

**Direction de l'Évaluation du Médicament
et des Produits Biologiques**
Unité Pharmaco-Toxico-Clinique 5
Médicaments Dérivés du Sang et Analogues recombinants
Dossier suivi par P.Chocarne-Surville
E-mail peggy.chocarne@afssaps.sante.fr

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé
Direction générale de la Santé
Sous-direction Politique et des
pratiques des produits de santé
Bureau Eléments et produits du corps humain
Dr Béatrice Willaert
E-mail beatrice.willaert@sante.gouv.fr

21 décembre 2010

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

En date du 24 septembre 2010, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché des spécialités OCTAGAM 50 mg/ml et 100 mg/ml, solution pour perfusion des laboratoires Octapharma, ainsi que le retrait des lots présents sur le marché européen. A la suite de cet avis, la Commission européenne a, par décision du 4 octobre 2010, demandé aux Etats membres concernés de suspendre les AMM délivrées au niveau national.

A ce jour, six autres spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) sont commercialisées en France : Kiovig[®] et Gammagard[®] (Laboratoires Baxter), Sandoglobuline[®] et Privigen[®] (Laboratoires CSL Behring), Tégéline[®] et Clairyg[®] (Laboratoires LFB-Biomédicaments). 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), aucune situation de pénurie n'est observée à ce jour pour le marché français.

Néanmoins par mesure de précaution et dans l'hypothèse d'une détérioration de la situation des approvisionnements, il apparaît indispensable de proposer des repères sur 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 d'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'enfant

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 bénéficiant d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est jugé acceptable selon le cadre méthodologique général retenu pour l'élaboration des protocoles thérapeutiques mentionnés dans le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale »

- **Situation hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)**

- Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés, sous réserve de l'inclusion des patients dans un suivi de cohorte national (PTT en cours de publication)
- 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 (janvier 2009), avec syndrome hémorragique

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

- **Situations d'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 multifocales
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques
- 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 (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)**

- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (janvier 2009)
- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (janvier 2009)
- Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs (janvier 2009).
- 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) (actualisé en décembre 2010)
- 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). (actualisé en décembre 2010)
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse (janvier 2009)
- Myosites à inclusion avec dysphagie grave (janvier 2009)
- 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 (décembre 2010)
- 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 (décembre 2010)
- Syndrome de Miller-Fisher (janvier 2009).

3) Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie

- **Situations d'AMM**

- Rétinopathie de Birdshot

- **Situations hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)**

- 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 (janvier 2009)

- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL. (décembre 2010)
- 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 (janvier 2009).
- 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 (janvier 2009), 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 (janvier 2009).

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'Afssaps rappelle que certaines situations hors-AMM apparaissent **non acceptables** en raison d'un rapport bénéfice/risque jugé défavorable :

- Neutropénie auto-immune (janvier 2009)
- Prévention des infections chez le grand prématuré (janvier 2009)
- 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 (janvier 2009).
- Echecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides (janvier 2009).
- SEP secondairement progressive (décembre 2010)

Il est également important de souligner que trois spécialités d'immunoglobulines humaines sous-cutanées sont disponibles sur le territoire national français : Gammanorm® (laboratoires Octapharma), Subcuvia® (Laboratoires Baxter) et Vivaglobin® (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.

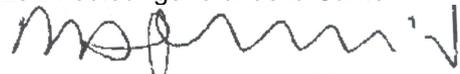
En espérant que ces documents puissent vous aider dans votre pratique quotidienne,

Le Directeur général



Jean MARIMBERT

Le Directeur général de la Santé



Didier HOUSSIN