

**Direction de l'Evaluation 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

12 mai 2011

**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**

En date du 14 avril 2011, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA a recommandé la levée de suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités OCTAGAM 50 mg/ml et 100 mg/ml, solution pour perfusion des laboratoires Octapharma¹. A la suite de cet avis, la Commission européenne devrait prochainement demander aux Etats membres concernés de lever la suspension des AMM délivrées au niveau national. Cette décision sera assortie d'un certain nombre de mesures correctives.

Pour mémoire, à 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), actuellement réalisé de façon hebdomadaire eu égard à l'indisponibilité d'une des spécialités, des situations de tensions ponctuelles sur les approvisionnements pour le marché français ont été observées, sans aller toutefois jusqu'à une situation de pénurie.

Ainsi, par mesure de précaution et dans l'attente de la remise à disposition effective des spécialités Octagam[®] sur le marché, 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.

¹http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001242.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=true

Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM² et hors AMM³

1) Indications prioritaires

- **Situations d'AMM**

- Déficiences immunitaires primitives 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

- **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
- 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 (mars 2011)

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)

² 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

³ 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 »

- Vasculaites systématiques 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

Le Directeur général de la Santé

Dominique MARANINCHI

Jean-Yves Grall