

**Direction des Thérapies innovantes, des produits
issus du corps humain et des vaccins**
Equipe produits Vaccins et MDS
Dossier suivi par Camille Guerin
E-mail camille.guerin@ansm.sante.fr

Ministère des affaires sociales et de la santé
Direction générale de la Santé
Sous-direction Politique des pratiques et des produits de
santé
Bureau Bioéthique, éléments et produits du corps humain
Lise Alter
E-mail Lise.ALTER-LECOMPAGNON@sante.gouv.fr

**Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications
des immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV)
en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français**

Le marché français des immunoglobulines s'est vu largement modifié ces derniers mois au vu de l'arrêt de commercialisation d'une immunoglobuline administrée par voie intraveineuse, Sandoglobuline® (effectif depuis la fin de l'année 2012), et de l'arrêt de commercialisation de deux immunoglobulines administrées par voie sous-cutanée, Vivaglobin® (effectif depuis la fin de l'année 2012) et Subcuvia® (effectif depuis octobre 2012).

Pour rappel, à ce jour, six spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) sont commercialisées en France : Kiovig® et Gammagard® (Laboratoires Baxter), Privigen® (Laboratoires CSL Behring), Tégéline® et Clairyg® (Laboratoires LFB-Biomédicaments) et Octagam® (Laboratoires Octapharma France) .

Sur la base des informations recueillies dans le cadre du suivi national des approvisionnements pour le marché français en IgIV (effectué depuis 2003 par l'AFSSAPS/ANSM), réalisé de façon mensuelle, des situations de tensions ponctuelles sur les approvisionnements pour le marché français ont été observées, sans aller toutefois jusqu'à une situation de pénurie.

Néanmoins, par mesure de précaution, il apparaît indispensable de rappeler les usages prioritaires des IgIV, qu'il conviendrait de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne et maîtrisé aux traitements par IgIV.

Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM¹ et hors AMM²

1) Indications prioritaires

• Situations de l'AMM

- Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
- Maladie de Kawasaki
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
- Syndrome de Guillain Barré de l'enfant³

• Situations hors-AMM

- Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés (Projet de Recommandation Temporaire d'Utilisation **en cours**)
- Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (août 2011), avec syndrome hémorragique
- Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole (août 2011)

2) Indications à réserver aux urgences vitales et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques

• Situations de l'AMM

- Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition
- Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
- Neuropathies motrices multifocales³
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques³
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection

• Situations hors-AMM

- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (août 2011⁴)

¹ disponible dans la circulaire DGS/PP/DHOS/E2/AFSSaPS/2008/92 du 14/03/2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines normales et à la gestion des situations de tension

² Situations hors AMM faisant l'objet actuellement d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) et qui seront réévaluées en vue de l'élaboration éventuelle de futures Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU) introduites par la loi n°2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, via l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

³ Attention : toutes les spécialités n'ont pas obtenu d'AMM dans cette indication

⁴ Les dates entre parenthèse correspondent aux dates de réactualisation des PTT

- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (août 2011)
- Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs (août 2011).
- Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) (août 2011)
- Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence dans les formes graves ou sévères mettant en jeu le pronostic vital). (août 2011)
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse (août 2011)
- Myosites à inclusion avec dysphagie grave ((août 2011)
- Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (septembre 2011)
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (septembre 2011)
- Syndrome de Miller-Fisher (août 2011).

3) Indications non prioritaires pouvant attendre la fin d'une pénurie, le cas échéant

- **Situations de l'AMM**

- Rétinochoroïdopathie de Birdshot

- **Situations hors-AMM**

- Pemphigus en 3^{ème} intention après un traitement bien conduit en 1^{ère} intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab (août 2011)
- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL. (septembre 2011)
- Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires (août 2011).
- Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (août 2011), sans syndrome hémorragique
- Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite ou corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements (août 2011).

Il est important de rappeler que les prescriptions pour les situations hors-AMM non listées dans cette hiérarchisation, pour lesquelles l'insuffisance de données ne permet pas de statuer sur le rapport bénéfice/risque, doivent rester exceptionnelles et être justifiées dans le dossier médical du patient.

Par ailleurs, l'ANSM rappelle que certaines situations hors-AMM apparaissent **non acceptables** en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable :

- Neutropénie auto-immune (août 2011)
- Prévention des infections chez le grand prématuré (août 2011)
- Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome (août 2011).
- Echecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides (août 2011).
- SEP secondairement progressive (août 2011)

Il est également important de souligner que deux spécialités d'immunoglobulines humaines sous-cutanées sont disponibles sur le territoire national français : Gammanorm® (laboratoires Octapharma), et Hizentra® (Laboratoires CSL Behring). Pour rappel, les indications reconnues dans l'AMM sont les suivantes :

Traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif (DIP) tel que :

- agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie,*
- déficit immunitaire commun variable,*
- déficit immunitaire combiné sévère,*
- déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.*

Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récurrentes.

En espérant que ces documents puissent vous aider dans votre pratique quotidienne,

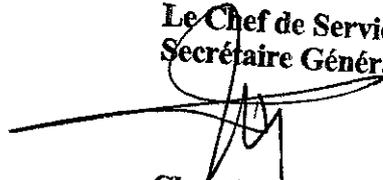
Le Directeur général


Dominique MARANINCHI

Le Directeur général de la Santé

Jean-Yves Grall

**Le Chef de Service
Secrétaire Général**


Christian POIRET