

Public Assessment Report
ATGAM

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: ATGAM
Bentuk sediaan	: Larutan konsentrat untuk infus
Zat aktif	: Tiap ampul mengandung: - Equine anti-thymocyte immunoglobulin 50 mg/mL
Kemasan	: Dus, 5 ampul @ 5 mL
Pendaftar	: PT Pfizer Indonesia
Produsen	: Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, United States of America (anak perusahaan yang sepenuhnya dimiliki oleh Pfizer Inc)
Kategori Registrasi	: Registrasi Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan	: <i>Atgam is indicated for use in adults and in children aged 2 years and older for the treatment of acquired moderate to severe aplastic anaemia of known or suspected immunologic aetiology as part of standard immunosuppressive therapy in patients who are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or for whom a suitable HSC donor is not available.</i>
Posologi yang diajukan	: <i>Only physicians experienced in immunosuppressive therapy should use ATGAM. Facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive inpatient medical resources should be used.</i>

Posology
Adult patients and children aged 2 years and older
*Dosage recommendations are based on body weight (bw).
The recommended total dose of ATGAM is 160 mg/kg bw, administered as part of standard immunosuppressive therapy, as follows:*

- 16 mg/kg bw/day over 10 days or
- 20 mg/kg bw/day over 8 days or
- 40 mg/kg bw/day over 4 days

The recommended infusion duration for the 40 mg/kg dose regimen is 12 to 18 hours. Do not infuse a dose of ATGAM in less than 4 hours.

Monitoring and management of adverse events
Patients should be carefully monitored during and after treatment for adverse events. Recommendations for monitoring and management of adverse events are included in Table 1. Treatment of the adverse events should be instituted in accordance with local guidelines.

Table 1. Recommendations for Monitoring and Management of Adverse Events	
Adverse Event	Recommendations for Monitoring and Management
Anaphylaxis, including respiratory distress	To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing of potential recipients before commencing treatment is strongly recommended, especially if the patient is atopic. Patients should be carefully monitored for anaphylaxis, including respiratory distress, and treatment should be discontinued if anaphylaxis occurs (see section 4.4)
Cytokine Release Syndrome (CRS)	If CRS occurs, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).
Thrombocytopenia and neutropenia	If there is evidence of severe and unremitting thrombocytopenia or neutropenia, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).

Special populations

Renal and hepatic impairment

Specific clinical studies have not been performed to assess the effect of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics of ATGAM.

Paediatric population

Currently available data in children less than 18 years of age are described in section 4.8 and 5.1.

Elderly population (≥65 years of age)

Clinical experience in elderly patients has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Therefore, no dose adjustment is recommended for elderly patients.

Method of administration

Following dilution, ATGAM is intended for intravenous use and administration via a high-flow central vein is preferred.

Monitor the patient continuously throughout the infusion for possible allergic reactions (see sections 4.4 and 4.8). Always keep appropriate resuscitation equipment at the patient's bedside while ATGAM is being administered.

Diluted ATGAM should be at room temperature before infusion (see section 6.6). ATGAM is appropriately administered into a vascular shunt, arterial venous fistula, or a high-flow central vein, using an in-line filter (not supplied) 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 insoluble material that may have developed in the concentrate. The use of high-flow veins will minimize the occurrence of phlebitis and thrombosis.

Infusion volumes of 250 mL to 500 mL may be used. The infusion volume of the diluted solution should take into consideration factors such as patient's hemodynamic status, age, and weight. Following administration, it is recommended to flush the intravenous line.

Treatment of aplastic anemia - concomitant immunosuppressive therapy and premedication

ATGAM is most commonly administered with ciclosporin.

It is recommended to administer pre-medication with corticosteroids and antihistamines prior to infusion of ATGAM in accordance with local treatment guidelines. Anti-pyretics may also increase the tolerability of ATGAM infusion (see section 4.4).

PENGANTAR

Atgam adalah produk biologi baru yang berisi Equine anti-thymocyte immunoglobulin 50 mg/ml. Atgam adalah horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin atau eATG atau hATG, yaitu IgG monomerik yang steril, terkonsentrasi dan terpurifikasi, dari serum hiperimun kuda yang diimunisasi dengan limfosit timus manusia. Atgam terdiri dari beberapa antibodi yang mengikat berbagai protein di permukaan limfosit, yang mengakibatkan aktivasi parsial dan induksi anergi limfosit T. Selain itu, Atgam berikatan dengan granulosit, trombosit, dan secara langsung menstimulasi pertumbuhan hematopoietic stem cell di sumsum tulang, dan melepas hematopoietic growth factor (seperti IL-3 dan granulocyte/macrophage CSF).

ASPEK MUTU

Atgam terdaftar dengan bentuk sediaan Larutan Konsentrat Untuk Infus. Zat tambahan yang digunakan adalah Glycine, Sodium Hydroxide, Hydrochloric Acid dan Water For Injection. Atgam dikemas dalam ampul dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 5 ampul @ 5 mL. Obat ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C).

Zat aktif

Atgam adalah produk biologi baru yang berisi zat aktif Equine anti-thymocyte immunoglobulin 50 mg/ml yang diproduksi oleh Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, United States Of America. Dokumen terkait proses produksi yang diserahkan telah komprehensif dan terperinci. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Obat Jadi

Atgam diproduksi dan dikemas oleh Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, United States Of America. Proses produksi dari Formulasi sampai dengan Pengemasan serta *Quality control* dilakukan di fasilitas Pharmacia & Upjohn Company LLC, Kalamazoo, United States Of America. Proses produksi secara umum terdiri atas *ATG Lyophilized Fractions, Bulk Solution, Sterile Filtration, Sterile Bulk Solution Stored, Add Additional Glycine USP, NaOH and/or HCl Solution, Water For Injection USP to Part 1 Bulk Solution, Sterile Filtration ATGAM, Fill into Sterile Ampoules dan Packaging*. Uraian proses produksi diserahkan dengan rincian dan memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan, mencakup proses formulasi, fill finish dan validasi media fill. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi dipilih dengan mempertimbangkan antara lain hasil uji bets yang digunakan dalam uji klinik, data stabilitas jangka panjang, variabilitas proses produksi maupun metode analisis dan data pengembangan proses yang relevant. Data stabilitas Produk jadi AtgaM mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 2°C - 8°C.

Kesimpulan

Berdasarkan data mutu Atgam yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

ASPEK KHASIAT KEAMANAN

STUDI NON KLINIK

Diserahkan 14 studi non-klinik, terdiri dari: 1 studi farmakokinetik, 13 studi toksikologi (3 studi toksisitas berulang, 3 studi geno toksisitas, 5 studi toksisitas reproduktif dan perkembangan, 2 studi toksisitas lain), dan 2 rangkuman studi farmakologi keamanan, dengan ringkasan hasil sebagai berikut.

1. Pada studi farmakokinetik pada cynomolgus monkey dengan pemberian Atgam intravena dosis 10 dan 40 mg/kg, nampak adanya proporsionalitas dosis dengan AUC dan kadar Atgam pada 1 jam sesudah pemberian. Sekresi pada ASI sangat rendah atau tidak ada.
2. Studi toksikologi pada cynomolgus monkey menunjukkan bahwa pemberian Atgam intravena sekali sehari dosis 20, 40, 80 mg/kg/hari selama 14 hari menunjukkan adanya steady state kadar IgG kuda pada hari 5 dan penurunan kadar pada hari 14. Terdapat proporsionalitas dosis 1 jam sesudah dosis pertama.
3. Dosis lebih besar menghasilkan lebih sedikit anti-horse antibody dibanding dosis lebih kecil. Terapi dengan dosis lebih tinggi memberikan toleransi parsial pada monkey. Dose-limiting toxicity-nya adalah anemia regeneratif yang tergantung dosis (namun jarang terjadi pada manusia). NOAEL-nya adalah 20 mg/kg/hari.
4. Studi toksikologi pada rhesus monkey menunjukkan bahwa pemberian Atgam intravena sekali sehari dosis 100, 200, 400 mg/kg/hari menunjukkan adanya penurunan trombosit, limfosit, dan *red cell mass*, serta berat timus, tapi terdapat peningkatan neutrofil absolut 24 jam sesudah pemberian pertama. Juga terdapat pembesaran limpa.
5. Studi genotoksitas menunjukkan bahwa Atgam tidak menginduksi perubahan kromosom struktural, tidak menyebabkan poliploidi, dan tidak mutagenik.
6. Studi fertilitas pada cynomolgus monkey jantan menunjukkan NOAEL-nya adalah 20 mg/kg/hari untuk kondisi umum dan 40 mg/kg/hari untuk perilaku kopulasi dan fertilitas jantan.
7. Studi fertilitas pada cynomolgus monkey betina menunjukkan NOAEL-nya adalah 10 mg/kg/hari untuk kondisi umum dan 40 mg/kg/hari untuk fertilitas betina dan perkembangan embrio dini.
8. Studi pada tikus hamil menunjukkan NOAEL untuk toksisitas umum dan reproduktif ibu adalah 100 mg/kg/hari, sedangkan NOAEL untuk perkembangan janin adalah 50 mg/kg/hari.
9. Studi pada *cynomolgus monkey* hamil menunjukkan NOAEL-nya 10 mg/kg/hari untuk kondisi umum dan mempertahankan kehamilan pada monyet betina dan perkembangan embrionik dan janin. Terapi dosis 20 mg/kg/hari dianggap fetotoksik dan letal bagi embrio, tapi tidak teratogenik.
10. Anemia pada monkey tidak dianggap refleksi keamanan Atgam pada manusia.

11. Atgam mengakibatkan penurunan massa eritrosit dengan kompensasi peningkatan hitung retikulosit dan limfopenia. Saat terminasi, massa eritrosit, hitung retikulosit dan limfosit kembali ke hitung sel sebelum pemberian terapi.
12. Atgam tidak memberikan efek toksik yang relevan secara biologis pada fungsi ginjal atau hati.
13. Atgam berikatan lebih baik pada leukosit manusia dibandingkan dengan leukosit hewan primata.

STUDI KLINIK

Untuk mendukung registrasi Atgam, diserahkan 3 studi farmakokinetik klinik (studi TR 7244-78-7244-057, TR 7244-79-7244-035, dan ATG-AA-1) dan 5 studi klinik pivotal, yaitu studi 3-197 (TR 7244-82-7244-056), studi 5000 (TR 9154-86-004), studi 3-198 (TR 7244-82-7244-060), NIH 03-H-0193, NIH 06-H-0034.

Studi Farmakokinetik Klinik

1. Studi TR 7244-78-7244-057 merupakan studi farmakokinetik klinik untuk menilai sirkulasi IgG kuda, yaitu limfosit Pembentuk E-Rosette dan antibodi terhadap IgG kuda setelah pemberian Atgam secara iv.
2. Studi TR 7244-79-7244-035 merupakan studi farmakokinetik klinik untuk menilai IgG kuda, IgG anti-kuda, dan kompleks imun yang bersirkulasi dalam plasma setelah pemberian Atgam secara iv.
3. Studi ATG-AA-1 merupakan studi farmakokinetik klinik untuk menentukan konsentrasi serum IgG kuda pada pasien anemia aplastik di Jepang setelah pemberian Atgam secara iv.

Studi Pivotal

1. Studi 3-197 (TR 7244-82-7244-056) merupakan studi klinik dengan desain *prospective, controlled, randomized, open-label trial* dengan tujuan untuk menentukan efikasi Atgam saat digunakan sebagai obat tunggal dalam mengembalikan hematopoiesis pada pasien dengan anemia aplastik moderat atau berat.
2. Studi 5000 (TR 9154-86-004) merupakan studi klinik dengan desain *randomized, double-blind, placebo-controlled trial* yang bertujuan untuk menentukan apakah androgen memberikan manfaat tambahan pada efikasi Atgam dalam memberikan *favourable hematologic response rate* pada pasien dengan anemia aplastik moderat sampai berat.
3. Studi 3-198 (TR 7244-82-7244-060) merupakan *controlled trial* yang bertujuan untuk membandingkan keamanan dan efikasi terapi imunosupresif Atgam dengan keamanan dan efikasi kombinasi Atgam dan infus *mismatched (one locus haploidentical) bone marrow*.
4. Studi NIH 03-H-0193 merupakan studi klinik dengan desain *prospective, open-label, two-arm randomized design* yang bertujuan untuk menentukan keefektifan sirolimus pada pasien dengan anemia aplastik berat dan peran *tapering* siklosporin dalam mencegah relaps pada pasien yang diterapi dengan Atgam dan siklosporin.
5. Studi NIH 06-H-0034 merupakan studi klinik dengan desain *open label, randomized trial* yang bertujuan untuk membandingkan horse ATG (Atgam) dengan rabbit ATG pada pasien dengan anemia aplastik berat yang belum mendapatkan terapi sebelumnya.

Ringkasan hasil evaluasi terhadap studi klinik di atas adalah sebagai berikut.

1. Pada studi multisenter (TR 7244-79-7244-035), setelah pemberian ATGAM 10 hingga 15 mg/kg/hari kepada 27 pasien transplantasi ginjal, kadar IgG rerata $\pm$ SD maksimum plasma bebas kuda (HoI) adalah 727 ± 310 μ g/mL. Waktu paruh eliminasi IgG bebas kuda berkisar antara 1,5 hingga 13 hari, dengan rerata $\pm$ SD $5,7 \pm 3,0$ hari. Berdasarkan studi farmakokinetik klinik yang dilakukan pada 6 pasien dewasa dengan anemia aplastik berat atau moderat di Jepang (studi ATG-AA-1), pemberian Atgam dengan dosis 10 dan 20 mg/kg/hari selama 8 hari menunjukkan proporsionalitas dosis, kadar IgG mencapai plato pada hari ke-7 dan waktu paruh 1,3-6 hari dengan rerata sekitar 3 hari.
2. Studi klinik menggunakan dosis Atgam 20 mg/kg/hari selama 8 hari:
 - a. Studi 3-197 dilakukan pada pasien anemia aplastik moderat sampai berat usia 3-65 tahun (n=32) yang tidak mempunyai bukti *hematologic recovery* spontan dan bukan kandidat untuk transplantasi sumsum tulang. Studi ini dilakukan dengan desain *Randomized Controlled Trial* (RCT), membandingkan Atgam 20 mg/kg/hari infus intravena selama 8 hari vs Plasebo infus intravena selama 8 hari. Pasien pada kelompok plasebo yang menunjukkan “no response” pada bulan ke-3 dapat dipindahkan ke kelompok Atgam. Hasil studi menunjukkan:
 - i. Perbaikan respon terapi terjadi lebih banyak pada kelompok Atgam (52,4% vs 0%, $p < 0,01$).
 - ii. Pada pasien dengan etiologi idiopatik, perbedaan kedua kelompok ini tetap bermakna secara statistik ($p < 0,01$), yaitu sebanyak 53,8% vs 0% mengalami perbaikan.

- iii. *1-year survival rate* untuk kelompok kombinasi pasien kelompok asli Atgam dan kelompok yang switch dari kontrol ke Atgam sesudah 3 bulan, kelompok pasien dengan penyakit idiopatik, dan kelompok pasien yang penyakitnya tidak lebih dari 3 bulan saat memulai Atgam adalah 62%, 69%, dan 74%.
 - b. Studi 5000 dilakukan pada pasien anemia aplastik moderat atau berat usia 3-76 tahun (n=59) dengan desain RCT, membandingkan Atgam 20 mg/kg/hari infus intravena selama 8 hari + androgen (fluoxymesterone 20-25 mg/m²/hari selama 6 bulan vs Atgam 20 mg/kg/hari infus intravena selama 8 hari + Plasebo selama 6 bulan. Hasil studi menunjukkan:
 - i. Tidak ada perbedaan bermakna dalam hal respon terapi (*total response*) antara kelompok Atgam + androgen vs Atgam + plasebo (42% vs 44%, $p < 0,05$). Hasil yang sama ditunjukkan juga pada subgrup pasien anemia aplastik berat saja atau moderat saja.
 - ii. *Two-year survival* sebesar 55% vs 50% pada subgrup pasien anemia aplasia berat dan 63% vs 100% pada subgrup pasien anemia aplasia moderat.
3. Studi klinik menggunakan Atgam dosis 16 mg/kg/hari selama 10 hari (studi 3-198)
 - a. Merupakan studi non-RCT dilakukan pada pasien anemia aplastik berat usia 1,8-69 tahun (n=54) yang bukan merupakan kandidat untuk transplantasi sumsum tulang, Studi membandingkan Atgam 16 mg/kg/hari selama 10 hari + infus *mismatched bone marrow* + oxymetholone 3 mg/kg/hari selama minimal 6 bulan vs Atgam 16 mg/kg/hari selama 10 hari + oxymetholone 3 mg/kg/hari selama minimal 6 bulan.
 - b. Hasil studi menunjukkan:
 - i. Tidak nampak perbedaan besar antara grup 1 dan grup 2 untuk *Complete response* (21,7% vs 22,2%) dan *Moderate response* (17,4% vs 16,7%). Untuk pasien dengan etiologi idiopatik, *Complete response* 22,2% vs 20,0%; *Moderate response* 22,2% vs 13,3%; dan *Minimal response* 16,7% vs 6,7%.
 - ii. *1-year survival rate* adalah 83% untuk grup 1 dan 59% untuk Grup 2 ($p = 0,14$). *Overall 1-year survival rate* adalah 73%. Untuk pasien dengan etiologi idiopatik, *1-year survival rate* 89% vs 59% (*overall* 76%), sedangkan untuk pasien dengan penyakit berdurasi <3 bulan, *1-year survival rate* 89% vs 60% (*overall* 78%).
4. Studi klinik menggunakan Atgam dosis 40 mg/kg/hari selama 4 hari
 - a. Studi NIH 03-H-0193 dilakukan pada pasien anemia aplastik berat usia > 2 tahun (n=77), dengan disain open label randomized trial, membandingkan Atgam 40 mg/kg/hari selama 4 hari + Siklosporin vs Atgam 40 mg/kg/hari selama 4 hari + Siklosporin + Sirolimus. Hasil studi menunjukkan:
 - i. Respon keseluruhan pada kelompok Atgam + siklosporin vs Atgam + siklosporin + sirolimus adalah 57% vs 37% pada 3 bulan dan 62% vs 51% pada 6 bulan, dengan lebih banyak *Complete response* pada kelompok Atgam + siklosporin.
 - ii. Insidensi relaps kumulatif pada 3 tahun adalah 27% untuk keseluruhan pasien, tanpa ada perbedaan nyata antara kedua kelompok (25% vs 28%, $p = 0,77$).
 - iii. Sebanyak 7 pasien menunjukkan evolusi klonal (4 vs 3 orang).
 - iv. *3-year survival rate* 90% vs 97%.
 - b. Studi NIH 06-H-0034 dilakukan pada pasien anemia aplastik berat usia > 2 tahun yang treatment-naive terhadap ATG (n=120), dengan desain open label randomized trial, membandingkan Atgam 40 mg/kg/hari selama 4 hari + Siklosporin vs Rabbit ATG 3,5 mg/kg/hari selama 5 hari + Siklosporin vs Alemtuzumab. Hasil studi menunjukkan:
 - i. Respon saat 6 bulan adalah 68% pada Atgam dan 37% pada rabbit ATG ($p < 0,001$), sedangkan pada 3 bulan 62% vs 33% ($p = 0,002$).
 - ii. Insidensi relaps kumulatif pada 3 tahun adalah 28% vs 11% ($p = 0,35$).
 - iii. Insidensi kumulatif evolusi klonal pada 3 tahun sebesar 21% vs 14% ($p = 0,69$).
 - iv. *Overall Survival (OS)* pada 3 tahun adalah 96% vs 76% ($p = 0,04$) ketika data di-censor pada saat transplantasi *stem cell*. Bila data tidak di-censor saat itu, maka OS-nya 94% (88-100) vs 70% (56-86) ($p = 0,008$).
5. Keamanan

Secara umum, berdasarkan data uji klinik, pasien yang menerima Atgam mengalami lebih banyak efek samping daripada kelompok kontrol, termasuk demam, menggigil, artralgia, ruam, gangguan pencernaan, infeksi, anafilaksis sistemik, penyakit serum, kelainan tes fungsi hati dan ginjal, sindrom pelepasan sitokin (CRS), eksaserbasi trombositopenia dan neutropenia.
6. Tidak ada studi yang membandingkan secara langsung efikasi dan keamanan Atgam dosis 20 mg/kg/hari 8 hari vs 16 mg/kg/hari 10 hari vs 40 mg/kg/hari 4 hari. Terdapat studi-studi farmakokinetik

preklinik dan klinik yang menunjukkan proporsionalitas dosis.

7. Terdapat *unmet clinical need* di Indonesia untuk anemia aplastik moderat dan berat, dimana terapi lini pertama untuk anemia aplastik berat untuk pasien berusia > 40 tahun, dan untuk pasien berusia < 40 tahun yang tidak bisa mendapatkan *HLA-identical sibling donor* untuk HSCT adalah ATG + siklosporin ± eltrombopag.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Atgam adalah produk biologi baru yang berisi Equine anti-thymocyte immunoglobulin 50 mg/ml. Equine anti-thymocyte immunoglobulin merupakan horse anti-human T lymphocyte immunoglobulin atau eATG atau hATG, yaitu IgG monomerik yang steril, terkonsentrasi dan terpurifikasi, dari serum hiperimun kuda yang diimunisasi dengan limfosit timus manusia. Atgam terdiri dari beberapa antibodi yang mengikat berbagai protein di permukaan limfosit, yang mengakibatkan aktivasi parsial dan induksi anergi limfosit T. Selain itu, Atgam berikatan dengan granulosit, trombosit, dan secara langsung menstimulasi pertumbuhan hematopoietic stem cell di sumsum tulang, dan melepas hematopoietic growth factor (seperti IL-3 dan granulocyte/macrophage CSF).

Atgam terdaftar dengan bentuk sediaan Larutan Konsentrat Untuk Infus. Zat tambahan yang digunakan adalah Glycine, Sodium Hydroxide, Hydrochloric Acid dan Water For Injection. Atgam dikemas dalam ampul dengan 1 besar kemasan, yaitu Dus, 5 ampul @ 5 mL. Obat ini harus disimpan pada suhu dingin (2-8°C) dan stabil selama 36 bulan.

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Atgam telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk obat yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan shelf-life.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi klinik, Atgam memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- Aspek yang menguntungkan:
 - i. Pemberian Atgam 20 mg/kg/hari selama 8 hari pada pasien anemia aplastik moderat sampai berat usia 3-65 tahun memberikan perbaikan respon terapi lebih banyak dari plasebo (524% vs 0%, $p < 0,01$) dengan 1-year survival rate berkisar antara 62 - 74%.
 - ii. Pemberian atgam 20 mg/kg/hari selama 8 hari + androgen (fluoxymesterone 20-25 mg/m²)/hari selama 6 bulan vs Atgam 20 mg/kg/hari infus intravena selama 8 hari + Plasebo selama 6 bulan menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada respon terapi untuk kedua kelompok (42% vs 44%, $p \leq 0,9$).
 - iii. Pemberian Atgam 16 mg/kg/hari selama 10 hari + infus mismatched bone marrow + oxymetholone 3 mg/kg/hari selama minimal 6 bulan vs Atgam 16 mg/kg/hari selama 10 hari + oxymetholone 3 mg/kg/hari selama minimal 6 bulan menunjukkan Tidak nampak perbedaan besar antara eATG + OXY + Bone marrow infusion dan eATG + OXY untuk Complete response (21,7% vs 22,2%) dan Moderate response (17,45 vs 16,7%) dengan 1-year survival rate adalah 83% untuk eATG + OXY + Bone marrow infusion dan 59% untuk eATG + OXY.
 - iv. Pemberian Atgam Atgam 40 mg/kg/hari selama 4 hari + Siklosporin vs Atgam 40 mg/kg/hari selama 4 hari + Siklosporin + Sirolimus menunjukkan Complete response yang lebih banyak pada kelompok Atgam + siklosporin (57% vs 37% pada 3 bulan dan 62% vs 51% pada 6 bulan).
 - v. Pemberian Atgam 40 mg/kg/hari selama 4 hari + Siklosporin vs Rabbit ATG 3,5 mg/kg/hari selama 5 hari + Siklosporin vs Alemtuzumab memberikan respon yang lebih baik dari Rabbit ATG (68% vs 37%, $p < 0,001$).
- Aspek yang tidak menguntungkan :

Secara umum, berdasarkan data uji klinik, pasien yang menerima Atgam mengalami lebih banyak efek samping daripada kelompok kontrol, termasuk demam, menggigil, artralgia, ruam, gangguan pencernaan, infeksi, anafilaksis sistemik, penyakit serum, kelainan tes fungsi hati dan ginjal, sindrom pelepasan sitokin (CRS), eksaserbasi trombositopenia dan neutropenia.
- Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - i. Tidak ada studi yang membandingkan efikasi dan keamanan Atgam dosis 20 mg/kg/hari 8 hari vs 16 mg/kg/hari 10 hari vs 40 mg/kg/hari 4 hari.

Kesimpulan Manfaat-Risiko:

Secara keseluruhan obat ini menunjukkan kemanfaatan dalam pengobatan anemia aplastik pada dewasa dan anak 2 tahun ke atas. Risiko efek samping termasuk efek samping serius perlu dikomunikasikan dan dicantumkan dalam Informasi Produk; Pendaftar wajib melakukan pemantauan farmakovigilans dan pelaporan efek samping obat ke Badan POM. Dengan demikian, Atgam dipertimbangkan memiliki manfaat yang lebih

besar dibanding risikonya.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data mutu, khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi ATGAM larutan konsentrat untuk infus **diterima sesuai dengan indikasi dan posologi yang diajukan**, sebagai berikut **(Untuk informasi lengkap agar mengacu pada Informasi Produk/SPC)**:

Indikasi

Atgam is indicated for use in adults and in children aged 2 years and older for the treatment of acquired moderate to severe aplastic anaemia of known or suspected immunologic aetiology as part of standard immunosuppressive therapy in patients who are unsuitable for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or for whom a suitable HSC donor is not available.

Posologi

Only physicians experienced in immunosuppressive therapy should use ATGAM. Facilities equipped and staffed with adequate laboratory and supportive inpatient medical resources should be used.

Posology

Adult patients and children aged 2 years and older

Dosage recommendations are based on body weight (bw).

The recommended total dose of ATGAM is 160 mg/kg bw, administered as part of standard immunosuppressive therapy, as follows:

- 16 mg/kg bw/day over 10 days or
- 20 mg/kg bw/day over 8 days or
- 40 mg/kg bw/day over 4 days

The recommended infusion duration for the 40 mg/kg dose regimen is 12 to 18 hours. Do not infuse a dose of ATGAM in less than 4 hours.

Monitoring and management of adverse events

Patients should be carefully monitored during and after treatment for adverse events. Recommendations for monitoring and management of adverse events are included in Table 1. Treatment of the adverse events should be instituted in accordance with local guidelines.

Table 1. Recommendations for Monitoring and Management of Adverse Events	
Adverse Event	Recommendations for Monitoring and Management
Anaphylaxis, including respiratory distress	To identify those at greatest risk of systemic anaphylaxis, skin testing of potential recipients before commencing treatment is strongly recommended, especially if the patient is atopic. Patients should be carefully monitored for anaphylaxis, including respiratory distress, and treatment should be discontinued if anaphylaxis occurs (see section 4.4)
Cytokine Release Syndrome (CRS)	If CRS occurs, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).
Thrombocytopenia and neutropenia	If there is evidence of severe and unremitting thrombocytopenia or neutropenia, discontinuation of treatment should be considered (see section 4.4).

Special populations

Renal and hepatic impairment

Specific clinical studies have not been performed to assess the effect of renal or hepatic impairment

on the pharmacokinetics of ATGAM.

Paediatric population

Currently available data in children less than 18 years of age are described in section 4.8 and 5.1.

Elderly population (≥65 years of age)

Clinical experience in elderly patients has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. Therefore, no dose adjustment is recommended for elderly patients.

Method of administration

Following dilution, ATGAM is intended for intravenous use and administration via a high-flow central vein is preferred.

Monitor the patient continuously throughout the infusion for possible allergic reactions (see sections 4.4 and 4.8). Always keep appropriate resuscitation equipment at the patient's bedside while ATGAM is being administered.

Diluted ATGAM should be at room temperature before infusion (see section 6.6).

ATGAM is appropriately administered into a vascular shunt, arterial venous fistula, or a high-flow central vein, using an in-line filter (not supplied) 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 insoluble material that may have developed in the concentrate. The use of high-flow veins will minimize the occurrence of phlebitis and thrombosis.

Infusion volumes of 250 mL to 500 mL may be used. The infusion volume of the diluted solution should take into consideration factors such as patient's hemodynamic status, age, and weight. Following administration, it is recommended to flush the intravenous line.

Treatment of aplastic anemia - concomitant immunosuppressive therapy and premedication

ATGAM is most commonly administered with ciclosporin.

It is recommended to administer pre-medication with corticosteroids and antihistamines prior to infusion of ATGAM in accordance with local treatment guidelines. Anti-pyretics may also increase the tolerability of ATGAM infusion (see section 4.4).