécrose épidermique toxique, mal au dos
- fièvre, frissons, douleur au site de perfusion, faiblesse, malaise
- tests anormaux de la fonction hépatique et de la fonction rénale, taux anormalement élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie), présence de protéines dans les urines (protéinurie)

Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer immédiatement votre médecin.

Vous pouvez également déclarer :

- les effets indésirables que vous-même ou votre entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, y compris lors de la grossesse ou de l'allaitement,
- les mésusages, abus ou erreurs médicamenteuses (avérés ou potentiels). mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Comment déclarer ?

Le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, à l'aide du Guide d'utilisation* :

- compléter le plus tôt possible, après la survenue du ou des effets indésirables, le formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés au médicament*
- transmettre au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement et dont les coordonnées sont indiquées sur le formulaire.

5. COMMENT CONSERVER ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. A conserver dans son conditionnement initial à l'abri de la lumière.

La solution diluée est stable pendant une période allant jusqu'à 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (incluant la durée de perfusion).

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion ?

* ces documents sont disponibles sur le site de l'afssaps : www.afssaps.fr

La substance active est : le sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte de cheval. Une ampoule de 5 ml contient 250 mg de protéines.

Les excipients sont : Glycine, eau pour préparation injectable, hydroxyde de sodium (E524) et acide chlorhydrique (E507) pour l'ajustement du pH.

Qu'est ce que ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion et contenu de l'emballage extérieur ?

Atgam est une solution protéinique aqueuse, transparente ou légèrement opalescente. Elle peut apparaître incolore à rosâtre ou brunâtre, et pratiquement inodore.

Une boîte contient 5 ampoules de 5 ml de solution à diluer pour perfusion.

Formulaire de signalement-patient d'effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament : guide d'utilisation

Vous avez pris un ou plusieurs médicaments et vous pensez que l'un d'entre eux peut être à l'origine d'une réaction non voulue (effet indésirable), pendant ou après votre traitement.

L'Afssaps a mis en place un formulaire, pour vous permettre de signaler cet effet indésirable et d'indiquer toutes les informations qui seront nécessaires pour son évaluation. Ce guide vous aidera à remplir le mieux possible ce formulaire. Une fois rempli, vous devrez l'envoyer au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement, et dont les coordonnées sont indiquées à la fin du formulaire.

Il est indispensable que l'Afssaps et le réseau des CRPV puissent avoir accès à l'ensemble des données médicales vous concernant pour procéder à une évaluation du lien entre le médicament et l'effet indésirable que vous avez constaté. Aussi, il est important que vous puissiez joindre à ce formulaire tous documents permettant de compléter votre signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...), sachant qu'ils seront utilisés dans le respect de la confidentialité.

Il est toutefois possible que ce que vous pensez être un effet indésirable soit en fait un nouveau symptôme de votre maladie, susceptible de modifier le diagnostic ou de nécessiter une modification de votre prise en charge. Dans tous les cas, nous vous encourageons à vous rapprocher de votre médecin pour qu'il vous examine et, le cas échéant, qu'il fasse lui-même la déclaration de l'effet indésirable. Vous pouvez également vous adresser à votre pharmacien afin qu'il déclare l'effet indésirable ou qu'il vous aide à remplir ce formulaire. De même, si vous le souhaitez, vous pouvez prendre contact avec une association de patients agréée.

1- Informations sur le(s) médicament(s) suspecté(s)

Donnez des informations aussi précises et complètes que possible.

- **Nom du médicament suspecté** :

Précisez le nom exact et complet du médicament que vous avez pris, tel qu'indiqué sur l'emballage, ainsi que son dosage et la forme sous laquelle il se présente (comprimé, sirop, suppositoire, poudre pour solution buvable etc.).

Si le nom est incomplet, faux, illisible ou inconnu, il ne sera pas possible d'évaluer le lien entre l'effet indésirable et le médicament. Le signalement ne sera pas pris en compte.

- **N° de lot** :

Il s'agit d'un numéro figurant sur l'emballage du médicament, généralement à côté de la date de péremption, et qui permet de suivre le produit de sa fabrication jusqu'à son utilisation.

- **Mode d'utilisation et dose utilisée** :

Il est nécessaire d'indiquer la façon dont vous avez utilisé le médicament (médicament avalé, injecté, appliqué sur la peau, instillé dans l'œil...) ainsi que la posologie (par exemple, dose utilisée et nombre de prises par jour). Ceci, même s'il ne s'agit pas des conditions habituelles d'utilisation du médicament indiquées dans la notice ou prescrites par votre médecin.

- **Dates de traitement : début et fin d'utilisation**

Ces dates permettent d'estimer la durée d'utilisation du médicament. Certains effets indésirables ne se manifestent parfois qu'après une certaine durée de traitement. Si vous ne vous souvenez plus des dates exactes, mentionnez au minima la durée d'utilisation.

- **Motif de l'utilisation** :

Indiquez la raison (nature de la maladie, simple symptôme ou mesure de prévention) pour laquelle vous avez pris ce médicament.

- **Autres médicaments/produits (compléments alimentaires, phytothérapie...) utilisés dans la période précédant la survenue de l'effet indésirable**, qu'il s'agisse de médicaments pris ponctuellement ou tous les jours, de médicaments prescrits par un médecin, de médicaments/produits achetés de votre propre initiative ou qui étaient déjà dans votre armoire à pharmacie.

Il est important de les citer parce que :

- l'interaction entre deux médicaments ou un médicament et un complément alimentaire est parfois à l'origine d'un effet indésirable ;
- le médicament suspecté n'est pas forcément le produit réellement responsable, même si celui-ci a déjà été incriminé pour les mêmes effets indésirables ;
- la connaissance des traitements que vous suivez permet également de mieux connaître votre état de santé général, ce qui est un paramètre important pour comprendre un effet indésirable.

2- Description de l'effet indésirable

- Utilisez l'encadré pour décrire les manifestations ressenties et leur évolution (par exemple : diminution, aggravation, disparition ou persistance). Efforcez-vous d'être très descriptif (exemple : des tâches rouges sur la peau, des démangeaisons, des fourmillements, des picotements etc.) ; ne désignez pas les manifestations par des termes médicaux ou sous la forme d'un diagnostic médical SAUF si le diagnostic a été clairement posé par votre médecin (exemple : ne dites pas que « vous avez eu un eczéma » si le médecin n'a pas donné ce diagnostic et même si vous pensez qu'il s'agit bien de cela.). Outre l'effet indésirable, il faut aussi décrire ses conditions de survenue (progressivement, du jour au lendemain, après le repas etc.), les soins effectués pour le soulager, l'évolution etc. en étant si possible précis sur le déroulement des effets dans le temps.

Il est recommandé, si vous le pouvez, de joindre au formulaire de signalement tout élément supplémentaire permettant de compléter le signalement (comptes rendus d'hospitalisation, examens complémentaires...).

- Indiquez la date de survenue de l'effet indésirable

Il est important d'apprécier le délai entre l'administration du médicament et l'apparition des premières manifestations de l'effet indésirable. C'est pourquoi il vous est ensuite demandé d'indiquer le délai entre la première utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable, ou bien, si vous aviez déjà arrêté le traitement lorsque l'effet indésirable est apparu, le délai entre la dernière utilisation du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

- Durée de l'effet indésirable et évolution

L'évolution de l'effet indésirable est aussi un critère permettant de juger la responsabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable. Il est donc utile de mentionner la durée des manifestations et leur évolution. Il est également important de signaler si vous avez arrêté le médicament ou non, et l'évolution constatée après l'éventuel arrêt du médicament (s'il s'agit d'un médicament que vous devez prendre tous les jours, n'arrêtez pas votre traitement sans consulter votre médecin).

- Conséquences sur la vie quotidienne

Il est également utile que vous précisiez si l'effet indésirable a eu des conséquences sur votre capacité à gérer vos tâches quotidiennes, à travailler, à sortir de chez vous, à mener une vie sociale normale etc.

- Si la personne présentant l'effet indésirable est un nouveau-né :

L'effet indésirable peut être lié à un médicament administré au nouveau-né lui-même ou utilisé par sa mère pendant la grossesse, ou encore lors de l'allaitement. Il est nécessaire de préciser dans quel cas de figure l'enfant a été exposé afin de réaliser une analyse adéquate.

3- Coordonnées de la personne ayant présenté l'effet indésirable et, le cas échéant, de la personne signalant l'effet indésirable (si le patient ne le signale pas lui-même)

Afin de recueillir les informations complémentaires nécessaires à la validation du signalement, vous devez indiquer vos nom et prénom. Néanmoins, sachez que ceux-ci seront considérés comme confidentiels et que seuls vos initiales, âge et sexe seront enregistrés dans la base de données nationale. Ces informations serviront uniquement à vous contacter si besoin (exemple : informations manquantes) ou à vous identifier auprès du professionnel de santé dont vous aurez indiqué les coordonnées. Dans cette perspective, votre date de naissance ou votre âge, votre sexe, ainsi que votre code postal, sont des informations indispensables.

4- Coordonnées du médecin ayant constaté l'effet indésirable, du médecin traitant de la personne ayant présenté l'effet indésirable ou encore de tout autre professionnel de santé pouvant confirmer la survenue de l'effet indésirable

Si le médecin qui a prescrit le médicament suspecté n'est pas le même que celui qui a pris en charge l'effet indésirable, ce sont les coordonnées de ce dernier qu'il faut donner en priorité.

Les coordonnées du professionnel de santé sont également considérées comme confidentielles et ne sont donc pas enregistrées dans la base de données nationale.

SIGNALEMENT-PATIENT D'EFFET(S) INDESIRABLE(S) LIE(S) A UN MEDICAMENT

Date : |_|_|_|_|_|_|_|_|

- Ce formulaire est destiné à recueillir des informations sur tout effet indésirable (c'est-à-dire toute manifestation nocive non voulue), que vous suspectez d'être lié à la prise d'un médicament.
- Il est fortement recommandé de vous rapprocher du professionnel de santé qui a prescrit ou conseillé le médicament, ou encore de celui qui a constaté l'effet indésirable, ceci pour l'informer de votre démarche et, le cas échéant, qu'il puisse confirmer l'effet indésirable et vous conseiller sur la conduite à tenir.
- Pour que votre signalement puisse être pris en compte, il est indispensable que soient indiqués au minimum le nom du médicament suspecté, la nature de l'effet indésirable, ainsi que l'âge, le sexe et le code postal de la personne ayant présenté ledit effet.
- Vous pouvez remplir cette fiche, vous-même directement ou via une association de patients, et l'adresser au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez géographiquement (coordonnées au verso).
- Afin que votre signalement puisse être évalué au mieux, il est important d'y joindre toute copie de pièce médicale se rapportant à l'effet indésirable (résultats d'examens, compte rendu d'hospitalisation etc.).
- Il est important d'indiquer au verso de cette fiche les coordonnées du professionnel de santé, que le CRPV, s'il le juge utile, pourra contacter pour obtenir des informations médicales complémentaires nécessaires au traitement de votre signalement.

M
E
D

MEDICAMENT SUSPECTE ¹

Nom	N° lot	Mode d'utilisation (voie nasale, application sur la peau...)	Dose utilisée /jour	Début d'utilisation (jj/mm/aa)	Fin d'utilisation (jj/mm/aa)	Motif de l'utilisation

AUTRE(S) MEDICAMENT(S) UTILISE(S) SIMULTANEMENT ¹

¹ : si vous utilisez d'autres médicaments, vous pouvez continuer la liste sur une feuille annexe

EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Description de l'effet indésirable et de son évolution :

Coordonnées des Centres Régionaux de Pharmacovigilance :

Département de résidence	Adresse CRPV	Adresse e-mail
02, 60, 80	AMIENS : CRPV CHU Hôpital Sud 80054 Amiens	pharmacovigilance@chu-amiens.fr
49, 53, 72	ANGERS : CRPV CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 1	pharmacovigilance@chu-angers.fr
25, 39, 70, 90	BESANCON : CRPV CHR 2, Place St-Jacques Bt L 25030 Besançon Cedex	pharmacovigilance@chu-besancon.fr
24, 33, 40, 47, 64, 97, 98	BORDEAUX : CRPV Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux Cedex	pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr
29, 56	BREST : CRPV CHU Hôpital de la Cavale Blanche Bd Tanguy Prigent 29609 Brest Cedex	crpv.brest@chu-brest.fr
14, 50, 61	CAEN : CRPV CHRU Avenue de la Côte de Nacre 14033 Caen Cedex	pharmacovigilance@chu-caen.fr
03, 15, 43, 63	CLERMONT-FERRAND : CRPV CHU 58, rue Montalembert BP 69 63003 Clermont-Ferrand Cedex 1	pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
21, 58, 71, 89	DIJON : CRPV Pôle des Pathologies lourdes-Vigilances 10, Bd Maréchal de Lattre de Tassigny BP 77908 21079 Dijon Cedex	pharmacovigilance@chu-dijon.fr
38	GRENOBLE : CRPV CHRU BP 217 38043 Grenoble Cedex	pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
59, 62	LILLE : CRPV CHRU Place de Verdun 59045 Lille Cedex	crpv@chru-lille.fr
19, 23, 36, 87	LIMOGES : CRPV CHRU 2, av. Martin Luther King 87042 Limoges Cedex	pharmacovigilance@chu-limoges.fr
01, 07, 26, 69, 73, 74	LYON : CRPV 162, av. Lacassagne Bt A 69424 Lyon Cedex 3	thierry.vial@chu-lyon.fr
04, 2A, 2B, 13, 84	MARSEILLE : CRPV Hôpital Salvator 249, Bd Ste-Marguerite BP 51 13274 Marseille Cedex 9	marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
11, 30, 34, 48, 66	MONTPELLIER : CRPV Hôpital Lapeyronie 371, av. du Doyen G.Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
54, 55, 57, 88	NANCY : CRPV Hôpital Central 29, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 54035 NANCY Cedex	crpv@chu-nancy.fr
44, 85	NANTES : CRPV CHR Hôtel-Dieu 9, quai Moncoussu 44093 Nantes Cedex 01	pharmacovigilance@chu-nantes.fr
05, 06, 83, MONACO	NICE : CRPV Hôpital de Cimiez 4, av. Reine Victoria BP 1179 06003 Nice Cedex 1	pharmacovigilance@chu-nice.fr
75 (1, 14, 15, 16), 92	PARIS HEGP : CRPV HEGP 20-40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	crpv.hegp@egp.aphp.fr
77, 94	PARIS HENRI MONDOR : CRPV Hôpital Henri Mondor 51, av. Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex	pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.aphp.fr
75 (2, 9, 10, 17, 18, 19), 78, 95	PARIS FERNAND-WIDAL : CRPV Hôpital Fernand Widal 200, rue du faubourg St-Denis 75475 Paris Cedex 10	pharmacovigilance.fwd@lrb.ap-hop-paris.fr
75 (5, 8, 13), 28	PARIS PITIE-SALPETRIERE : CRPV CHU Pitié-Salpêtrière 47, Bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr
75 (3, 4, 11, 12, 20), 93	PARIS SAINT-ANTOINE : CRPV CHU St-Antoine 184, rue du faubourg St-Antoine 75571 Paris Cedex 12	michel.biour@chusa.jussieu.fr
75 (6, 7), 91	PARIS SAINT-VINCENT DE PAUL : CRPV Gpe Hospitalier Cochin – St-Vincent de Paul 82, av. Denfert Rochereau 75014 Paris	pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr
16, 17, 79, 86	POITIERS : CRPV CHRU Pav.Le Blaye Secteur Nord N°6 BP 577 86021 Poitiers Cedex	pharmaco.clin@chu-poitiers.fr
8, 10, 51, 52	REIMS : CRPV Hôpital Robert Debré Av. du Général Koenig 51092 Reims Cedex	pharmacovigilance@chu-reims.fr
22, 35	RENNES : CRPV CHRU 2, rue Henri Le Guilloux 35033 Rennes Cedex 9	pharmacovigilance@chu-rennes.fr
27, 76	ROUEN : CRPV CHU Hôpital Charles Nicolle 76031 Rouen Cedex	pharmacovigilance@chu-rouen.fr
42	SAINT-ETIENNE : CRPV CHU Hôpital Nord Bt A Niv.0 42055 Saint-Etienne Cedex 02	pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
67, 68	STRASBOURG : CRPV Hôpital Civil 1, place de l'Hôpital BP 426 67091 Strasbourg Cedex	pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
9, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82	TOULOUSE : CRPV CHU Faculté de Médecine 37, allées Jules Guesde 31000 Toulouse	pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
18, 37, 41, 45	TOURS : CRPV CHRU 2, Bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 09	crpv@chu-tours.fr

NB : Le signalement que vous effectuez à l'aide de cette fiche ne peut en aucun cas se substituer à une consultation médicale. En cas de doute sur les symptômes ressentis, leur évolution ou simplement pour avoir plus d'informations, il faut en parler à votre médecin. Le signalement n'a pas pour objectif d'obtenir une réparation des conséquences de l'effet indésirable, mais de contribuer à la surveillance des risques liés aux médicaments. Pour en savoir plus sur le système national de pharmacovigilance, consultez le site www.afssaps.fr, rubrique « Activités », sous-rubrique « Pharmacovigilance ».

Annexe D

Fiche de demande initiale de traitement

Fiche de fin de traitement

Fiche de suivi de traitement

Fiche d'arrêt de traitement

Fiche de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse

Fiche de demande initiale de traitement

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (3 premières lettres) :

Prénom (2 premières lettres) :

Date de naissance : ___/___/___

Sexe : H F Poids :kg

PATHOLOGIE

Date du diagnostic : ___/___/___

Aplasie médullaire idiopathique :

Oui Non

Aplasie médullaire acquise :

*Oui Non

* Etiologie :

Post-hépatitique

Toxique

HPN

Autres

Préciser :

BILAN AVANT TRAITEMENT

Hémogramme :

PNN :

Hémoglobine :

Plaquettes :

Réticulocytes :

Transfusions avant traitement :

Oui Non

Plaquettes :

Oui Non

si oui, nombre

CGR :

Oui Non

si oui, nombre

Caryotype :

Normal Anormal

Préciser :

Taille du clone HPN :

TRAITEMENTS ANTERIEURS

	Date début	Date arrêt	Posologie	Evolution sous traitement
ATG Lapin				
ATG Cheval				
Ciclosporine A				
G-CSF				
Erythropoïétine				
Corticostéroïdes				
Androgènes				
Rituximab				
Eculizumab				
Alemtuzumab				

A COMPLETER DANS LE CAS D'UNE PATIENTE SUSCEPTIBLE DE PROCREER

Existence d'une méthode efficace de contraception :

Oui

Non : pourquoi ?

ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - ATU nominative

FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

Page 2/2

DONNEUR

Donneur géno-identique identifié :

Oui Non

Présence d'un donneur non apparenté 10/10ème :

Oui Non ou non recherché **RAISONS MOTIVANT LA DEMANDE ACTUELLE :****TRAITEMENT PAR ATGAM**

Posologie (mg/kg) prescrite :

Durée (nombre de jours) :

Traitements associés :- Association avec la ciclosporine : Non Oui Posologie- Autre association aux corticoïdes : Non Oui précisez :**Prémédication prévue en vue de la perfusion – antihistaminique –antipyrétiques** Non Oui, préciser :

Je soussigné Dr _____ m'engage à fournir :
La fiche de fin de traitement à l'Afssaps et au laboratoire Pfizer
Les fiches de suivi de traitement à 3 mois, 6 mois et à 1 an au laboratoire Pfizer.

Nom du Médecin : Hôpital : Service : Adresse : Tel : Fax : Email : Cachet et signature du Médecin : Date :	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : Fax : Email : Cachet et signature du Pharmacien : Date :
--	--

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire des
Produits de Santé**
DEMEB /ESPEC
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Pour la commande de produit, une copie de cette fiche devra être adressée avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS à: SERVICE CLIENT HOPITAL PFIZER - Atu.Atgam@pfizer.com Fax : 01.76.71.99.55

Fiche de fin de traitement

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (3 premières lettres) : Prénom (2 premières lettres) : N° de l'ATU nominative :

SUIVI DU TRAITEMENT PAR ATGAM

Date de première administration d'Atgam : ___/___/___

Date de dernière administration d'Atgam : ___/___/___

- Réaction à la perfusion (RAP) :

Non

Oui

Si oui :(préciser et compléter la « fiche de déclaration d'effet indésirable » cf annexe D)

- Le patient a-t-il présenté un autre effet indésirable ?

Non

Oui

Si oui :(préciser et compléter la « fiche de déclaration d'effet indésirable » cf annexe D)

- Une prémédication a-t-elle été mise en place ?

Si oui préciser :

- Une association a-t-elle été mise en place ?

Si oui préciser :

- La patiente a-t-elle débuté une grossesse ? Non Oui*

* compléter la « fiche de déclaration de grossesse » (cf annexe D)

SUIVI CLINIQUE DU PATIENT

Bilan hématologique :

Réalisé : Non Oui, date :

	Valeurs (unités)	Réponse partielle	Réponse complète	Absence de réponse
Hémoglobine, taux (g/dl)				
Plaquettes (n/ml)				
Réticulocytes				

<p>Nom du Médecin :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Service :</p> <p>Adresse :</p> <p>Tel : Fax :</p> <p>Email :</p> <p>Cachet et signature du Médecin :</p> <p>Date :</p>	<p>Nom du Pharmacien :</p> <p>Hôpital :</p> <p>Tel : Fax :</p> <p>Email :</p> <p>Cachet et signature du Pharmacien :</p> <p>Date :</p>
--	--

Merci de bien vouloir adresser cette fiche de au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Unité ATU 143-147 boulevard Anatole France 93285 Saint Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.12 & Tél. : 01.55.87.36.11</p>	<p>ET</p> <p>SERVICE CLIENT HOPITAL PFIZER Atu.Atgam@pfizer.com ; Fax : 01.76.71.99.55</p>
--	--

Fiche de suivi médical du patient à 3 mois, 6 mois et 1 an

Suivi à 3 mois

Suivi à 6 mois

Suivi à 1an

IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom (3 premières lettres) :

Prénom (2 premières lettres) :

N° de l'ATU nominative :

SUIVI CLINIQUE DU PATIENT

-Le patient a-t-il présenté un effet indésirable depuis l'arrêt d'ATGAM ?

Non

Oui

Si oui :(préciser lequel et compléter la « fiche de déclaration d'effet indésirable » cf annexe D)

-La patiente a-t-elle débuté une grossesse ? Non Oui*

* compléter la « fiche de déclaration de grossesse » (cf annexe D)

Bilan hématologique :

Réalisé :

Non

Oui, date :

	Valeurs (unités)	Réponse partielle	Réponse complète	Absence de réponse
Hémoglobine, taux (g/dl)				
Plaquettes (n/ml)				
Réticulocytes				

Evolution :

- GUERISON : Non Oui, préciser :
- RECHUTE : Non Oui, préciser :
- INFECTION : Non Oui, préciser :
- EVOLUTION CLONALE : Non Oui, préciser :

<p>Nom du Médecin :</p> <p>Hôpital : Service : Adresse : Tel : Fax : Email :</p> <p>Cachet et signature du Médecin :</p> <p>Date :</p>	<p>Nom du Pharmacien :</p> <p>Hôpital : Tel : Fax : Email :</p> <p>Cachet et signature du Pharmacien :</p> <p>Date :</p>
--	--

Merci de bien vouloir adresser la fiche de suivi médical, au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

SERVICE CLIENT HOPITAL PFIZER

Atu.Atgam@pfizer.com ; Fax : 01.76.71.99.55

Fiches de déclaration d'effet indésirable et de signalement de grossesse



FICHE de DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLES

Cadre réservé à Pfizer :

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au **Département de Pharmacovigilance Pfizer au 01.72.26.57.70.**

Déclaration <input type="checkbox"/> Initiale <input type="checkbox"/> Follow-up N° _____	N° ATU ATGAM (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) : _____	N° Dossier PV : _____
---	---	-----------------------

1. PATIENT

Initiales : (première lettre) _____ prénom nom	Date de naissance : ____/____/____	Age (à l'apparition de l'événement): _____	Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Poids (à l'apparition de l'événement): _____ kg	Taille : _____ cm
---	---------------------------------------	---	--	---	-------------------------

2. EVENEMENT(S) INDESIRABLE(S) (EI(s)) NOTIFIE(S)

Evènement(s) indésirable(s)	Date de début	Traitement symptomatique	Evolution finale de l'évènement indésirable	Causalité
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue
	____/____/____	<input type="checkbox"/> Oui : lesquels : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Guérison : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles : Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Aggravation <input type="checkbox"/> Non rétabli <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Relié <input type="checkbox"/> Non relié : <input type="checkbox"/> Inconnue

3. MEDICAMENT(S) SUSPECTE(S)

Médicament(s) suspecté(s)	Forme galénique / Voie d'administration	Dose totale quotidienne (en mg,...) - Nombre de prises par jour	Indication	Date de début	Action prise et Date	Régression de l'(des) EI(s) ?	Réintroduction du produit	Date d'arrêt définitif après réintroduction (si applicable)
ATGAM				____/____/____	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Interruption Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Réduction Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Augmentation Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Si oui, Récidive de l'(des) EI(s) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	____/____/____ <input type="checkbox"/> Non applicable
N° Lot :				____/____/____	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Arrêt Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Interruption Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Réduction Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Augmentation Le ____/____/____ <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnu Si oui, Récidive de l'(des) EI(s) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Inconnue	____/____/____ <input type="checkbox"/> Non applicable

4. CRITERE DE GRAVITE non oui

Si oui, préciser :

- Décès**, date : ____/____/____ cause suspectée :.....
- Selon vous, décès : sans rapport avec l'(les) EI(s) dû à l'(aux) EI(s) favorisé par l'(les) EI(s)
 - Autopsie : oui non ne sait pas ; si oui, merci de nous transférer une copie du rapport.

Menace le pronostic vital

Invalidité/incapacité permanente ou importante

Hospitalisation du ____/____/____ au ____/____/____

- Résumé du compte-rendu d'hospitalisation : oui non ne sait pas ; si oui, merci de nous transférer une copie.

Prolongation de l'hospitalisation (si patient déjà hospitalisé) durée de la prolongation :

Anomalie/malformation congénitale

Médicalement important(s) i.e. a/ont mis le patient en danger et requis une intervention médicale ou chirurgicale afin d'éviter l'une des évolutions énoncées ci-dessus.

5. MEDICAMENT(S) RECU(S) PAR LE PATIENT à l'apparition de l'(des) EI(s) et/ou dans les quinze jours précédents

Médicament(s) concomitant(s)	Forme galénique	Voie d'administration	Date de début	Si produit en cours, cocher la case Sinon, date de fin	Dose totale quotidienne (en mg,...)	Nombre de prises par jour	Indication
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			
			___/___/___	___/___/___ <input type="checkbox"/>			

6. DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES ONT-ILS ETE NECESSAIRES ? : oui non inconnu

Examens de laboratoire / Autres explorations	Date	Résultats avec unités	Normal

7. ANTECEDENT(S) PERTINENT(S) (PERSONNEL(S) ET FAMILIAL(AUX)) ET MALADIE(S) CONCOMITANTE(S) :

Antécédent(s) pertinent(s) personnel(s) et familial(aux) <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> inconnus <input type="checkbox"/> non	Date de début	En cours (Au moment de l'(des) EI(s))	Précisions pertinentes (par ex : interventions chirurgicales avec leurs dates)
	___/___/___	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	___/___/___	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	___/___/___	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
	___/___/___	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	

8. COMMENTAIRES ET PRECISIONS:

.....
.....
.....
.....

9. NOTIFICATEUR :

Nom, Spécialité :

Cachet :

Date et signature : ___/___/___

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance font l'objet d'un traitement informatique qui est obligatoire et présente un intérêt majeur pour la santé publique et la prise en charge thérapeutique des patients. A ce titre, conformément à l'article 43 de la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, elles sont accessibles aux patients par l'intermédiaire de leur médecin traitant.



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Données initiales

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au Département de Pharmacovigilance Pfizer au **01.72.26.57.70**.

Produit Pfizer: ATGAM	N° ATU ATGAM, (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) parent exposé :	N°Dossier PV :
------------------------------	---	-----------------------

3.5.1.1.1 DETAILS SUR LA MERE

Nom : (initiale) Prénom : (initiale) Poids usuel : kg Taille : cm Profession :

Date de naissance : jj mm aa Age au début de la grossesse : ans

A votre connaissance, la patiente participe-t-elle à une étude Pfizer ? Non Oui

Si Oui : Référence du protocole : Inconnu

Numéro de la patiente dans le protocole : Inconnu

3.5.1.1.2 DETAILS SUR LE PERE

Age : ans Profession :

Chimiothérapie : Non Oui → Préciser :

3.5.1.1.3 DEBUT DE GROSSESSE

Date des dernières règles : jj mm aa

Date du début de la grossesse : jj mm aa

Age échographique : SA* → Date de cette échographie : jj mm aa

Grossesse multiple : Non Oui → Préciser :

Grossesse médicalement assistée : Non Oui → Préciser :

Date prévue pour l'accouchement : jj mm aa

Coordonnées du professionnel de santé assurant le suivi de la grossesse :

MEDICAMENTS RECUS PAR LA MERE DEPUIS LA DATE DES DERNIERES REGLES (y compris les produits Pfizer)

Nom du médicament en précisant sa forme galénique	Voie (PO, IM,...)	Date de début	Date de fin	En cours à ce jour	Dose par prise (Ex : 500 mg, 0.5 mg, ...)	Fréquence des prises (Ex : 3/j, 1/sem, ...)	Indication du médicament
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="text"/> jj <input type="text"/> mm <input type="text"/> aa	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ANTECEDENTS/FACTEURS DE RISQUE DE LA PATIENTE**Antécédents médicaux :**

Diabète	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Immunisation contre la rubéole	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Immunisation contre la toxoplasmose	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Epilepsie	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Sérologie VIH positive	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui
Maladie psychiatrique	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____			
Hépatite virale	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____			
Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____			
Tabac	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ __ __ Cigarettes par jour			
Alcool	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ __ __ Verres par jour			
Rhésus +	<input type="checkbox"/>	Rhésus -	<input type="checkbox"/>				

Antécédents gynécologiques :

Contraception	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ <input type="checkbox"/> Orale <input type="checkbox"/> Locale <input type="checkbox"/> DIU**			
Cycle menstruel régulier	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui				
Traitement pour stérilité	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____			

Antécédents obstétricaux :

Nombre de grossesses précédentes |__|__|

Nombre de fausses couches spontanées (< 22 SA***)	__	
Nombre de grossesses extra-utérines	__	
Nombre d'interruptions volontaires de grossesse	__	→ Motif(s) : _____
Nombre d'interruptions thérapeutiques de grossesse	__	→ Motif(s) : _____
Nombre de naissances	__	
Nombre d'enfants vivants normaux	__	
Nombre d'enfants vivants malformés	__	
Nombre de morts nés (> 22 SA***)	__	
Nombre d'enfants décédés après la naissance	__	

ANTECEDENTS FAMILIAUX

Malformation	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Enfants décédés en bas âge	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Retard psychomoteur	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Consanguinité	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____
Maladies héréditaires	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser: _____

COMMENTAIRES EVENTUELS

Nom, spécialité :

CACHET

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Déroulement de la grossesse. Accouchement et nouveau-né

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au **Département de Pharmacovigilance Pfizer** au **01.72.26.57.70**.

Produit Pfizer: ATGAM	N° ATU ATGAM, (sérum antilymphocytaire, sérum antithymocyte [équin]) parent exposé :	N°Dossier PV :
------------------------------	--	-----------------------

EXPOSITION(S) AU COURS DE LA GROSSESSE

Toxicomanie	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____
Tabac	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ [] [] Cigarettes par jour
Alcool	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ [] [] Verres par jour
Autre	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	→ Préciser : _____

PATHOLOGIE(S) AU COURS DE LA GROSSESSE

	Inc.*	Non	Oui	Préciser si nécessaire	Evolution ^(a)
Hypertension artérielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		[]
Diabète	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		[]
Infection	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		[]
Hospitalisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		[]
Autre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		[]

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

MEDICAMENTS RECUS PAR LA MERE AU COURS DE LA GROSSESSE (y compris les produits Pfizer)

Nom du médicament en précisant sa forme galénique	Voie (PO, IM,...)	Date de début	Date de fin	En cours à ce jour	Dose par prise (Ex : 500 mg, 0.5 mg, ...)	Fréquence des prises (Ex : 3/j, 1/sem, ...)	Indication du médicament
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/>			
		[] [] [] [] [] [] jj mm aa	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/>			

BILAN ANTENATAL

Nom de l'examen ou du test (échographies, marqueurs sériques, biopsie des villosités choriales, amniocentèse, etc..)	Date de l'examen ou du test	Anomalies			Si Oui, préciser :
1 ^{ère} échographie	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
2 ^{ème} échographie	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
2 ^{ème} échographie	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
Autre :	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	
Autre :	[] [] [] [] [] [] jj mm aa	<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	

*Inc .= Inconnu

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? Inc.* Non Oui

Si Non :

Date de fin de la grossesse :

jj	mm	aa			

 Terme : SA**

Fausse couche spontanée

Interruption volontaire de grossesse ➔ Motif : _____

Interruption thérapeutique de grossesse ➔ Motif : _____

Grossesse extra-utérine

Mort-né

Anomalies/Malformations Inc.* Non Oui ➔ Préciser : _____

Autopsie Inc.* Non Oui ➔ Résultats : _____

Si Oui :

Date de naissance :

jj	mm	aa			

 Terme : SA**

Accouchement Inc.* Voie basse Césarienne

Accouchement provoqué Inc.* Oui Non

Liquide amniotique Inc.* Clair Teinté

Souffrance fœtale Inc.* Oui Non

Placenta normal Inc.* Oui Non ➔ Préciser : _____

Post-partum normal Inc.* Oui Non ➔ Préciser : _____

Allaitement maternel Inc.* Oui Non

DONNEES A LA NAISSANCE

Sexe du nouveau-né		Initiales			Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar		
<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> M	Nom	Prénom	_ _ , _ _ _	_ _ , _	_ _	1 mn	_ _	5 mn	_ _
<input type="checkbox"/> Inc.*		<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Préciser		Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution ^(a)		
Anomalies / Malformations		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					_	
Pathologie néonatale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					_	

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité :

CACHET

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

A compléter en cas de grossesse multiple

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? Inc.* Non Oui

Si Non :

Date de fin de la grossesse :

jj	mm	aa			

 Terme :

 SA**

- Fausse couche spontanée
- Interruption volontaire de grossesse ➔ Motif : _____
- Interruption thérapeutique de grossesse ➔ Motif : _____
- Grossesse extra-utérine
- Mort-né
- Anomalies/Malformations Inc.* Non Oui ➔ Préciser : _____
- Autopsie Inc.* Non Oui ➔ Résultats : _____

Si Oui :

Date de naissance :

jj	mm	aa			

 Terme :

 SA**

- Accouchement Inc.* Voie basse Césarienne
- Accouchement provoqué Inc.* Oui Non
- Liquide amniotique Inc.* Clair Teinté
- Souffrance fœtale Inc.* Oui Non
- Placenta normal Inc.* Oui Non ➔ Préciser : _____
- Post-partum normal Inc.* Oui Non ➔ Préciser : _____
- Allaitement maternel Inc.* Oui Non

DONNEES A LA NAISSANCE

Sexe du nouveau-né	Initiales		Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar																													
<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M	Nom <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		Prénom <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>		<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>									<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>							<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>					1 mn <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>					5 mn <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr><tr><td align="center"> </td><td align="center"> </td></tr></table>				
		<input type="checkbox"/> Inc.*	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	Préciser		Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)		Evolution^(a)																										
Anomalies / Malformations		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>																										
Pathologie néonatale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>					<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr></table>																										

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité : Date et signature :	CACHET
--	---------------

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.

A compléter en cas de grossesse multiple

ACCOUCHEMENT ET NOUVEAU-NE

Nouveau-né vivant à la naissance ? Inc.* Non Oui

Si Non :

Date de fin de la grossesse :

jj	mm	aa			

 Terme :

 SA**

Fausse couche spontanée

Interruption volontaire de grossesse ➔ Motif : _____

Interruption thérapeutique de grossesse ➔ Motif : _____

Grossesse extra-utérine

Mort-né

Anomalies/Malformations Inc.* Non Oui ➔ Préciser : _____

Autopsie Inc.* Non Oui ➔ Résultats : _____

Si Oui :

Date de naissance :

jj	mm	aa			

 Terme :

 SA**

Accouchement Inc.* Voie basse Césarienne

Accouchement provoqué Inc.* Oui Non

Liquide amniotique Inc.* Clair Teinté

Souffrance fœtale Inc.* Oui Non

Placenta normal Inc.* Oui Non ➔ Préciser : _____

Post-partum normal Inc.* Oui Non ➔ Préciser : _____

Allaitement maternel Inc.* Oui Non

DONNEES A LA NAISSANCE

Sexe du nouveau-né	Initiales		Poids (kg)	Taille (cm)	Périmètre crânien (cm)	Score d'Apgar		
	Nom	Prénom				1 mn	5 mn	
<input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M			_ . _ _	_ _ . _	_ _	_ _	_ _	
 		Inc.*	Non	Oui	Préciser	Actions thérapeutiques (ex : réanimation à la naissance, transfert en réanimation ou en pédiatrie, traitements, etc...)	Evolution ^(a)	
Anomalies / Malformations		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				_
Pathologie néonatale		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				_

(a) : 1 = guérison sans séquelle - 2 = guérison avec séquelles - 3 = amélioration - 4 = aggravation - 5 = sans changement - 6 = décès - 7 = inconnue

Nom, spécialité :

CACHET

Date et signature :

Les données recueillies dans le cadre de la pharmacovigilance sont susceptibles de faire l'objet d'un traitement informatique et à ce titre, conformément à la loi n° 2004-801 du 6 août 2004, relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ; elles sont accessibles aux patients par votre seul intermédiaire.



FICHE DE SUIVI DE GROSSESSE SOUS TRAITEMENT :

Suivi à un an du(ou des) nouveau(x)-né(s)

Nous vous remercions de compléter ce questionnaire avec les informations dont vous disposez et de le retourner par fax au **Département de Pharmacovigilance Pfizer** au **01.72.26.57.70**.

Produit(s) Pfizer : ATGAM	N° ATU ATGAM du parent exposé :
N° Dossier (enfant) PV:	N° Dossier (parent) PV si applicable :
Initiales de la mère : Nom : _ Prénom : _	Date de l'accouchement :
_ _ _ _ _	

Des anomalies/malformations ont-elles été découvertes depuis l'accouchement chez un ou plusieurs des nouveau(x)-né(s) ?

Inconnu Non Oui

Si oui, merci de préciser le nombre d'enfants chez lesquels une anomalie/malformation a été découverte : |_| |

Merci de compléter le questionnaire suivant pour chacun des enfants chez lequel une anomalie/malformation a été découverte en cochant en en-tête le rang de l'enfant (1 questionnaire – pages 2 et 3 - par enfant)

Dans tous les cas, merci de nous retourner le présent document dans son intégralité

Nom, spécialité :	CACHET
Date et signature :	

Des examens complémentaires ont-ils été nécessaires ? : Inconnu Non Oui

Si Oui, veuillez compléter ci-dessous :

EXAMENS DE LABORATOIRE

Date	Paramètre	Résultats	Unités	Normales du laboratoire			
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa				
jj	mm	aa					

AUTRES EXPLORATIONS

Date	Actes	Résultats	Commentaires			
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				
<table border="1"> <tr> <td>jj</td> <td>mm</td> <td>aa</td> </tr> </table>	jj	mm	aa			
jj	mm	aa				

COMMENTAIRES ET PRECISIONS

<p>Nom, spécialité :</p> <p>Date et signature :</p>	<p>CACHET</p>
--	----------------------

Fiche d'arrêt de traitement

ATGAM 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative

FICHE D'ARRÊT DE TRAITEMENT

Page 1/1

PATIENT

Initiales patient : _____ Age : _____ ans Sexe : F M
Nom Prénom

Date de début de traitement : _____

Posologie de Atgam au moment de l'arrêt : _____ mg /kg/ jour

Date d'arrêt de traitement : _____

MOTIF DEL' ARRÊT DU TRAITEMENT :

- Progression de la maladie.....
↳ Préciser la date : _____
- Décès
↳ Préciser la date : _____
↳ Préciser la cause : _____
- Effet indésirable (grave ou non).....
↳ Compléter la fiche D3 de recueil d'effet indésirable
- Perdu de vue
↳ Préciser la date de la dernière visite : _____
- Décision du médecin/du patient/de la famille
↳ Préciser la date : _____
↳ Spécifier : _____

- Autre raison :
↳ Spécifier : _____

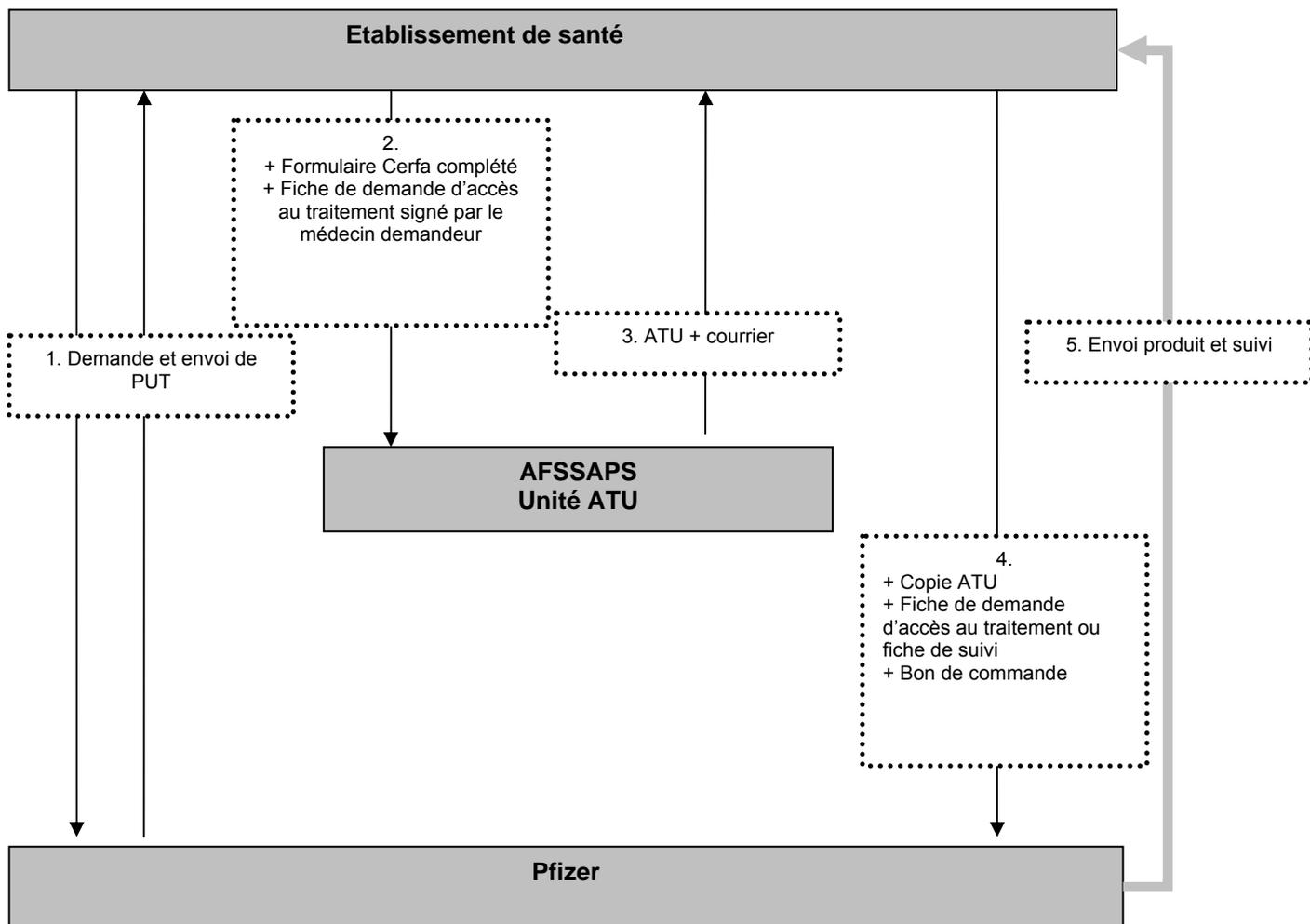
- ↳ Préciser la date : _____

Nom du Médecin : Hôpital : Service : Tel : _____ Fax : _____ Cachet et signature du Médecin : Date	Nom du Pharmacien : Hôpital : Tel : _____ Fax : _____ Cachet et signature du Pharmacien Date
--	---

Merci de bien vouloir adresse cette fiche au pharmacien de l'établissement qui se chargera de l'envoyer par fax à :

SERVICE CLIENT HOPITAL PFIZER
Atu.Atgam@pfizer.com ; Fax : 01.76.71.99.55

**Annexe E : Circuit de mise à disposition d'ATGAM 50 mg/ml
solution à diluer pour perfusion dans le cadre d'ATU nominatives**



**Annexe F : Résumé des caractéristiques du produit d'ATGAM tel
que validée par les autorités de santé américaines en Novembre
2005**

Atgam®
(lymphocyte immune globulin,
anti-thymocyte globulin [equine] sterile solution)

For Intravenous Use Only

WARNING

Only physicians experienced in immunosuppressive therapy in the treatment of renal transplant or aplastic anemia patients should use ATGAM.

Patients receiving ATGAM should be treated in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources.

DESCRIPTION

ATGAM Sterile Solution contains lymphocyte immune globulin, anti-thymocyte globulin [equine]. It is the purified, concentrated, and sterile gamma globulin, primarily monomeric IgG, from hyperimmune serum of horses immunized with human thymus lymphocytes. ATGAM is a transparent to slightly opalescent aqueous protein solution. It may appear colorless to faintly pink or brown and is nearly odorless. It may develop a slight granular or flaky deposit during storage. (For information about in-line filters, see Infusion Instructions in the DOSAGE AND ADMINISTRATION SECTION.)

Before release for clinical use, each lot of ATGAM is tested to assure its ability to inhibit rosette formation between human peripheral lymphocytes and sheep red blood cells *in vitro*. In each lot, antibody activity against human red blood cells and platelets is also measured and determined to be within acceptable limits. Only lots that test negative for antihuman serum protein antibody, antiglomerular basement membrane antibody and pyrogens are released.

Each milliliter of ATGAM contains 50 mg of horse gamma globulin stabilized in 0.3 molar glycine to a pH of approximately 6.8.

CLINICAL AND ANIMAL PHARMACOLOGY

ATGAM Sterile Solution is a lymphocyte-selective immunosuppressant as is demonstrated by its ability to reduce the number of circulating, thymus-dependent lymphocytes that form rosettes with sheep erythrocytes. This antilymphocytic effect is believed to reflect an alteration of the function of the T lymphocytes, which are responsible in part for cell-mediated immunity and are involved in humoral immunity. In addition to its antilymphocytic activity, ATGAM contains low concentrations of antibodies against other formed elements of the blood. In rhesus and cynomolgus monkeys, ATGAM reduces lymphocytes in the thymus-dependent areas of the spleen and lymph nodes. It also decreases the circulating sheep-erythrocyte-rosetting lymphocytes that can be detected, but ordinarily ATGAM does not cause severe lymphopenia.

In general, when ATGAM is given with other immunosuppressive therapy, such as antimetabolites and corticosteroids, the patient's own antibody response to horse gamma

globulin is minimal. In a small clinical study, ATGAM administered with other immunosuppressive therapy and measured as horse IgG had a serum half-life of 5.7±3 days.

INDICATIONS AND USAGE

Renal Transplantation

ATGAM Sterile Solution is indicated for the management of allograft rejection in renal transplant patients. When administered with conventional therapy at the time of rejection, it increases the frequency of resolution of the acute rejection episode. The drug has also been administered as an adjunct to other immunosuppressive therapy to delay the onset of the first rejection episode. Data accumulated to date have not consistently demonstrated improvement in functional graft survival associated with therapy to delay the onset of the first rejection episode.

Aplastic Anemia

ATGAM is indicated for the treatment of moderate to severe aplastic anemia in patients who are unsuitable for bone marrow transplantation.

When administered with a regimen of supportive care, ATGAM may induce partial or complete hematologic remission. In a controlled trial, patients receiving ATGAM showed a statistically significantly higher improvement rate compared with standard supportive care at 3 months. Improvement was defined in terms of sustained increase in peripheral blood counts and reduced transfusion needs.

Clinical trials conducted at two centers evaluated the 1-year survival rate for patients with severe and moderate to severe aplastic anemia. Seventy-four of the 83 patients enrolled were evaluable based on response to treatment. The treatment groups studied consisted of 1) ATGAM and supportive care, 2) ATGAM administered following 3 months of supportive care alone, 3) ATGAM, mismatched marrow infusion, androgens, and supportive care, or 4) ATGAM, androgens, and supportive care. There were no statistically significant differences between the treatment groups. The 1-year survival rate for the pooled treatment groups was 69%. These survival results can be compared with a historical survival rate of about 25% for patients receiving standard supportive care alone.

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.

To date, safety and efficacy have not been established in circumstances other than renal transplantation and aplastic anemia.

Skin Testing

Before the first infusion of ATGAM, Pharmacia & Upjohn Company strongly recommends that patients be tested with an intradermal injection of 0.1 mL of a 1:1,000

dilution (5 µg horse IgG) of ATGAM in sodium chloride injection, USP and a contralateral sodium chloride injection control. Use only freshly diluted ATGAM for skin testing. The patient, and specifically the skin test, should be observed every 15 to 20 minutes over the first hour after intradermal injection. A local reaction of 10 mm or greater with a wheal or erythema, or both, with or without pseudopod formation and itching or a marked local swelling should be considered a positive test. Note: The predictive value of this test has not been proved clinically. Allergic reactions such as anaphylaxis have occurred in patients whose skin test is negative. In the presence of a locally positive skin test to ATGAM, serious consideration to alternative forms of therapy should be given. The risk to benefit ratio must be carefully weighed. If therapy with ATGAM is deemed appropriate following a locally positive skin test, treatment should be administered in a setting where intensive life support facilities are immediately available and with a physician familiar with the treatment of potentially life threatening allergic reactions in attendance.

A systemic reaction such as a generalized rash, tachycardia, dyspnea, hypotension, or anaphylaxis precludes any additional administration of ATGAM.

SEE WARNINGS, PRECAUTIONS, AND ADVERSE REACTIONS.

CONTRAINDICATIONS

Do not administer ATGAM Sterile Solution to a patient who has had a severe systemic reaction during prior administration of ATGAM or any other equine gamma globulin preparation.

WARNINGS

Only physicians experienced in immunosuppressive therapy in the treatment of renal transplant or aplastic anemia patients should use ATGAM.

Patients receiving ATGAM should be treated in facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive medical resources.

Precise methods of determining the potency of ATGAM have not been established, thus activity may potentially vary from lot to lot.

Discontinue treatment with ATGAM if any of the following occurs:

1. Symptoms of anaphylaxis (See ADVERSE REACTIONS)
2. Severe and unremitting thrombocytopenia in renal transplant patients
3. Severe and unremitting leukopenia in renal transplant patients

Because this product is made using equine and human blood components, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent.

PRECAUTIONS

General

Because ATGAM Sterile Solution is an immunosuppressive agent ordinarily given with corticosteroids and antimetabolites, watch patients carefully for signs of leukopenia, thrombocytopenia, or concurrent infection. Several studies have suggested an increase in the incidence of cytomegalovirus infection in patients receiving ATGAM⁽¹⁾. In one study it has been found that it may be possible to reduce this risk by decreasing the dosage of other immunosuppressive agents administered concomitantly with ATGAM. If infection occurs, institute appropriate adjunctive therapy promptly. On the basis of the clinical circumstances, a physician should decide whether or not therapy with ATGAM will continue.

The safety and effectiveness of ATGAM have been demonstrated only in renal transplant patients who received concomitant immunosuppressive therapy and in patients with aplastic anemia.

Dilution of ATGAM in dextrose injection, USP, is not recommended, as low salt concentrations may result in precipitation. The use of highly acidic infusion solutions is also not recommended because of possible physical instability over time.

Drug Interactions

When the dose of corticosteroids and other immunosuppressants is being reduced, some previously masked reactions to ATGAM may appear. Under these circumstances, observe patients especially carefully during therapy with ATGAM.

Pregnancy

Pregnancy category C— ATGAM has not been evaluated in either pregnant or lactating women. Animal reproduction studies have not been conducted with ATGAM. It is also not known whether ATGAM can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity.

Administration of ATGAM to pregnant women is not recommended and should be considered only under exceptional circumstances.

Nursing Mothers

It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from ATGAM Sterile Solution, caution should be exercised when ATGAM is administered to a nursing woman.

Pediatric Use

Experience with children has been limited. ATGAM has been administered safely to a small number of pediatric renal allograft recipients and pediatric aplastic anemia patients at dosage levels comparable to those in adults.

ADVERSE REACTIONS

Renal Transplantation

The primary clinical experience with ATGAM Sterile Solution has been in renal allograft patients who were also receiving concurrent standard immunosuppressive therapy (azathioprine, corticosteroids). In controlled trials, investigators frequently reported the following adverse reactions: fever in 1 patient in 3; chills in 1 patient in 7; leukopenia in 1 patient in 7; thrombocytopenia in 1 patient in 9; and dermatologic reactions, such as rash, pruritus, urticaria, wheal, and flare, in 1 patient in 8. The following reactions were reported in more than 1% but less than 5% of the patients: arthralgia; chest or back pain, or both; clotted A/V fistula; diarrhea; dyspnea; headache; hypotension; nausea or vomiting, or both; night sweats; pain at the infusion site; peripheral thrombophlebitis; and stomatitis.

Reactions reported in less than 1% of the patients in the controlled trials were anaphylaxis, dizziness, weakness or faintness, edema, herpes simplex reactivation, hiccoughs or epigastric pain, hyperglycemia, hypertension, iliac vein obstruction, laryngospasm, localized infection, lymphadenopathy, malaise, myalgia, paresthesia, possible serum sickness, pulmonary edema, renal artery thrombosis, seizures, systemic infection, tachycardia, toxic epidermal necrosis, and wound dehiscence.

Aplastic Anemia

In premarketing clinical trials with ATGAM in the treatment of aplastic anemia, patients were also being concurrently managed with support therapy (transfusions, steroids, antibiotics, antihistamines).

In these trials most patients experienced fever and skin reactions. Other frequently reported adverse reactions were chills, 1 patient in 2; arthralgia, 1 patient in 2; headache, 1 patient in 6; myalgia, 1 patient in 10; nausea, 1 patient in 15; chest pain, 1 patient in 15 and phlebitis, 1 patient in 20.

The following reactions were reported by at least one patient and less than 5% of the total patients: diaphoresis, joint stiffness, periorbital edema, aches, edema, muscle ache, vomiting, agitation/lethargy, listlessness, light-headedness, seizures, diarrhea, bradycardia, myocarditis, cardiac irregularity, hepatosplenomegaly, possible encephalitis or post viral encephalopathy, hypotension, congestive heart failure, hypertension, burning soles/palms, foot sole pain, lymphadenopathy, post-cervical lymphadenopathy, tender lymph nodes, bilateral pleural effusion, respiratory distress, anaphylactic reaction, and proteinuria.

In other support studies in patients with aplastic anemia and other hematologic abnormalities who have received ATGAM, abnormal tests of liver function (SGOT, SGPT, alkaline phosphatase) and renal function (serum creatinine) have been observed. In some trials, clinical and laboratory findings of serum sickness were seen in a majority of patients.

Postmarketing Experience

During approximately 5 years of post approval marketing experience, the frequency of adverse reactions in voluntarily reported cases is as follows: fever 51%; chills 16%;

thrombocytopenia 30%; leukopenia 14%; rashes 27%; systemic infection 13%. Events reported in 5% to 10% of reported cases include abnormal renal function tests; serum sickness-like symptoms; dyspnea/apnea; arthralgia; chest, back, or flank pain; diarrhea and nausea and/or vomiting. Events reported with a frequency of less than 5% include: hypertension, Herpes Simplex infection, pain, swelling or redness at infusion site, eosinophilia, headache, myalgias, or leg pains, hypotension, anaphylaxis, tachycardia, edema, localized infection, malaise, seizures, GI bleeding or perforation, deep vein thrombosis, sore mouth/throat, hyperglycemia, acute renal failure, abnormal liver function tests, confusion or disorientation, cough, neutropenia or granulocytopenia, anemia, thrombophlebitis, dizziness, epigastric or stomach pain, lymphadenopathy, pulmonary edema or congestive heart failure, abdominal pain, nosebleed, vasculitis, aplasia or pancytopenia, abnormal involuntary movement or tremor, rigidity, sweating, laryngospasm/edema, hemolysis or hemolytic anemia, viral hepatitis, faintness, enlarged or ruptured kidney, paresthesias, and renal artery thrombosis.

The recommended management for some of the adverse reactions that could occur with treatment with ATGAM follows:

1. **Anaphylaxis** is uncommon but serious and may occur at any time during therapy with ATGAM. Stop infusion of ATGAM immediately; administer 0.3 mL aqueous epinephrine (1:1,000 solution) intramuscularly. Administer steroids; assist respiration; and provide other resuscitative measures. **DO NOT** resume therapy with ATGAM.
2. **Hemolysis** can usually be detected only in the laboratory. Clinically significant hemolysis has been reported rarely. Appropriate treatment of hemolysis may include transfusion of erythrocytes; if necessary, administer intravenous mannitol, furosemide, sodium bicarbonate, and fluids. Severe and unremitting hemolysis may require discontinuation of therapy with ATGAM.
3. **Thrombocytopenia** is usually transient in renal transplant patients; platelet counts generally return to adequate levels without discontinuing therapy with ATGAM. Platelet transfusions may be necessary in patients with aplastic anemia. (See PRECAUTIONS, WARNINGS, and DOSAGE AND ADMINISTRATION.)
4. **Respiratory distress** may indicate an anaphylactoid reaction. Discontinue infusion of ATGAM. If distress persists, administer an antihistamine, epinephrine, corticosteroids, or some combination of the three.
5. **Pain in chest, flank, or back** may indicate anaphylaxis or hemolysis. Treatment is that indicated above for those conditions.
6. **Hypotension** may indicate anaphylaxis. Stop infusion of ATGAM and stabilize blood pressure with pressors if necessary.

7. **Chills and fever** occur frequently in patients receiving ATGAM. ATGAM may release endogenous leukocyte pyrogens. Prophylactic and/or therapeutic administration of antihistamines, antipyretics, or corticosteroids generally controls this reaction.
8. **Chemical phlebitis** can be caused by infusion of ATGAM through peripheral veins. This can often be avoided by administering the infusion solution into a high-flow vein. A subcutaneous arterialized vein produced by a Brescia fistula is also a useful administration site.
9. **Itching and erythema** probably result from the effect of ATGAM on blood elements. Antihistamines generally control the symptoms.
10. **Serum sickness-like symptoms** in aplastic anemia patients have been treated with oral or IV corticosteroids. Resolution of symptoms has generally been prompt and long-term sequelae have not been observed. Prophylactic administration of corticosteroids may decrease the frequency of this reaction.

OVERDOSAGE

Because of its mode of action and because it is a biologic substance, the maximal tolerated dose of ATGAM Sterile Solution would be expected to vary from patient to patient. To date, the largest single daily dose administered to a patient, a renal transplant recipient, was 7,000 mg administered at a concentration of approximately 10 mg/mL Sodium Chloride Injection, USP, approximately seven times the recommended total dose and infusion concentration. In this patient, administration of ATGAM was not associated with any signs of acute intoxication.

The greatest number of doses (10 to 20 mg/kg/dose) that can be administered to a single patient has not yet been determined. Some renal transplant patients have received up to 50 doses in 4 months, and others have received 28-day courses of 21 doses followed by as many as three more courses for the treatment of acute rejection. The incidence of toxicologic manifestations did not increase with any of these regimens.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Renal Allograft Recipients

Adult renal allograft patients have received ATGAM Sterile Solution at the dosage of 10 to 30 mg/kg of body weight daily. The few children studied received 5 to 25 mg/kg daily. ATGAM has been used to delay the onset of the first rejection episode⁽²⁻⁵⁾ and at the time of the first rejection episode.⁽⁶⁻¹⁰⁾ Most patients who received ATGAM for the treatment of acute rejection had not received it starting at the time of transplantation.

Usually, ATGAM is used concomitantly with azathioprine and corticosteroids, which are commonly used to suppress the immune response. Exercise caution during repeat courses of ATGAM; carefully observe patients for signs of allergic reactions.

Delaying the Onset of Allograft Rejection: Give a fixed dose of 15 mg/kg daily for 14 days, then every other day for 14 days for a total of 21 doses in 28 days. Administer the first dose within 24 hours before or after the transplant.

Treatment of Rejection: The first dose of ATGAM can be delayed until the diagnosis of the first rejection episode. The recommended dose is 10 to 15 mg/kg daily for 14 days. Additional alternate-day therapy up to a total of 21 doses can be given.

Aplastic Anemia

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.⁽¹¹⁻¹³⁾ 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.

Preparation of Solution

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. However, because ATGAM is a gamma globulin product, it can be transparent to slightly opalescent, colorless to faintly pink or brown, and may develop a slight granular or flaky deposit during storage. ATGAM (diluted or undiluted) should not be shaken because excessive foaming and/or denaturation of the protein may occur.

Dilute ATGAM for intravenous infusion in an inverted bottle of sterile vehicle so the undiluted ATGAM does not contact the air inside. Add the total daily dose of ATGAM to the sterile vehicle (see Compatibility and Stability). The concentration should not exceed 4 mg of ATGAM per mL. The diluted solution should be gently rotated or swirled to effect thorough mixing.

Administration

The diluted ATGAM should be allowed to reach room temperature before infusion. ATGAM is appropriately administered into a vascular shunt, arterial venous fistula, or a high-flow central vein through an in-line filter with a pore size of 0.2 to 1.0 micron. The in-line filter should be used with all infusions of ATGAM to prevent the administration of any insoluble material that may develop in the product during storage. The use of high-flow veins will minimize the occurrence of phlebitis and thrombosis. Do not infuse a dose of ATGAM in less than 4 hours. Always keep appropriate resuscitation equipment at the patient's bedside while ATGAM is being administered. Observe the patient continuously for possible allergic reactions throughout the infusions (See ADVERSE REACTIONS).

Compatibility and Stability

ATGAM, once diluted, has been shown to be physically and chemically stable for up to 24 hours at concentrations of up to 4 mg per mL in the following diluents: 0.9% sodium chloride injection, 5% dextrose and 0.225% sodium chloride injection, and 5% dextrose and 0.45% sodium chloride injection.

Adding ATGAM to dextrose injection is not recommended, as low salt concentrations can cause precipitation. Highly acidic infusion solutions can also contribute to physical instability over time. It is recommended that diluted ATGAM be stored in a refrigerator if it is prepared prior to the time of infusion. Even if it is stored in a refrigerator, the total time in dilution should not exceed 24 hours (including infusion time).

HOW SUPPLIED

ATGAM Sterile Solution, containing 50 mg of horse gamma globulin/mL, is supplied as follows:

5 – 5 mL ampoules

NDC 0009-7224-02

STORAGE

Store in a refrigerator at 2° to 8°C (36° to 46°F). **DO NOT FREEZE.**

Rx only

ANIMAL TOXICOLOGY

During the development of ATGAM Sterile Solution, aliquots of the various clinical lots were infused intravenously in either *Macaca mulatta* or *Macaca irus* monkeys. The dosage used was 100 mg/kg on day 0, 200 mg/kg on day 2, and 400 mg/kg on day 4. A 3-week observation period followed.

Many of the changes observed could have been anticipated on the basis of the antilymphocytic activity of ATGAM. They are decreased peripheral blood lymphocytes and increased total leukocyte and neutrophil counts occurring within 24 hours after infusion, decreased thymus size with involution or atrophy, or both, and decreased lymphocyte populations in the thymus-dependent areas of the spleen and lymph nodes. The atrophy was particularly common in the animals receiving the higher doses. In animals receiving either dosage regimen, packed cell volume, total erythrocyte counts, and hemoglobin concentrations have decreased and reticulocytes and nucleated erythrocytes have increased enough to be classified as anemia. An occasional animal death believed to have resulted from anemia has occurred. Transient decreases in blood platelet counts have also occurred. Thrombus formation occurred frequently along the routes of infusion, ie, the saphenous and femoral veins. However, the incidence of thrombi has dropped since in-line filters have been used during infusion. In these animals, definitive evidence of DIC (disseminated intravascular coagulation) has not been observed.

REFERENCES

1. Rubin RH, Cosimi AB, Hirsch MS, Herrin JT: Effects of antithymocyte globulin on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1981; 31(2):143–145.
2. Cosimi AB, Wortis HH, Delmonico FL, Russell PS: Randomized clinical trial of antithymocyte globulin in cadaver renal allograft recipients: importance of T cell monitoring. *Surgery*. 1976; 80:155–163.

3. Wechter WJ, Brodie JA, Morrell RM, Rafi M, Schultz JR: Antithymocyte globulin (ATGAM) in renal allograft recipients. *Transplantation*. 1979; 28(4):294–302.
4. Kountz SL, Butt KHM, Rao TKS, Zielinski CM, Rafi M, Schultz JR: Antithymocyte globulin (ATG) dosage and graft survival in renal transplantation. *Transplant. Proc.* 1977; 9:1023–1025.
5. Butt KMH, Zielinski CM, Parsa I, Elberg AJ, Wechter WJ, Kountz SL: Trends in immunosuppression for kidney transplantation. *Kidney Int.* 1978; 13(Suppl 8): S95–S98.
6. Filo RS, Smith EJ, Leapman SB: Reversal of acute renal allograft rejection with adjunctive ATG therapy. *Transplant. Proc.* 1981; 13(1): 482–490.
7. Nowygrod R, Appel G, Hardy M: Use of ATG for reversal of acute allograft rejection. *Transplant. Proc.* 1981; 13(1): 469–472.
8. Hardy MA, Nowygrod R, Elberg A, Appel G: Use of ATG in treatment of steroid-resistant rejection. *Transplantation*. 1980; 29:162–164.
9. Shield CH, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Rubin R, Herrin J, Russell PS: Use of antithymocyte globulin for reversal of acute allograft rejection. *Transplantation*. 1979; 28(6): 461–464.
10. Cosimi AB: The clinical value of antilymphocyte antibodies. *Transplant. Proc.* 1981; 13(1): 462–468.
11. Cosimi AB, Peters C, Harmon D, Ellman L: Treatment of severe aplastic anemia with a prolonged course of antithymocyte globulin. *Transplant. Proc.* 1982; 14:761–764.
12. Champlin R, Ho W, Gale R: Antithymocyte globulin treatment in patients with aplastic anemia. *N Engl J Med.* 1983; 308(3):113–118.
13. Doney K, Dahlberg S, Monroe D et al: Therapy of severe aplastic anemia with anti-human thymocyte globulin and androgens: The effect of HLA-haploidentical marrow infusion. *Blood.* 1984; 63(2):342–348.



Distributed by

Pharmacia & Upjohn Company
Division of Pfizer Inc, NY, NY 10017

LAB-0019-2.0

Revised November 2005

Annexe G : The New England Journal of Medecine

2011;365:430-8 : Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia.

ORIGINAL ARTICLE

Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia

Phillip Scheinberg, M.D., Olga Nunez, R.N., B.S.N., Barbara Weinstein, R.N., Priscila Scheinberg, M.S., Angélique Biancotto, Ph.D., Colin O. Wu, Ph.D., and Neal S. Young, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

From the Hematology Branch (P.S., O.N., B.W., P.S., N.S.Y.) and Office of Biostatistics Research (C.O.W.), National Heart, Lung, and Blood Institute; and the Trans-NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity, and Inflammation, National Institutes of Health (A.B., N.S.Y.) — both in Bethesda, MD. Address reprint requests to Dr. Scheinberg at 10 Center Dr., Bldg. 10 CRC, Rm. 3E-5140, MSC 1202, Bethesda, MD 20892-1202, or at scheinbp@mail.nih.gov.

N Engl J Med 2011;365:430-8.
Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

In severe acquired aplastic anemia, hematopoietic failure is the result of immune-mediated destruction of bone marrow stem and progenitor cells. Immunosuppressive therapy with antithymocyte globulin (ATG) plus cyclosporine is an effective alternative to stem-cell transplantation and improves blood counts and survival. Although horse ATG is the standard therapy, rabbit ATG is more potent in depleting peripheral-blood lymphocytes and is preferred in other clinical circumstances.

METHODS

From December 2005 through July 2010, we performed a randomized trial comparing these two ATG formulations in conventional regimens. Patients were treated at a single facility. The primary outcome was hematologic response at 6 months, as determined by blood counts. The study was designed to enroll 60 patients each for the rabbit-ATG and horse-ATG groups and was powered to detect a difference of 25 percentage points in the response rate.

RESULTS

A large, unexpected difference was observed in the rate of hematologic response at 6 months in favor of horse ATG (68%; 95% confidence interval [CI], 56 to 80) as compared with rabbit ATG (37%; 95% CI, 24 to 49; $P < 0.001$). Overall survival at 3 years also differed, with a survival rate of 96% (95% CI, 90 to 100) in the horse-ATG group as compared with 76% (95% CI, 61 to 95) in the rabbit-ATG group ($P = 0.04$) when data were censored at the time of stem-cell transplantation, and 94% (95% CI, 88 to 100) as compared with 70% (95% CI, 56 to 86; $P = 0.008$) in the respective groups when stem-cell-transplantation events were not censored.

CONCLUSIONS

In a randomized study, rabbit ATG was inferior to horse ATG as a first treatment for severe aplastic anemia, as indicated by hematologic response and survival. (Funded by the Intramural Research Program of the National Institutes of Health; ClinicalTrials.gov number, NCT00260689.)

AQUIRED APLASTIC ANEMIA IN ITS SEVERE form is fatal without treatment. The disease is characterized pathologically by an “empty” bone marrow, in which hematopoietic precursor cells are replaced by fat, resulting in pancytopenia.¹ Severe aplastic anemia was first definitively treated with the development of stem-cell transplantation in the 1970s. The serendipitous observation of autologous marrow reconstitution in a few patients with rejected grafts suggested that the conditioning agents required for transplantation might themselves be therapeutic.² Purposeful immunosuppression induced by the infusion of antithymocyte globulin (ATG), polyclonal antibodies generated in animals by inoculation with human thymocytes, proved to be effective, with long-term survival that was similar to the results of stem-cell transplantation from a histocompatible sibling.^{3,4} An immune mechanism of hematopoietic cell destruction was inferred from the success of ATG, and subsequent research in the laboratory and in animal models confirmed that progenitor and stem cells were targeted by immune effector cells and cytokines.¹ Cyclosporine added to ATG improved the response rate and survival, as compared with ATG alone,⁵ a finding that is consistent with the pathophysiological features of the disorder.

In the 1980s and 1990s, most formal studies of the efficacy of ATG therapy in patients with severe aplastic anemia that were conducted in Europe, Japan, and the United States used horse ATG, with hematologic responses observed in about two thirds of cases.⁶⁻⁹ An ATG made in rabbits has been available in the United States since 1999, when it was approved for the treatment of acute renal-allograft rejection. In our experience, horse ATG as a first therapy for severe aplastic anemia has yielded a hematologic response rate of 60 to 65%,¹⁰⁻¹² and we wished to improve this rate.

We hypothesized that rabbit ATG would result in a higher response rate than horse ATG as a first treatment, for several reasons. First, in comparison trials, rabbit ATG was superior to horse ATG in preventing and reversing acute renal-allograft rejection.^{13,14} Second, in patients with severe aplastic anemia, rabbit ATG has been effective as salvage therapy for refractory disease or relapse after initial therapy with horse ATG.^{15,16} Third, in comparison with horse ATG, rabbit ATG more efficiently depletes lymphocytes *in vivo* and is more cytotoxic on a weight basis *in vitro*.¹⁷

Fourth, and possibly relevant to its mechanism of activity, rabbit ATG but not horse ATG induces the development of regulatory T cells from normal T cells in tissue culture, which should be beneficial in suppressing a harmful immune response.^{18,19}

On the basis of these observations, rabbit ATG has been administered as a first therapy for severe aplastic anemia. However, its effectiveness for this condition has not been prospectively tested. We report on a randomized trial comparing horse ATG with rabbit ATG in patients with severe aplastic anemia who have not previously received treatment.

METHODS

STUDY PATIENTS AND OVERSIGHT

Consecutive patients older than 2 years of age who had severe aplastic anemia were enrolled from December 2005 through July 2010 at the Mark O. Hatfield Clinical Research Center of the National Institutes of Health, in Bethesda, Maryland. Patients (or their legal guardians) provided written informed consent according to a protocol approved by the institutional review board at the National Heart, Lung, and Blood Institute and available with the full text of this article at NEJM.org. The study was monitored by an external data and safety monitoring board (for details, see the Methods section in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). This government-sponsored study had no commercial support.

STUDY DESIGN

This original study design is shown in Figure 1 in the Supplementary Appendix. Assignment of treatment was performed with the use of a block randomization scheme in a 1:1 ratio, with the assignment probability remaining fixed over the course of the trial. The randomization schedule was based on a table of random numbers developed by the pharmacy department at the clinical center.

The study's primary end point was hematologic response at 6 months, defined as no longer meeting the criteria for severe aplastic anemia; this end point strongly correlates with transfusion independence and long-term survival.^{6,12} Secondary end points included robustness of hematologic recovery, relapse, response rate at 3 months and yearly, clonal evolution, and overall survival.

Table 1. Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Horse ATG (N=60)	Rabbit ATG (N=60)	P Value
Age			
Mean — yr	37.4±2.7	31.2±2.6	0.09
<18 yr — no. (%)	12 (20)	18 (30)	0.20
Male sex — no. (%)	34 (57)	37 (62)	0.58
Cause of disease — no. (%)			
Idiopathic	58 (97)	55 (92)	0.24
Hepatitis	2 (3)	5 (8)	0.24
Cell counts			
Absolute reticulocyte count/mm ³	22,100±2,584	18,072±2,283	0.24
Absolute lymphocyte count/mm ³	1,291±71	1,220±79	0.50
Absolute neutrophil count			
Mean/mm ³	408±50	356±46	0.44
<200/mm ³ — no. (%)	23 (38)	26 (43)	0.58
Platelet count/mm ³	16,317±4,689	12,650±1,138	0.45
PNH clone — no. (%)			
<1%	35 (58)	41 (68)	0.25
≥1%	25 (42)	19 (32)	0.25

* Plus-minus values are means ±SD. ATG denotes antithymocyte globulin, and PNH paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

Relapse was defined as any requirement for further immunosuppression (cyclosporine or another course of ATG) because of decreased blood counts.¹² Clonal evolution was defined as a new clonal cytogenetic abnormality or characteristic dysplastic or leukemic changes in the bone marrow.

IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMENS

Horse ATG (ATGAM, Pfizer) was administered at a dose of 40 mg per kilogram of body weight per day for 4 days and rabbit ATG (Thymoglobulin, Genzyme) at a dose of 3.5 mg per kilogram per day for 5 days, as previously described.^{12,16} Cyclosporine was administered at a dose of 10 mg per kilogram per day (15 mg per kilogram per day for children under 12 years of age), given in divided doses every 12 hours from day 1 and continued for at least 6 months in both the horse-ATG and rabbit-ATG groups, with the dose adjusted to maintain trough blood levels of 200 to 400 ng per milliliter (for details, see the Methods section in the Supplementary Appendix).

STATISTICAL ANALYSIS

The sample size was calculated on the basis of a 6-month response rate (primary end point) of 60%

with standard horse ATG plus cyclosporine (control group).¹² On the basis of a group sequential trial design, with a two-sided test at a 5% significance level, 80% power, and one interim analysis (to be performed when data for half the total estimated number of enrolled participants per group were available for evaluation of the primary end point), we calculated that enrollment of 60 patients per group would be required to detect a difference of 25 percentage points between groups in the 6-month response rate (for details, see the Methods section in the Supplementary Appendix).

RESULTS

CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS

A total of 120 consecutive patients, 2 to 77 years of age, were randomly assigned to horse ATG or rabbit ATG (60 in each group) (Fig. 2 in the Supplementary Appendix). Characteristics of the patients are shown in Table 1; there were no significant differences in demographic or clinical characteristics between the groups. The median follow-up was 839 days (28 months) (range, 2 to 1852 days) for all patients and 891 days (30 months) (range, 185 to 1852 days) for surviving patients.

HEMATOLOGIC RESPONSE AND RELAPSE

The hematologic response rate at 6 months was 68% (95% confidence interval [CI], 56 to 80) with horse ATG and 37% (95% CI, 24 to 49) with rabbit ATG ($P<0.001$) (Table 2). The response rates at 3 and 6 months with horse ATG plus cyclosporine observed in this study were in accord with our experience with this regimen at our institution.^{6,10-12} The majority of patients had a response within 3 months, and only four patients in the horse-ATG group and two in the rabbit-ATG group had a response between 3 and 6 months. Among patients with a response, the increments in blood counts were similar between the two groups (Fig. 1). When only patients who could be evaluated at 6 months were analyzed, the response rate with horse ATG was 71% (95% CI, 59 to 83) as compared with 43% (95% CI, 29 to 57) with rabbit ATG ($P=0.003$). The subsequent treatment of patients who did not have a response at 6 months is shown according to treatment group in Figure 3 in the Supplementary Appendix.

The cumulative incidence of relapse at 3 years (calculated with the use of Kaplan–Meier estimates) did not differ significantly between the two groups: 28% (95% CI, 9 to 43) with horse ATG and 11% (95% CI, 0 to 25) with rabbit ATG ($P=0.35$); the relatively small number of patients with a response at 6 months, especially in the rabbit-ATG group, resulted in wide confidence intervals and loss of statistical power (Fig. 4A in the Supplementary Appendix). All patients who had a relapse (nine in the horse-ATG group and two in the rabbit-ATG group) received additional immunosuppressive therapy.

CLONAL EVOLUTION AND SURVIVAL

The cumulative incidence of clonal evolution at 3 years (in all patients, those with and those without a response) was 21% (95% CI, 7 to 33) in the horse-ATG group and 14% (95% CI, 1 to 25) in the rabbit-ATG group ($P=0.69$) (Fig. 4B in the Supplementary Appendix). Among patients treated with horse ATG, one each had deletion 3, deletion 5q, deletion 13q, deletion 20q, and leukemia, and four had monosomy 7. In two patients, monosomy 7 was preceded by t(12;13) and deletion 13q. In the rabbit-ATG group, five patients had monosomy 7, and one had deletion 13q.

The overall survival rate at 3 years differed significantly between the two regimens: 96% (95% CI, 90 to 100) in the horse-ATG group as compared with 76% (95% CI, 61 to 95) in the rabbit-ATG

Table 2. Hematologic Response at 3 and 6 Months to Horse ATG and Rabbit ATG.

Response	Horse ATG (N=60)	95% CI	Rabbit ATG (N=60)	95% CI	P Value
	no. (%)		no. (%)		
At 3 mo	37 (62)	49–74	20 (33)	21–46	0.002
At 6 mo	41 (68)	56–80	22 (37)	24–49	<0.001

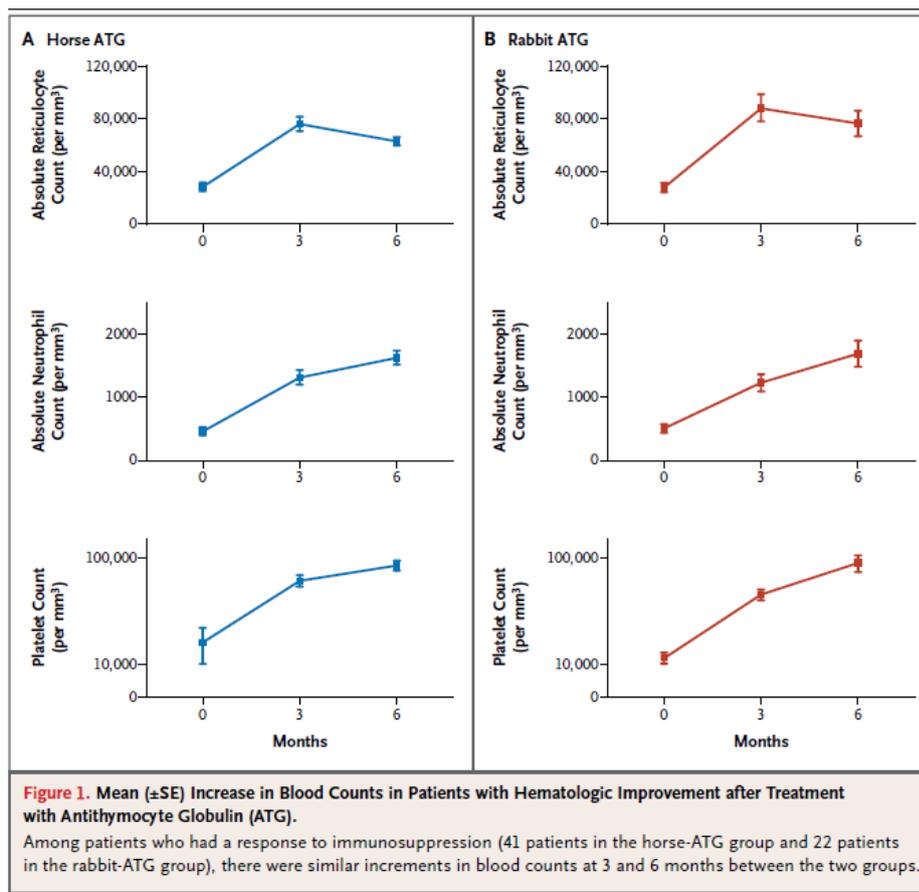
group ($P=0.04$), when data were censored at the time of stem-cell transplantation (Fig. 2A), and 94% (95% CI, 88 to 100) and 70% (95% CI, 56 to 86; $P=0.008$) in the two groups, respectively, when data were not censored at the time of stem-cell transplantation (Fig. 2B). Of the 4 deaths in the horse-ATG group, 1 each resulted from intracranial hemorrhage, sepsis, and lung cancer, and 1 occurred after stem-cell transplantation (from a sibling donor). Of the 14 deaths in the rabbit-ATG group, 2 resulted from intracranial hemorrhage and 3 from infection (1 from pneumonia, 1 from septicemia, and 1 from necrotizing fasciitis), 6 occurred after stem-cell transplantation (3 from a sibling donor and 3 from an unrelated donor), 1 was due to a traffic accident, and 2 were from unknown causes.

IN VIVO ALTERATIONS IN LYMPHOCYTE NUMBERS AND SUBPOPULATIONS

ATGs, which are polyclonal in serum, contain antibodies that recognize various antigens on cell-surface membranes, and they are cytotoxic to lymphocytes in vitro. Rapid depletion of lymphocytes occurred with both agents, but lymphopenia was more protracted after treatment with rabbit ATG, a finding that is consistent with previous reports (Fig. 3A).¹⁷ There were strikingly lower levels of CD4+ T cells for virtually the entire 6 months before assessment of the primary end point in patients treated with rabbit ATG than in patients who received horse ATG (Fig. 3C and 3D). The numbers of regulatory T cells (defined as CD4+CD25+CD127– for this analysis)²⁰ were much lower in the weeks after treatment with rabbit ATG, as would be expected, given the markedly lower levels of CD4+ T cells in this group (Fig. 3E and 3F). Smaller differences were noted in the kinetics of CD8+ T cell depletion and reconstitution (Fig. 3G and 3H).

ADVERSE EVENTS

Serious adverse events are summarized in Table 1 in the Supplementary Appendix. As expected in



this population, the most prevalent complications were infectious. Two patients in the horse-ATG group and nine in the rabbit-ATG group could not be evaluated at 6 months because of death or progressive disease (Fig. 2 in the Supplementary Appendix).

DISCUSSION

Immunosuppression with ATG and cyclosporine is often the first therapy administered for severe aplastic anemia, since most patients lack a histocompatible sibling donor or are not suitable candidates for stem-cell transplantation because of age, coexisting conditions, or lack of access to this treatment modality. Most published experience has involved the horse formulation of the polyclonal antibody. In the past decade, rabbit ATG plus cy-

closporine has gained in popularity because of its activity in relapsed and refractory severe aplastic anemia. In some centers in the United States, rabbit ATG has been used as the first therapy, and in Europe, Japan, and Latin America, rabbit ATG is the only formulation currently available.

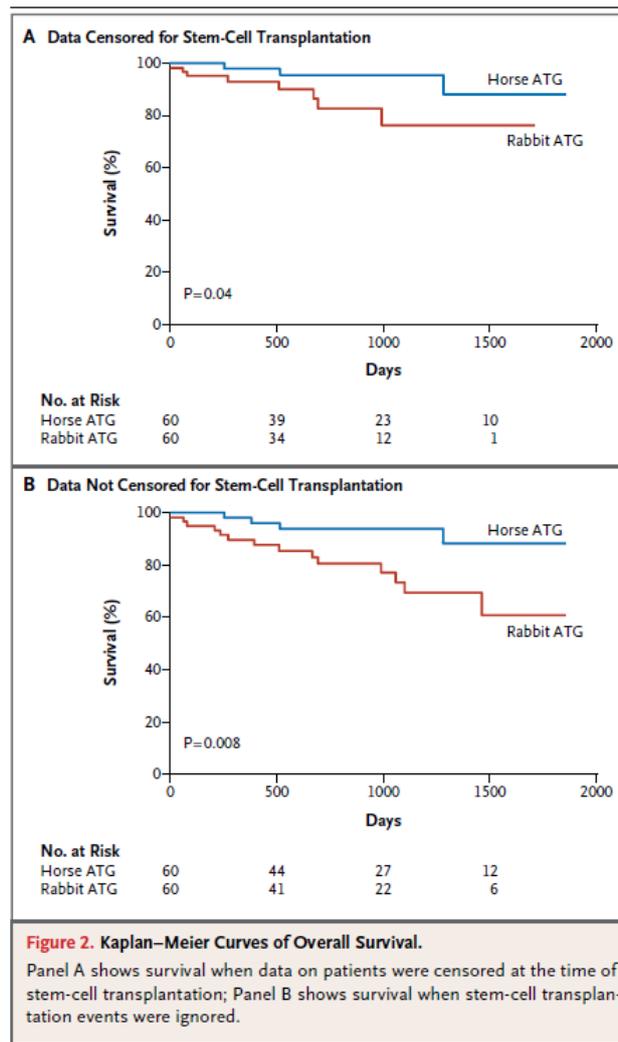
The reported experience with rabbit ATG plus cyclosporine as initial therapy for severe aplastic anemia is limited to retrospective studies, with conflicting results. In a phase 2 study in the United States involving 13 patients with severe aplastic anemia, a response to rabbit ATG was observed in 12 patients (92%) at about 3 months after therapy.²¹ In contrast, a retrospective analysis conducted in Brazil involving 71 patients showed a higher response rate at 6 months among those who had received horse ATG (60%) than among those treated with rabbit ATG (35%), with a sur-

vival benefit noted in the patients receiving horse ATG. In addition, use of rabbit ATG was an independent predictor of death in a multivariate analysis in this study.²² In a recent retrospective study from Europe, no significant difference was seen in the overall response rate between horse ATG (49%) and rabbit ATG (45%) when administered as a first-line therapy,²³ but the response rate of 49% with horse ATG was markedly lower than reported response rates of 60 to 70% with this agent in large prospective studies in the United States, Europe, and Japan.¹

In our randomized, prospective trial, rabbit ATG plus cyclosporine was inferior to horse ATG plus cyclosporine when administered as a first-line treatment. The hematologic response rate with rabbit ATG was about half that with horse ATG, which translated into about a 25% lower survival rate at 3 years. Despite a relatively short period of follow-up, the rates of relapse and clonal evolution did not differ significantly between the two groups.

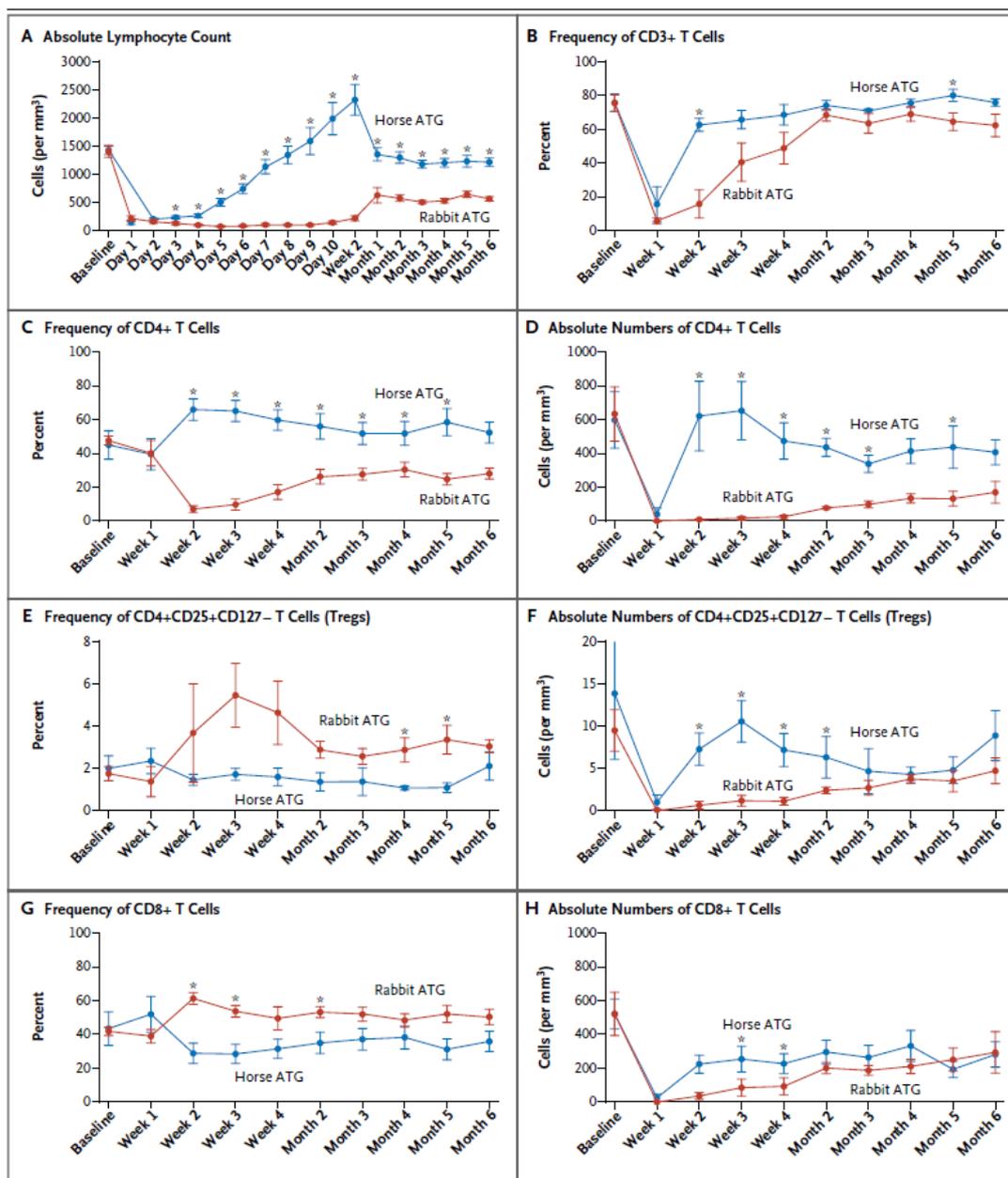
These results were unanticipated, given the success of rabbit ATG in treating relapsed and refractory severe aplastic anemia and the superiority of this agent in protecting kidney allografts.¹³⁻¹⁶ The use of rabbit ATG as a first-line treatment for severe aplastic anemia was logical because it is more immunosuppressive than is horse ATG¹⁷; thus, a higher response rate and improved survival were anticipated. Our study was originally designed to test this hypothesis and was powered to detect a difference of 25 percentage points between the two groups. Because of the large clinical difference between the groups, the response and survival rates crossed statistical boundaries of significance at the conclusion of the study, with confidence intervals between groups that did not overlap for hematologic response and survival.

Our data raise questions about the mechanism by which hematopoiesis is restored after ATG administration in patients with severe aplastic anemia. Although the horse and rabbit preparations of ATG undergo apparently similar manufacturing processes, there are marked differences in vitro and in vivo between the two preparations. In human peripheral-blood mononuclear cells cocultured with different ATGs, an increase in the frequency of regulatory T cells was observed with rabbit ATG but not with horse ATG.¹⁸ Furthermore, a marked difference in gene-expression profile was shown in human cells cultured with



either horse or rabbit ATG.¹⁸ In humans, more prolonged lymphopenia follows rabbit ATG administration, and patterns of viral reactivation have been shown to differ between these two agents.¹⁷

Lot-to-lot variability among ATGs is unlikely to explain the large observed differences in outcomes. First, laboratory testing has not shown marked or consistent dissimilarity in cytotoxicity or antigen-binding specificities among multiple lots of horse and rabbit ATGs^{24,25} nor among commercially available ATGs.²⁶ Second, in our clinical experience over a period of several decades, the



response rates with horse ATG in sequential protocols among patients with previously untreated aplastic anemia have been nearly identical, at an average of 62% (including the current study).¹⁰⁻¹² Response rates with rabbit ATG among patients

with refractory severe aplastic anemia have also appeared to be stable in separate studies conducted over a period of 10 years at our institution, at about 33%.^{16,27} Third, because the preparation of rabbit ATG involves many animals, less variability would

Figure 3 (facing page). Mean (\pm SE) Depletion of Lymphocytes after ATG Administration.

The initial decrease in the absolute lymphocyte count was similar in the horse-ATG and rabbit-ATG groups, but lymphocyte counts remained lower longer after the use of rabbit ATG (Panel A). T cells (CD3+CD45+) decreased rapidly in both groups, with reconstitution in subsequent weeks (Panel B). There was a large difference in the kinetics of CD4+ T-cell depletion between the two groups, with a much lower frequency and lower absolute numbers after the use of rabbit ATG (Panels C and D). The frequency of regulatory T cells (Tregs; defined as CD4+CD25+CD127- for this analysis) was higher after the use of rabbit ATG, but absolute numbers were markedly lower because of more potent depletion of CD4+ T cells, as compared with depletion after the use of horse ATG (Panels E and F). The difference in depletion kinetics of CD8+ T cells was less striking between the two groups, as compared with the difference in CD4+ T cells (Panels G and H). Panel A shows data for all 120 patients. Panels B through H show data for 14 patients (7 from each group). Asterisks denote significant differences between the groups ($P < 0.05$ on the basis of paired t-tests). For details on flow cytometric analysis, see the Methods section in the Supplementary Appendix.

be expected in this formulation. Fourth, the kinetics of lymphocyte depletion with either agent were consistent among the patients. Finally, secular trends in the response observed in the current study remained steady, and there were no significant differences in response rates among patients treated with different lots of ATG (data not shown).

Other, more plausible explanations probably account for our results. Horse and rabbit ATGs led to a similar depletion of CD8+ cytotoxic T cells, but there was a more profound depletion of CD4+ T cells after the use of rabbit ATG (Fig. 3). One possible inference is that the depletion of CD8+ T cells is linked to the success of treatment with ATG (horse or rabbit), as expected from the pathophysiology of aplastic anemia, but that the loss of CD4+ T cells after the use of rabbit ATG may

be detrimental. The CD4+ cell compartment is phenotypically and functionally heterogeneous. Contained within the large CD4+ cell population are regulatory T cells, which modulate immune responses. In the current study, the frequency of regulatory T cells was higher after the use of rabbit ATG than after the use of horse ATG (as predicted from tissue-culture experiments),^{18,19} but this effect was negated by the more potent depletion of CD4+ T cells (Fig. 3E and 3F). CD4+ cells have other positive effects on hematopoiesis, and they may be important for hematologic recovery as well as for the promotion of tolerance in severe aplastic anemia (as after stem-cell transplantation).²⁸ In addition, horse serum might contribute to the recovery of hematopoiesis by stimulatory effects in the bone marrow.^{29,30} More prolonged lymphopenia after the use of rabbit ATG might impair marrow recovery, because stimulatory cytokines derived from T cells are depleted.³¹

It is unclear whether further intensification of immunosuppression will yield superior outcomes among patients with severe aplastic anemia.³² The addition of mycophenolate mofetil¹⁰ or sirolimus¹¹ to horse ATG plus cyclosporine has not achieved this goal, and the use of more potent lymphocytotoxic agents (rabbit ATG and alemtuzumab²⁷) in place of horse ATG has had inferior results. Although horse ATG is not available in many countries outside the United States, this agent combined with cyclosporine appears to be the most effective first-line immunosuppressive regimen for severe aplastic anemia.

Supported by the Intramural Research Program of the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank the Hematology Branch attending physicians (A. John Barrett, Cynthia Dunbar, Richard Childs, Adrian Wiestner, Georg Aue, John Tisdale, and Matthew Hsieh, among others) for their attentive care of the patients and Drs. J. Philip McCoy, Jr., and Xingming Feng for help in the discussion of the flow cytometric data.

REFERENCES

- Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 2006;108:2509-19.
- Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Bone marrow graft in man after conditioning by antilymphocytic serum. *Br Med J* 1970;2:131-6.
- Speck B, Gratwohl A, Nissen C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with antilymphocyte globulin or bone-marrow transplantation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:860-3.
- Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2007;92:11-8.
- Frickhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H, et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. *N Engl J Med* 1991;324:1297-304.
- Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood* 1995;85:3058-65.
- Bacigalupo A, Bruno B, Saracco P, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporine, prednisolone, and granulocyte colony-stimulating factor for severe aplastic anemia: an update of the GITMO/EBMT study on 100 patients. *Blood* 2000;95:1951-4.
- Kojima S, Hibi S, Kosaka Y, et al. Immunosuppressive therapy using antithymo-

- cyte globulin, cyclosporine, and danazol with or without human granulocyte colony-stimulating factor in children with acquired aplastic anemia. *Blood* 2000;96:2049-54.
9. Führer M, Burdach S, Ebell W, et al. Relapse and clonal disease in children with aplastic anemia (AA) after immunosuppressive therapy (IST): the SAA 94 experience. *Klin Padiatr* 1998;210:173-9.
 10. Scheinberg P, Nunez O, Wu C, Young NS. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. *Br J Haematol* 2006;133:606-11.
 11. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Eoss C, Sloan EM, Young NS. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. *Haematologica* 2009;94:348-54.
 12. Rosenfeld S, Follmann D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA* 2003;289:1130-5.
 13. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:1011-8. [Erratum, *Transplantation* 1999;67:1386.]
 14. Gaber AO, First MR, Tesi RJ, et al. Results of the double-blind, randomized, multicenter, phase III clinical trial of Thymoglobulin versus Atgam in the treatment of acute graft rejection episodes after renal transplantation. *Transplantation* 1998;66:29-37.
 15. Di Eona E, Rodeghiero F, Bruno E, et al. Rabbit antithymocyte globulin (r-ATG) plus cyclosporine and granulocyte colony stimulating factor is an effective treatment for aplastic anaemia patients unresponsive to a first course of intensive immunosuppressive therapy. *Er J Haematol* 1999;107:330-4.
 16. Scheinberg P, Nunez O, Young NS. Retreatment with rabbit anti-thymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2006;133:622-7.
 17. Scheinberg P, Fischer SH, Li L, et al. Distinct EEV and CMV reactivation patterns following antibody-based immunosuppressive regimens in patients with severe aplastic anemia. *Blood* 2007;109:3219-24.
 18. Feng X, Kajigaya S, Solomou EE, et al. Rabbit ATG but not horse ATG promotes expansion of functional CD4+CD25^{high}FOXP3+ regulatory T cells in vitro. *Blood* 2008;111:3675-83.
 19. Lopez M, Clarkson MR, Albin M, Sayegh MH, Najafian N. A novel mechanism of action for anti-thymocyte globulin: induction of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2844-53.
 20. Eanham AH. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FOXP3(+) regulatory T cells. *Trends Immunol* 2006;27:541-4.
 21. Garg R, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase II study of rabbit anti-thymocyte globulin, cyclosporine and granulocyte colony-stimulating factor in patients with aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 2009;23:1297-302.
 22. Atta EH, Dias DD, Marra VL, de Azevedo AM. Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. *Ann Hematol* 2010;89:851-9.
 23. Vallejo C, Montesinos P, Rosell A, et al. Comparison between lymphoglobuline and thymoglobuline-based immunosuppressive therapy as first-line treatment for patients with aplastic anemia. *Blood* 2009;114(22):3194. abstract.
 24. Raefsky EL, Gascon P, Gratwohl A, Speck B, Young NS. Biological and immunological characterization of ATG and ALG. *Blood* 1986;68:712-9.
 25. LaCorcia G, Swistak M, Lawendowski C, et al. Polyclonal rabbit antithymocyte globulin exhibits consistent immunosuppressive capabilities beyond cell depletion. *Transplantation* 2009;87:966-74.
 26. Ayuk F, Maywald N, Hannemann S, Larsen U, Zander A, Kroger N. Comparison of the cytotoxicity of 4 preparations of anti-T-cell globulins in various hematological malignancies. *Anticancer Res* 2009;29:1355-60.
 27. Scheinberg P, Wu CO, Scheinberg P, Nunez O, Sloan EM, Young NS. Alemtuzumab (Campath) monotherapy for severe aplastic anemia. *Blood* 2010;116(21):1167. abstract.
 28. Hanash AM, Levy RB. Donor CD4+CD25+ T cells promote engraftment and tolerance following MHC-mismatched hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2005;105:1828-36.
 29. Kawano Y, Nissen C, Gratwohl A, Würsch A, Speck B. Cytotoxic and stimulatory effects of antilymphocyte globulin (ALG) on hematopoiesis. *Blut* 1990;60:297-300.
 30. Barbano GC, Schenone A, Roncella S, et al. Anti-lymphocyte globulin stimulates normal human T cells to proliferate and to release lymphokines in vitro: a study at the clonal level. *Blood* 1988;72:956-63.
 31. Naparstek E, Delukina M, Or R, et al. Engraftment of marrow allografts treated with Campath-1 monoclonal antibodies. *Exp Hematol* 1999;27:1210-8.
 32. Passweg JR, Tichelli A. Immunosuppressive treatment for aplastic anemia: are we hitting the ceiling? *Haematologica* 2009;94:310-2.

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.

CLINICAL PROBLEM-SOLVING SERIES

The *Journal* welcomes submissions of manuscripts for the Clinical Problem-Solving series. This regular feature considers the step-by-step process of clinical decision making. For more information, please see authors.NEJM.org.