



Ministère des solidarités et de la santé

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

SOUS-DIRECTION DE LA POLITIQUE DES PRODUITS DE SANTE ET DE LA QUALITE
DES PRATIQUES ET DES SOINS
BUREAU DU MEDICAMENT
Tél. : 01 40 56 46 80
patrick cayer-barrioz@sante.gouv.fr

DIRECTION GENERALE DE L'OFFRE DE SOINS

SOUS-DIRECTION PILOTAGE DE LA PERFORMANCE
DES ACTEURS DE L'OFFRE DE SOINS
BUREAU QUALITE ET SECURITE DES SOINS (PF2)
Agnes LAFOREST-BRUNEAUX
Tél. : 01 40 56 69.86
agnes.laforest-bruneaux@sante.gouv.fr

La ministre des solidarités et de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux
des agences régionales de santé (pour
diffusion)

Mesdames et Messieurs les directeurs des
établissements de santé

NOTE D'INFORMATION N° DGS/PP2/DGOS/PF2/2018/134 du 31 mai 2018 relative à l'actualisation de la hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes

Date d'application : Immédiate

NOR : SSAP1814672N

Classement thématique : Santé publique

Inscrit pour information à l'ordre du jour du CNP du 8 juin 2018 – N ° 53

Catégorie : Mesures d'organisation des services retenues par le ministre pour la mise en œuvre des dispositions dont il s'agit.

Résumé : *Etat régulier des quantités nationales disponibles en immunoglobulines humaines normales (intraveineuses et sous-cutanées IgIV et IgSC) – Disponibilité des IgIV/IgSC – Hiérarchisation des prescriptions en fonction des indications des immunoglobulines humaines normales en situation de tension.*

Mots-clés : *recueil régulier des données d'approvisionnement – disponibilité des IgIV/IgSC – hiérarchisation des prescriptions des IgIV/IgSC.*

Textes de référence :

- Arrêté du 25 novembre 2017 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares
- Circulaire n°DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008/92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines

Annexe : *Tableau récapitulatif de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes*

Diffusion : établissements de santé, professionnels de santé,

Contexte

Les immunoglobulines humaines (Ig) sont des médicaments très largement utilisés et les récentes données de consommation indiquent une forte augmentation de leur utilisation expliquée en partie par des changements de pratiques de prescription liées à l'octroi d'extensions d'indications pour les spécialités concernées, à l'émergence de nouvelles populations éligibles aux traitements ainsi qu'au développement de pratiques de prescription hors autorisation de mise sur le marché (AMM).

En effet, bien que les AMM des Ig bénéficient d'indications limitées, la pratique médicale a élargi progressivement leur utilisation à plus d'une centaine de situations thérapeutiques, notamment en neurologie, en hématologie, en immunologie, en dermatologie et en rhumatologie.

Parallèlement, les très fortes et régulières difficultés d'approvisionnement que connaissent les médicaments dérivés du sang (MDS) produits par le LFB constituent un élément supplémentaire de préoccupation.

Compte-tenu de leur caractère indispensable et de la récurrence des situations de tensions d'approvisionnements, l'utilisation des Ig est d'ores et déjà encadrée par la circulaire N°DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008/92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines normales et à la gestion des situations de tensions.

La situation préoccupante des approvisionnements, y compris au niveau mondial, dans un contexte de consommation croissante des Ig, exige **un encadrement renforcé de leurs conditions d'utilisation et une profonde modification des habitudes de prescription afin de recentrer le recours aux Ig sur des priorités clairement identifiées.**

Mise à jour de la hiérarchisation et précision des restrictions d'utilisation des Ig

Le contexte de tension qui vient d'être évoqué a conduit l'ANSM à mettre à jour la hiérarchisation des indications des Ig au regard des nouvelles données disponibles et à préciser des critères permettant de recentrer leur utilisation sur des priorités de santé publique.

Ainsi, le tableau de hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes actualisé, a été établi le 4 avril 2018 par le Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) "Immunoglobulines humaines polyvalentes" mis en place par l'ANSM. Ce tableau, précise :

- Les critères cliniques et/ou biologiques justifiant un traitement par Ig ;
- La posologie minimale efficace et/ou le cas échéant les référentiels disponibles (recommandations du réseau des centres de référence, PNDS...);
- La nécessité d'une validation préalable de la prescription par un avis spécialisé ou un réseau de référence maladie rare (CRMR, FSMR) (cf. PJ – Arrêté du 25 novembre 2017 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares).

Chaque indication est priorisée selon le code couleur suivant :

- Code rouge : Prioritaires (code P) ;
- Code bleu : A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques (code UV échec-AT) ;
- Code noir : non prioritaires (code NP).

Sont également mentionnées, de façon non exhaustive, les indications considérées non acceptables ou non justifiées en l'absence de données suffisamment robustes et pour lesquelles une prescription d'Ig ne peut être envisagée.

Ce tableau figure en annexe de la présente note d'information.

Il est mis en ligne par ailleurs sur le site internet de l'ANSM. Le lien pour y accéder est le suivant :

[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements-en-MDS/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-derives-du-sang/Situation-des-approvisionnements-en-MDS/(offset)/0)

Mise en œuvre au sein des établissements de santé

L'efficacité de ce dispositif implique que chaque prescription puisse être étayée par :

- i) Un diagnostic confirmé par un médecin spécialiste expert de la pathologie concernée avant toute initiation de traitement par Ig, dans la mesure où le degré d'urgence est compatible avec un tel recours.
- ii) Pour les patients requérant un traitement d'entretien :
 - Une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement doit être réalisée par un médecin spécialiste expert dans le domaine.
 - Après une évaluation initiale du bénéfice à l'issue de de 3 à 6 mois de traitement, une évaluation sera réalisée au minimum tous les 3 mois puis, tous les 6 à 12 mois, lorsque le patient sera stabilisé.

Si aucun bénéfice clinique n'est observé après 3 à 6 mois (selon les pathologies), le traitement sera arrêté, et un autre traitement proposé.

Par ailleurs, même si les Ig sont majoritairement administrées par voie intraveineuse (IgIV), les tensions d'approvisionnements sont susceptibles de concerner également les Ig administrées par voie sous-cutanée (IgSC). Aussi, le CSST a considéré nécessaire d'aborder la question de façon globale.

Ainsi, certaines utilisations des IgSC dans des indications ne correspondant pas à l'AMM ont été mentionnées par le CSST à titre indicatif.

Il est enfin rappelé que l'opportunité de prescrire des IgSC en remplacement des IgIV doit tenir compte :

- de la situation clinique du patient ;
- de l'accès et la préservation de la voie d'abord veineux ;
- des considérations pratiques (proche aidant d'une part et contraintes de déplacement d'autre part) ;
- d'une décision médicale partagée avec les patients.

Les établissements de santé veilleront à la mise en œuvre des actions attendues dans le cadre de leur pratique quotidienne.

Cette note d'information et son annexe sont destinées aux établissements de santé et aux professionnels de santé. Les centres de référence et les filières maladies rares, les sociétés savantes et les associations de patients, concernés par cette question, font l'objet parallèlement d'une information ciblée spécifique.

Nous vous remercions de bien vouloir assurer la diffusion de cette note d'information aux établissements de santé ainsi qu'à l'union régionale des professionnels de santé du ressort de l'ARS.

Pour la ministre et par délégation

La directrice générale de l'offre de soins

Le directeur général de la santé

signé

Cécile COURREGES

signé

Pr. Jérôme SALOMON

Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes

Indication <i>* Situation correspondant à l'AMM</i>	Degré de priorité ● Prioritaire [P] ● A réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en cas d'échec des alternatives thérapeutiques [UV] ● Non prioritaire [NP]	Nécessité d'un avis spécialisé		Posologie
		Instauration	Renouvellement	
Déficits immunitaires				
Déficits immunitaires primitifs*	● [P]			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines
Neurologie				
Syndrome de Guillain-Barré* (ou variantes dont le syndrome de Miller-Fisher) chez l'enfant, et chez l'adulte en cas de contre-indication ou d'impossibilité de recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures	● [P]			2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique* (PIDC) cliniquement évolutive après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV	● [UV]	Avis en RCP et d'un centre de la filière FILNEMUS	Semestrielle par un centre de la filière FILNEMUS	<i>Instauration et entretien :</i> 2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours en cas de risque d'insuffisance rénale Cure à répéter toutes les 4 semaines pendant 3 cures avant évaluation d'efficacité.
Neuropathie motrice multifocale* et neuropathie sensitive et motrice multifocale avec bloc de conduction (syndrome de Lewis et Sumner) cliniquement évolutive nouvellement diagnostiquée ou en cours de traitement et répondant aux IgIV	● [UV]		Rythme à adapter selon la réponse thérapeutique du patient	<i>A titre indicatif, en cas d'absence d'abord veineux ou de contre-indication par voie IV un recours à la voie SC peut être envisagé.</i>
Myasthénie auto-immune grave y compris séronégative chez l'enfant, et chez l'adulte en : <ul style="list-style-type: none"> ● Cas de décompensation aiguë (si impossibilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou en cas d'échec ou de contre-indication) ● Cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppresseurs ● Prévention d'une exacerbation avant geste chirurgical 	● [UV]	Avis du centre de la filière FILNEMUS excepté pour les cas de décompensations aiguës		1g/kg sur 1 à 3 jours

<i>Nouvelle indication</i>	Encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques (dont syndromes de Lambert-Eaton et de l'homme raide)	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence	Trimestrielle après 2 cures réalisées à un mois d'intervalle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Durée de traitement limitée à 6 mois
Hématologie					
	Purpura thrombopénique idiopathique, traitement à réserver uniquement aux formes sévères chez : <ul style="list-style-type: none"> • l'adulte avec un score de Khellaf >8 et toujours en association avec les corticoïdes • l'enfant avec un score de Buchanan >3 ou un taux de plaquettes < 10 g/L 	● [P]	Voir PNDS		1g/kg adulte et 0,8g/kg enfant, dose unique à J1 Répéter la dose à J3 seulement si les signes de gravité persistent Formes exceptionnelles avec mise en jeu immédiate du pronostic vital (en particulier hémorragie intra-cérébrale) : 1g/kg enfant et adulte à J1 et J2 + corticoïdes + transfusion de plaquettes
	Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés et responsable d'une anémie sévère (<8 g/dL)	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale Deux cures sont nécessaires en moyenne
	Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) avec un syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de vWF ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel	● [P]	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
<i>Nouvelle indication</i>	Traitement de l'allo-immunisation fœto-maternelle plaquettaire anti HPA-1a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale	● [P]	Avis spécialisé		Perfusions hebdomadaires de 1 g/kg à partir de la 20 ^{ème} semaine d'aménorrhée. En cas de risque d'hémorragie fœtale modéré, on peut envisager un traitement de début plus tardif et à une posologie de 0,5 g/kg Dans les formes très sévères, possibilité d'un début de traitement plus précoce à 2 g/kg par semaine.
	Myélome*, LLC*, LNH, ou autres déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), associées à des infections à répétition entraînant une hospitalisation	● [UV]	Passage en RCP		0,2 à 0,4 g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines. <i>Cas particuliers en pédiatrie :</i> <i>La fréquence d'administration et/ou la dose peuvent être augmentées afin de maintenir un taux résiduel d'IgG sérique >4 g/L notamment en cas de facteurs de risque aggravants d'hypogammaglobulinémie.</i>
	Allogreffe de CSH avec défaut de production d'Ac* (dosage pondéral des IgG <4g/L), associé à des infections à	●	Passage en RCP		0,2 à 0,4g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines

répétition entraînant une hospitalisation		[UV]		
Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse		● [UV]	Avis du réseau de centres de référence	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
<i>Nouvelle indication</i>	Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique	● [UV]	Avis du réseau de centres de référence	Sur avis du réseau de centres de référence
Maladie de Willebrand acquise associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG) sans syndrome hémorragique en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel		● [NP]	Avis du réseau de centres de référence	1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j
Maladies infectieuses				
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		● [P]		200 mg/kg en dose unique (voir recommandations du haut conseil de santé publique)
Transplantation d'organes solides (Rein, Cœur, Poumons et Cœur-Poumons)				
Traitement du rejet de greffe médié par Ac en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives		● [P]		0,1g/kg après chaque plasmaphérèse, suivie par 2 g/kg à répartir sur 48h à répéter tous les mois pendant 4 mois.
Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphérèses : - hyperimmunisés avant la greffe - ou chez les patients avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe		● [UV]		1 dose de 0,1g/kg après chaque plasmaphérèse
Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe en dehors des plasmaphérèses		●		

		[NP]			
Médecine interne					
Myopathies inflammatoires auto-immunes					
Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, avec graves troubles de la déglutition		● [UV]	Passage en RCP	Trimestrielle	2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
Myosites à inclusion avec dysphagie pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs		● [NP]	Passage en RCP	Trimestrielle	
Vascularites					
Maladie de Kawasaki*		● [P]			1.6 à 2g/kg sur 2 à 5 jours ou 2g/kg en dose unique à débiter durant les 10 premiers jours
Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab)		● [NP]	Avis spécialisé	Semestrielle	
Maladies systémiques					
<i>Nouvelle indication</i>	Syndrome de Clarkson	● [UV]			2g/kg tous les mois la 1 ^{ère} année sans récurrence puis diminution année après année de moitié jusqu'à 0,25g/kg puis arrêt progressif.
Dermatologie					
Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs		● [UV]	Après RCP et avis du réseau de centres de référence	RCP et réseau de centres de référence	Instauration : 2g/kg sur 2 à 5 jours, tous les mois pendant 6 mois Entretien (si efficace) : réduction des doses ou espacement des perfusions
Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle) avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements		● [UV]			
<i>Nouvelle indication</i>	Epidermolyse bulleuse acquise (EBA) avec atteinte cutanée et/ou muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thérapeutique après un traitement par rituximab et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs	● [UV]			

Indications non justifiées ou non acceptables au regard des données disponibles (liste non exhaustive)

Déficits immunitaires
Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants : - défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L), - associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation - après validation en RCP.
Neurologie
Autisme
Narcolepsie
Hématologie
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Hémophilie acquise
Syndrome d'activation macrophagique
Neutropénie auto-immune
Purpura thrombopénique immunologique ne répondant pas aux critères précités
Cytopénies auto-immunes en dehors des critères précités
Maladie de Willebrand acquise, associée à une gammopathie monoclonale de type IgA ou IgM
Transplantation d'organes solides
Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons sauf justification et après avis spécialisé
Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente de greffe organes autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons
Médecine interne
Lupus érythémateux systémiques
Polyarthrite rhumatoïde
Arthrite juvénile idiopathique, Maladie de Still
Syndrome de Felty
Asthme
Echecs récidivants de fécondation in vitro avec ou sans Ac anti-phospholipide
Nécrose épidermique toxique et SSJ
Urticair et dermatite atopique
Sclérodermie systémique
Maladies infectieuses
Prévention des infections chez le grand prématuré
Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à Epstein Barr virus

Indications caduques

Rétinochoïdopathie de Birdshot *
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH*

Liste des abréviations

Ac	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANCA	Anticorps anti-neutrophile cytoplasmique (Antineutrophil cytoplasmic antibodies)
CAR-T cells	Cellules T porteuses d'un récepteur antigénique chimérique (Chimeric antigen receptor T-cells)
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
HPA-1a	Antigène plaquettaire 1a (Human platelet antigen 1a)
IgIV	Immunoglobuline par voie intraveineuse
IgSC	Immunoglobuline par voie sous-cutanée
MFI	Intensité de fluorescence moyenne (Mean fluorescence intensity)
MGUS IgG	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal gammopathy of undetermined significance)
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LNH	Lymphome non Hodgkinien
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SSJ	Syndrome de Stevens-Johnson
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
vWF	Facteur von Willebrand