

# IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES INTRAVEINEUSES ET SOUS-CUTANÉES:



Bilan des utilisations dans les établissements de santé d'Ile-de-France

RAPPORT 2018







RAPPORT RÉALISÉ PAR L'OBSERVATOIRE DES MÉDICAMENTS, DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET DE L'INNOVATION THÉRAPEUTIQUE (OMEDIT) D'ILE-DE-FRANCE

Ce rapport a été rédigé en collaboration avec le groupe expert régional « juste prescription des immunoglobulines humaines normales » d'Ile-de-France, dont les missions consistent en la sensibilisation des prescripteurs et des pharmaciens au bon usage, à la promotion de la mise en place d'études cliniques et à la réflexion nationale sur la gestion des situations de tensions d'approvisionnement.

Analyse des données et rédaction :

Yasmine Hassani

Relecture et coordination :

Patricia Le Gonidec, Mélisande Le Jouan, Luc Mouthon

**Autres relecteurs:** 

Léa Boissinot, Valentine Grumberg

L'OMEDIT IDF remercie:

Les pharmaciens gérants et leurs collaborateurs ayant participé à l'enquête relative aux données de consommation par indication dans les établissements suivants :

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, centre chirurgical Marie Lannelongue, centre hospitalier d'Argenteuil, centre hospitalier de Meaux, centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye, centre hospitalier de Pontoise, centre hospitalier Sud Francilien, centre hospitalier de Versailles, fondation ophtalmologique Rothschild, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph et hôpital Foch.

# **Contacter l'OMEDIT IDF:**



Site Broussais, pavillon Leriche 8 rue Maria Héléna Vieira da Silva 75014 PARIS



 $01\ 40\ 27\ 50\ 01$ 



secretariat.omedit-idf.sap@aphp.fr

# Suivre l'actualité de l'OMEDIT IDF :



www.omedit-idf.fr



@omedit\_idf

# **TABLE DES MATIÈRES**

L'ANN	IÉE 2017 EN BREF	6
I. INTI	RODUCTION	8
II. MÉ	THODOLOGIE	9
1. A	nalyse des données d'hospitalisation	9
2.1	Analyse des consommations et des dépenses globales	9
2.2	Analyse des consommations par indication/groupe d'indications dans les établissements MC	09
2.3	Analyse des données de consommation par indication AMM, ex-PTT dans les établissements	MCO10
2.4	Analyse des utilisations hors AMM hors PTT dans les établissements MCOMCO	10
2. Aı	nalyse des données de rétrocession	11
III. CO	DNSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES EN	I ILE-
DE-FR	RANCE (RETROCESSION ET HOSPITALISATION)	11
IV. CO	ONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALE	S EN
HOSPI	ITALISATION DANS LES ÉTABLISSEMENTS MCO	12
1. In	nmunoglobulines humaines normales intraveineuses en hospitalisation dans les struc	tures
	Analyse des consommations et des dépenses globales	
1.	.1.1. Évolution des consommations et des dépenses entre 2011 et 2017 en Ile-de-France	12
1.	.1.2. Situation de la consommation francilienne	14
1.2	Analyse des consommations globales par type d'établissements en Ile-de-France	15
1.3 A	Analyse des consommations par indication en Ile-de-France	16
1.	.3.1 Consommation par groupe d'indications en 2017	16
1.	.3.2 Consommation par indication AMM et ex-PTT en 2017	17
1.	.3.3 Evolution des consommations par indication AMM et ex-PTT/indications pertinentes	entre
2	016 et 2017	19
1.	.3.4 Analyse des utilisations hors AMM hors PTT	21
	1.3.4.1. Utilisations hors AMM hors PTT par type d'établissements	21
	1.3.4.2. Utilisations hors AMM hors PTT par domaine thérapeutique	21
1.	.3.5 Utilisations dans les déficits immunitaires secondaires	23
2. In	nmunoglobulines humaines normales sous-cutanées : évolution des consommations e	t des
dépen	ses en Ile-de-France en hospitalisation dans les secteurs MCOMCO	24
v. con	NSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES DAN	S LES
ÉTABI	LISSEMENTS HAD D'ILE-DE-FRANCE	26
VI. DIS	SCUSSION-CONCLUSION	26
A NINIES	VPC	20

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Consommation des IgIV en fonction du type d'etablissements (publics, ESPIC, prives) en $201$	б ЕТ
2017	16
Tableau II: Repartition des consommations des IgIV en 2017 pour les indications AMM	17
Tableau III: Repartition des consommations des IgIV en 2017 pour les indications ex-PTT	18
TABLEAU IV: EVOLUTION DES CONSOMMATIONS PAR INDICATION (AMM, EX-PTT) ENTRE 2016 ET 2017	20
Tableau V : Consommations et depenses des IGHN dans les etablissements HAD en 2016 et 2017	26
LISTE DES FIGURES	
Figure 1: Consommation des IgHN en Ile-de-France - retrocession et hospitalisation	11
Figure 2: Consommation des IgIV et des IgSC en Ile-de-France – retrocession et hospitalisation	12
Figure 3 : Evolution de la consommation des IgIV en Ile-de-France	13
Figure 4 : Evolution des depenses d'IgIV en Ile-de-France	13
Figure $5$ : Part de la consommation des $IGIV$ en $ILe$ -de-France rapportee a la consommation nationale	14
Figure 6 : Consommations regionales des IgIV en 2017	15
Figures 7a et $7\text{B}$ : Consommations des IgIV en $2017$ (nombre de patients et quantite consommee) par gro	OUPE
D'INDICATIONS	17
Figure 8 : Utilisations hors AMM hors PTT des IgIV selon le domaine therapeutique	21
Figures 9a et 9b : Utilisations des IgIV dans les deficits immunitaires secondaires en 2017	24
Figure 10 : Evolution de la consommation des IgSC en Ile-de-France	25
FIGURE 11 : EVOLUTION DES DEPENSES DES IGSC EN ILE-DE-FRANCE	25
LISTE DES ANNEXES	
Annexe 1: Ordonnance IgIV - Juste Prescription, version 38 (Source: OMEDIT IDF)	30
ANNEXE 2: ORDONNANCE IGSC - JUSTE PRESCRIPTION, VERSION 18 (SOURCE: OMEDIT IDF)	33
Annexe 3: Evolution des tarifs de responsabilite des differentes specialites d'IGIV	34
Annexe 4: Evolution des tarifs de responsabilite des differentes specialites d'IGSC	35
Annexe $5$ : Recommandations ANSM de « hierarchisation des indications des immunoglobulines humain	IES
POLYVALENTES » - 02/05/2018	36
Annexe 6: Guide pour l'immunisation en post-exposition – Vaccination et immunoglobulines – Rapport	2016
(Source : Haut Conseil de la Sante Publique)	41
ANNEXE 7: ADMINISTRATION DES IGIV CHEZ L'ADULTE - MODE D'EMPLOI (SOURCES: AP-HP ET OMEDIT IDF -	
07/2015)	42

# LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

**AFSSAPS** Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

**AMM** Autorisation de mise sur le marché

**ANSM** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AP-HP** Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

**ATIH** Agence technique de l'information sur l'hospitalisation

**CAQES** Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins

**CBU** Contrat de bon usage

**CH** Centre hospitalier

CHU Centre hospitalier universitaire
CSH Cellules souches hématopoïétiques

**DIP** Déficit immunitaire primitif

**DIS** Déficit immunitaire secondaire

**ES** Etablissement de santé

**ESPIC** Etablissement de santé privé d'intérêt collectif

**IgHN** Immunoglobulines humaines normales

IgIV Immunoglobulines humaines normales intraveineuses
IgSC Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées

**LLC** Leucémie lymphoïde chronique

MCO Médecine chirurgie obstétrique

**OMEDIT IDF** Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation

thérapeutique d'Ile-de-France

**PMSI** Programme de médicalisation des systèmes d'information

**PNDS** Protocole national de diagnostic et de soins

**PTT** Protocole thérapeutique temporaire

**RTU** Recommandation temporaire d'utilisation

# L'ANNÉE 2017 EN BREF

Consommation de **deux tonnes** d'immunoglobulines humaines normales (IgHN) dont **trois quarts** dans le cadre d'une **hospitalisation** (principalement la forme intraveineuse) et **un quart** dans le cadre d'une **rétrocession hospitalière** (majoritairement la forme sous-cutanée).

Les **IgHN** consommées au cours d'une hospitalisation dans un établissement **MCO** en Ile-de-France :

Les immunoglobulines humaines normales se positionnent au **1er rang** des dépenses des médicaments de la liste en sus en Ile-de-France.

# Forme intraveineuse

- > Consommation de **1459,3 kg**, soit une dépense de **54,9 millions d'euros**.
- ➤ Une augmentation régulière de la consommation est observée depuis plusieurs années. Cette augmentation est moindre que les années précédente et s'élève à +2,8% en 2017 comparativement à 2016.
- > Environ 67% des patients sont traités dans le respect des indications AMM, 16% dans le cadre d'une indication ex-protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) et 17% dans le cadre d'une utilisation hors AMM hors PTT.
- ➤ Les indications ayant connu les augmentations les plus importantes en 2017 par rapport à 2016 sont : les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques et les déficits immunitaires.
- > Environ 1180 patients traités dans le cadre d'une utilisation hors AMM hors PTT :
  - 39% dans le cadre d'une indication relevant de l'immunohématologie : déficits immunitaires secondaires (DIS) (autres que ceux inclus dans l'AMM), traitement des alloimmunisations materno-fœtales et des cytopénies autoimmunes.
  - 36% dans le cadre d'une greffe d'organe(s) hors greffe rénale<sup>1</sup> (pulmonaire, cardiaque, hépatique ou intestinale).
  - o 14% en neurologie : principalement pour des encéphalites et des neuropathies.

# Forme sous-cutanée

- > Consommation de **6,3 kg**, soit une dépense de **278 848 euros**.
- > Environ 79% des patients sont traités dans le respect des indications AMM et 21% dans le cadre d'une utilisation hors AMM hors PTT.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Un PTT avait été attribué pour les utilisations dans la greffe rénale

> 75 patients traités dans le cadre d'une utilisation hors AMM hors PTT: chez 63% d'entre eux pour de l'immunosubstitution et 37% comme traitement immunomodulateur (notamment en neurologie et dans le cadre d'une greffe d'organe(s)).

# Les IgHN consommées au cours d'une hospitalisation à domicile en Ile-de-France

- > Consommation de **37 kg**, soit une dépense de **1 402 070 euros**.
- > Utilisation principalement en immunosubstitution ainsi que dans des indications de neurologie.

# I. INTRODUCTION

Les immunoglobulines humaines normales (IgHN) sont des préparations d'immunoglobulines G polyspécifiques issues de pools de plasmas de donneurs sains. Initialement développées pour le traitement substitutif des déficits immunitaires primitifs, l'intérêt des IgHN a depuis été documenté/prouvé en immunomodulation dans un nombre important d'indications. Le nombre des indications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) reste restreint par rapport au périmètre d'utilisation réelle (12 indications autorisées en 2017 pour les formes intraveineuses en France).

Ces médicaments ont été inscrits sur la liste en sus dès 2005. Dans ce contexte, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM, ex-AFSSaPS) avait proposé dès 2009 des protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) autorisant les prescripteurs à utiliser des IgHN intraveineuses (IgIV) en dehors de l'AMM dans des indications ayant fait l'objet de travaux suggérant/démontrant une efficacité de ce médicament. Le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 (modifié en 2008 et 2013), relatif au contrat de bon usage (CBU) des produits de santé inscrits sur la liste en sus, garantissait le remboursement intégral des médicaments si leur utilisation était conforme aux PTT. Au total, 16 situations cliniques, pour lesquelles l'utilisation d'IgIV a été jugée « temporairement acceptable », ont été identifiées. Les PTT initialement prévus pour une durée de 4 ans, ont été prolongés jusqu'au 31 décembre 2015. La loi du 29 décembre 2011 a créé les recommandations temporaires d'utilisation (RTU), qui autorisent la prescription d'un médicament (bénéficiant déjà d'une AMM) dans une indication hors AMM à condition que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable et qu'il n'existe pas d'alternative avec AMM disponible sur le marché. A ce jour, aucune spécialité d'IgHN n'a fait l'objet d'une RTU.

La consommation des IgHN a augmenté régulièrement depuis les années 1980 tant à l'échelle nationale qu'à l'échelle mondiale. Le périmètre des indications (notamment hors AMM) n'a cessé de croître. En 2017, les IgHN constituaient le 1<sup>er</sup> poste de dépenses de médicaments inscrits sur la liste en sus en Ile-de-France.

Ainsi, à l'heure où les pratiques d'utilisation et les dépenses ne cessent d'évoluer pour cette classe médicamenteuse soumise à des situations de tension d'approvisionnement, l'OMEDIT IDF a choisi de dresser, à travers ce rapport, un état des lieux régional des consommations et des pratiques de prescription des IgHN.

# II. MÉTHODOLOGIE

# 1. Analyse des données d'hospitalisation

# 2.1 Analyse des consommations et des dépenses globales

Les établissements de santé (ES) transmettent leurs données d'activité *via* le programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), afin de valoriser leur activité et d'être financés en conséquence. Le PMSI permet par ailleurs aux ES de disposer d'informations quantifiées et standardisées sur leurs activités (tables de données extractibles sur le site de l'agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH)) à partir des données transmises. Une partie d'entre-elles (données d'activité et de consommation) est accessible aux OMEDIT *via* les sites internet *ScanSanté* et *e-PMSI*.

Les données de consommations renseignées correspondent aux données transmises par les établissements sur l'année concernée. Celles-ci peuvent être légèrement différentes des quantités réellement consommées en raison de la possibilité accordée aux établissements de transmettre et/ou corriger leurs données de consommation dans un délai d'un an. Les consommations ont été exprimées en gramme (g), kilogramme (Kg) ou gramme/1000 habitants (calculé à partir des données de l'institut national de la statistique et des études économiques).

Les dépenses indiquées correspondent aux montants reversés aux établissements<sup>2</sup> dans le cadre de la tarification à l'activité.

Une analyse des consommations et des dépenses des IgHN a été réalisée :

- pour les établissements dits « MCO » (activités de médecine, chirurgie et obstétrique) : soit les établissements publics dont les hôpitaux d'instruction des Armées, les ES privés à but lucratif et les ES privés d'intérêt collectif (ESPIC).
- <u>pour les établissements d'hospitalisation à domicile (HAD)</u>: soit tous les établissements HAD (autonomes ou non, avec ou sans pharmacie à usage intérieur).
- pour les établissements de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR): soit tous les établissements SSR (avec ou sans pharmacie à usage intérieur).
  - 2.2 Analyse des consommations par indication/groupe d'indications dans les établissements MCO

Les indications des IgHN ont été classées en trois groupes :

> **AMM**: correspond aux indications AMM.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Dépenses au tarif de responsabilité + écart médicament indemnisable (EMI).

- ➤ Ex-PTT: correspond aux ex-protocoles thérapeutiques temporaires. Octroyés par l'ANSM (ex-AFSSaPS) entre 2009 et 2011, il s'agissait de situations hors AMM jugées acceptables, compte tenu de l'estimation favorable du rapport bénéfice/risque sur la base des données disponibles. Ces PTT étaient valables jusqu'au 31/12/2015.
- ➤ Hors AMM hors PTT : correspond aux indications hors AMM, hors PTT, dont le rapport bénéfice/risque n'a pu être établi par l'ANSM ou aux situations cliniques non encore étudiées par celle-ci. Les situations de prescription hors AMM hors PTT ne doivent pas être assimilées à du mésusage.

# 2.3 Analyse des données de consommation par indication AMM, ex-PTT dans les établissements MCO

Les données du PMSI ne permettent pas d'obtenir des consommations détaillées par indication thérapeutique (AMM ou ex-PTT). Une enquête menée auprès des **11 ES les plus consommateurs**<sup>3</sup> en lle-de-France (représentant ≈**92% des dépenses** hospitalières en IgHN) a donc été réalisée afin de recueillir les données de consommation annuelles par indication<sup>4</sup>.

Une analyse détaillée des données de consommation (nombre de patients, quantités consommées en g ou Kg) a été effectuée par indication et groupe d'indications.

# 2.4 Analyse des utilisations hors AMM hors PTT dans les établissements MCO

Les données analysées ont été recueillies à partir des éléments communiqués dans les rapports annuels d'autoévaluation transmis par les ES dans le cadre du CAQES5. Ce contrat est signé pour une durée indéterminée entre le représentant légal de l'établissement de santé, le délégué départemental pour le directeur de l'agence régionale de santé et le directeur de l'organisme local d'assurance maladie. Il vise à promouvoir une prise en charge médicamenteuse sécurisée et efficiente et à maîtriser les dépenses des médicaments et dispositifs médicaux inscrits sur la liste en sus, par leur bon usage. Un **rapport annuel d'autoévaluation informatisé et déclaratif** doit être transmis par tous les ES signataires et permet d'évaluer annuellement la bonne application des dispositions de ce contrat. Les établissements signataires s'engagent notamment à suivre et à transmettre toutes les utilisations hors AMM pour les médicaments relevant de la liste en sus dont les IgHN6.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Les 11 établissements sollicités et ayant répondu à l'enquête sont les suivants : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), centre chirurgical Marie Lannelongue, CH Argenteuil, CH Meaux, CHI Poissy/Saint-Germain-en-Laye, CH Pontoise, CH Sud Francilien, CH Versailles, fondation ophtalmologique Rothschild, groupe hospitalier Paris Saint-Joseph et hôpital Foch.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Les données de l'APHP ont été communiquées par le siège central après analyse des données extraites via l'outil OPALE (outil conçu pour une production rapide d'indicateurs de pilotage à partir de données agrégées issues des systèmes d'information cliniques, financiers et des ressources humaines) en interface avec les logiciels d'aide à la prescription. Ces données ont ensuite été soumises à la validation des différents sites (hôpitaux) concernés.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (remplace le Contrat de Bon Usage ou CBU)

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Le choix de traiter les données issues du CAQES à la place des données issues de l'enquête effectuée auprès des 11 ES les plus consommateurs s'explique par la recherche d'une meilleure exhaustivité.

# 2. Analyse des données de rétrocession

L'analyse des données de consommation et de dépenses des IgHN ayant fait l'objet d'une rétrocession hospitalière a été réalisée à partir des données Retroced'AM. La base Retroced'AM intègre des informations détaillées (unité commune de dispensation, base de remboursement, marge rétrocession, montant remboursé, nombre d'unités remboursées) sur les médicaments remboursés dans le cadre d'une rétrocession hospitalière par le régime général (y compris les sections locales mutualistes) de l'Assurance Maladie. Les données nationales Retroced'AM sont disponibles en libre accès sur le site de l'Assurance Maladie. Une demande de mise à disposition des données a été effectuée auprès de la Direction Régionale du Service Médical d'Ile de France afin de disposer des données régionales.

# III. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES EN ILE-DE-FRANCE (RETROCESSION ET HOSPITALISATION)

Deux tonnes d'IgHN ont été consommées en IDF en 2017. Trois quarts des IgHN ont été consommées dans le cadre d'une hospitalisation (principalement la forme intraveineuse) et un quart dans le cadre d'une rétrocession hospitalière (majoritairement la forme sous-cutanée (IgSC)).

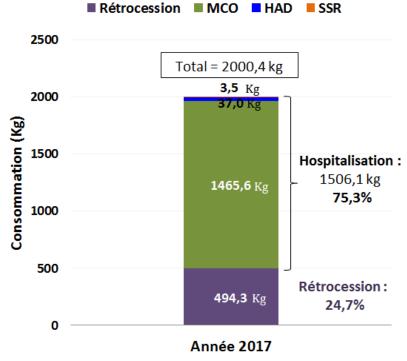


Figure 1 : Consommation des IgHN en Ile-de-France - rétrocession et hospitalisation

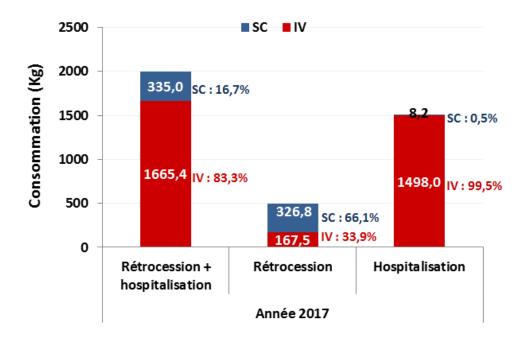


Figure 2 : Consommation des IgIV et des IgSC en Ile-de-France – rétrocession et hospitalisation

# IV. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES EN HOSPITALISATION DANS LES ÉTABLISSEMENTS MCO

Ce chapitre traitera uniquement des données de consommations et d'utilisations des IgHN au cours d'une hospitalisation dans une structure MCO.

- 1. Immunoglobulines humaines normales intraveineuses en hospitalisation dans les structures MCO
  - 1.1 Analyse des consommations et des dépenses globales
    - 1.1.1. Évolution des consommations et des dépenses entre 2011 et 2017 en Ile-de-France

En 2017, les IgIV ont été utilisées dans 62 établissements de santé<sup>7</sup> en Ile-de-France. La consommation globale s'élevait à **1459,3 kg** pour une **dépense de 54,9 millions d'euros** (figures 3 et 4).

La figure 3 montre les évolutions des consommations des IgIV dans les ES d'Ile-de-France (AP-HP et hors AP-HP) entre 2011 et 2017.

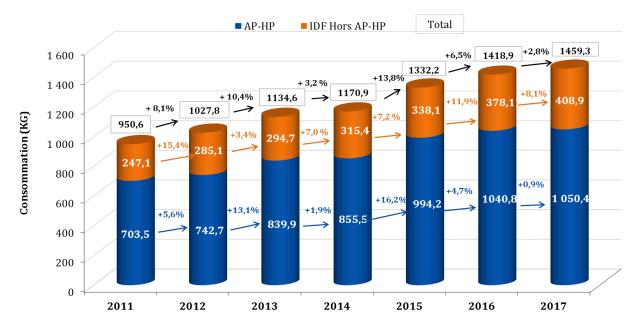


Figure 3: Evolution de la consommation des IgIV en Ile-de-France

Depuis la mise en place du dispositif d'observation régional, une augmentation régulière de la consommation des IgIV est observée (+53,5% entre 2011 et 2017).

La figure 4 présente les évolutions des dépenses des IgIV dans les ES d'Ile-de-France (AP-HP et hors AP-HP) entre 2011 et 2017.

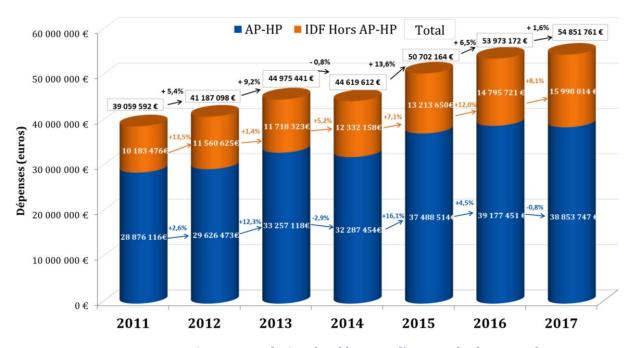


Figure 4 : Evolution des dépenses d'IgIV en Ile-de-France<sup>8</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Les différents établissements de l'AP-HP ont été comptabilisés comme **un seul** établissement de santé.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup>La baisse des dépenses observée à l'AP-HP en 2014 s'explique par une diminution des prix d'achat des IgIV.

# 1.1.2. Situation de la consommation francilienne

Depuis 2013, la part de la consommation des IgIV en Ile-de-France comparativement à la consommation nationale est stable et représente environ **20% de la consommation nationale** (figure 5).

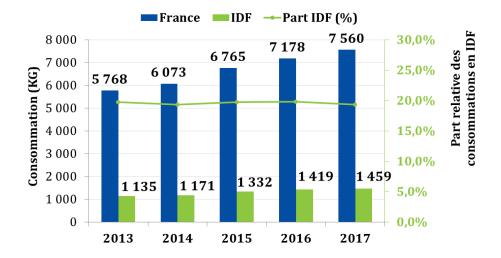


Figure 5 : Part de la consommation des IgIV en lle-de-France rapportée à la consommation nationale

La consommation d'IgIV rapportée au nombre d'habitants est plus importante en Ile-de-France comparativement à la moyenne nationale (**119,9 g/1000 habitants** versus 113,1 g/1000 habitants en 2017). L'Ile-de-France apparaît comme une région de recours pour la prise en charge spécialisée des patients.

La figure 6 représente la consommation régionale des IgIV en 2017. L'Île-de-France se place au 5ème rang des consommations régionales (119,9 g/1000 habitants) derrière la Nouvelle Aquitaine (146,5 g/1000 habitant), la Provence-Alpes-Côte d'Azur (143,4 g/1000 habitants), la Bourgogne-Franche-Comté (137,4 g/1000 habitants) et l'Occitanie (131,0 g/1000 habitants).

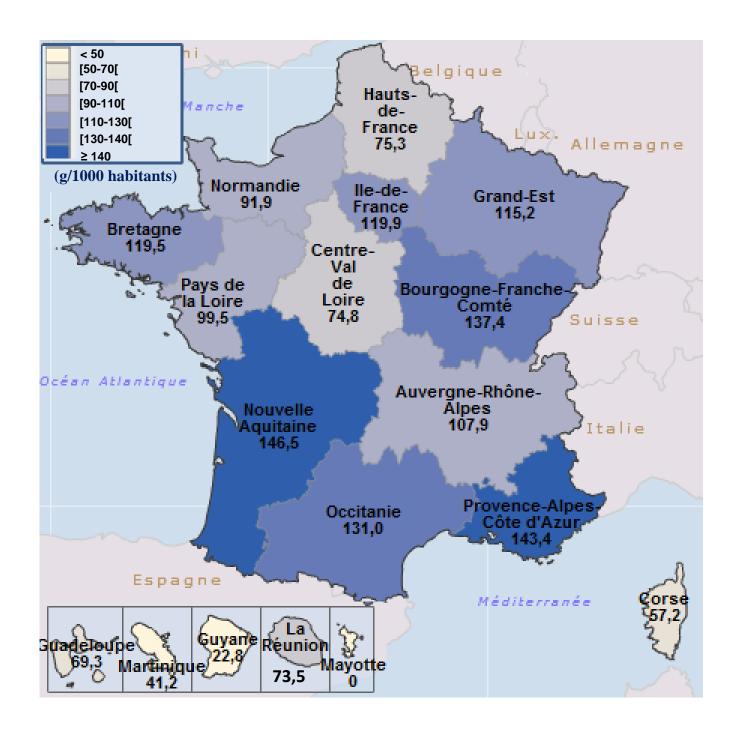


Figure 6 : Consommations régionales des IgIV en 2017

# 1.2 Analyse des consommations globales par type d'établissements en Ile-de-France

Le tableau I présente l'évolution de la consommation des IgIV en fonction du type d'établissements entre 2016 et 2017 :

Les établissements publics concentrent une part majeure des consommations (86,2% en 2017).

- L'AP-HP représente près de trois quarts des consommations.
- L'augmentation de consommation observée entre 2016 et 2017 concerne essentiellement les ESPIC (+16,6%). Cette augmentation est liée à une utilisation plus importante dans des indications de greffes pulmonaires et/ou cardiaques (+23 kg selon les données de l'enquête menée auprès des 11 établissements les plus consommateurs d'IgHN cf II. Méthodologie).

Tableau I : Consommation des IgIV en fonction du type d'établissements (publics, ESPIC, privés) en 2016 et 2017

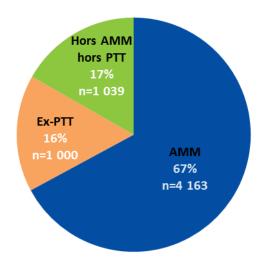
	2016		2017		Evolution quantité 2017/2016	
Type d'ES	Quantité consommée (kg)	Part	Quantité Part consommée (kg)			
Publics (n=42)	1245,5	87,8%	1258,6	86,3%	1,1%	
Dont AP-HP (n=1)	1040,8	73,4%	1050,4	72,0%	0,9%	
Autres ES publics (n=41)	204,7	14,4%	208,2	14,3%	1,7%	
ESPIC (n=36)	166,5	11,7%	194,2	13,3%	16,6%	
Privés (n=100)	6,9	0,5%	6,5	0,4%	-5,8%	
Total (n=178)	1418,9		1459,3		2,8%	

# 1.3 Analyse des consommations par indication en Ile-de-France

Les résultats présentés dans ce chapitre sont issus des données de l'enquête menée auprès des 11 ES les plus gros consommateurs en Ile-de-France (représentant >90% des dépenses de la région) (cf II. Méthodologie). En 2017, dans les 11 établissements de l'enquête, 6 202 patients ont reçu des IgIV, soit une quantité de 1390 kg.

# 1.3.1 Consommation par groupe d'indications en 2017

Dans les 11 établissements de l'enquête, 67% des patients ont été traités conformément aux indications de l'AMM, 16% dans le cadre des ex-PTT et 17% dans des utilisations hors AMM hors PTT (figures 7 et 7bis).



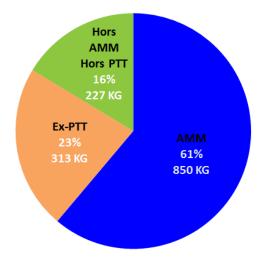


Figure 7a (en nombre de patients)

Figure 7b (en quantité consommée)

Figures 7a et 7b : Consommations des IgIV en 2017 (nombre de patients et quantité consommée) par groupe d'indications (données recueillies auprès de 11 établissements)

# 1.3.2 Consommation par indication AMM et ex-PTT en 2017

Les données de consommation en IgIV par indication sont présentées dans les tableaux II (AMM) et III (ex-PTT).

Tableau II\*: Répartition des consommations des IgIV en 2017 pour les indications AMM

Indications AMM	Nombre de patients	Quantité consommée (Kg)
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	461 (7,4 %)	234,4 (16,9 %)
Déficit immunitaire secondaire (DIS) associé à un myélome ou une leucémie lymphoïde chronique (LLC) []	1020 (16,4 %)	176,1 (12,7 %)
Déficit immunitaire primitif (DIP) avec défaut de production d'anticorps	952 (15,3 %)	172,7 (12,4 %)
Thrombocytopénie immune primaire en cas de risque élevé d'hémorragie ou avant un acte chirurgical pour corriger le taux de plaquettes.	638 (10,3 %)	90,5 (6,5 %)
Neuropathie motrice multifocale	148 (2,4 %)	67,0 (4,8 %)
DIS post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	356 (5,7 %)	39,3 (2,8 %)
Syndrome de Guillain Barré	218 (3,5 %)	31,1 (2,2 %)
Myasthénie aiguë dans les phases de poussées	193 (3,1 %)	27,6 (2,0 %)
Maladie de Kawasaki	115 (1,9 %)	5,1 (0,4 %)
Rétinochoroïdite de Birdshot	40 (0,6 %)	3,8 (0,3 %)
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH	22 (0,4 %)	2,2 (0,2 %)
Total indications AMM	4163 (67,1 %)	849,8 (61,2 %)

<sup>\*</sup>données recueillies auprès de 11 établissements.

Tableau III\*: Répartition des consommations des IgIV en 2017 pour les indications ex-PTT

Indications ex-PTT	Nombre de patients	Quantité consommée (Kg)
Greffe rénale : prophylaxie du rejet de greffe chez des patients immunisés ou l'ayant été, si inclusion dans registre de la base CRISTAL	366 (5,9 %)	78,7 (5,7 %)
Greffe rénale : traitement curatif du rejet humoral de greffe, pour patient ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, si inclusion dans registre de la base CRISTAL	214 (3,5 %)	71,7 (5,2 %)
Dermatomyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situation d'urgence mettant en jeu le pronostic vital)	140 (2,3 %)	66,5 (4,8 %)
Polymyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situation d'urgence mettant en jeu le pronostic vital)	108 (1,7 %)	54,0 (3,9 %)
Myosite à inclusions avec dysphagie grave	31 (0,5%)	11,7 (0,8%)
Greffe rénale : désimmunisation des patients en attente de greffe, si inclusion dans registre de la base CRISTAL	54 (0,9 %)	8,1 (0,6 %)
Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG, si échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF	23 (0,4%)	5,1 (0,4%)
Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlé par anti-épileptiques	10 (0,2%)	4,6 (0,3%)
Vascularite systémique ANCA+ si rechute ou résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs	14 (0,2 %)	4,0 (0,3 %)
Syndrome de Lambert-Eaton: formes auto-immunes non paranéoplasiques (+ avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires)	13 (0,2 %)	3,1 (0,2%)
Syndrome catastrophique des antiphospholipides si échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse	13 (0,2 %)	1,9 (0,1 %)
Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire si non réponse à dapsone ou corticoïdes et immunosupresseurs ou en cas d'intolérance à ces traitements	3 (<0,1%)	1,9 (0,1%)
Syndrome de Miller-Fisher	8 (0,1 %)	1,2 (0,1 %)
Pemphigus en 3 <sup>ème</sup> intention, après un traitement en 1 <sup>ère</sup> intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en 2 <sup>ème</sup> intention par rituximab	1 (<0,1 %)	0,1 (<0,1 %)
Prophylaxie des sujets à risque exposés à un cas confirmé de rougeole	2 (<0,1 %)	0 (0%)
Total indications ex-PTT	1000 (16,1 %)	312,6 (22,5 %)

<sup>\*</sup> données recueillies auprès de 11 établissements.

En 2017, les indications générant des consommations d'IgIV supérieures ou égales à 30 kg sont, par ordre **décroissant**, les suivantes (tableaux II et III) :

Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (AMM);

- Déficits immunitaires secondaires à un myélome ou une LLC (AMM);
- DIP avec défaut de production d'anticorps (AMM);
- Thrombocytopénie immune primaire (AMM);
- Prophylaxie du rejet de greffe rénale (ex-PTT);
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale (ex-PTT) ;
- Neuropathie motrice multifocale (AMM);
- Dermatomyosite corticorésistante après échec, dépendance, intolérance ou contreindication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situation d'urgence mettant en jeu le pronostic vital) (ex-PTT);
- Polymyosite corticorésistante en cas d'échec, de dépendance, d'intolérance et de contreindication aux corticoïdes (ex-PTT);
- Déficit immunitaire secondaire à une allogreffe de CSH (AMM);
- Syndrome de Guillain-Barré (AMM);

# 1.3.3 Evolution des consommations par indication AMM et ex-PTT/indications pertinentes entre 2016 et 2017

Les indications pour lesquelles les consommations d'IgIV ont le plus augmenté entre 2016 et 2017 sont les suivantes (tableau IV) :

- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (+22,9 kg soit +11 %);
- DIP avec défaut de production d'anticorps (+20,3 kg soit +13 %)
- Déficit immunitaire secondaire à un myélome multiple ou une LLC avec défaut de production d'anticorps secondaire, associé à des infections à répétition (+13,1 kg soit +8 %).

Une diminution de l'utilisation des IgIV en 2017 est observée dans les indications suivantes :

- Neuropathie motrice multifocale (-9,6 kg soit -13 %);
- Greffe rénale : désimmunisation, prophylaxie et traitement du rejet (-8,0 kg soit -5 %). Cette baisse pourrait s'expliquer notamment par le développement de l'administration des IgIV à domicile;
- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (-4,4 kg soit -14%).

Tableau IV\*: Evolution des consommations par indication (AMM, ex-PTT) entre 2016 et 2017

	Indications	Quantité cons	ommée (Kg)	Evolu	tion
Groupe	Libellé	2016	2017	Kg	% **
AMM	Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	211,5	234,4	22,9	+ 11 %
AMM	DIP avec défaut de production d'anticorps	152,4	172,7	20,3	+ 13 %
AMM	DIS : myélome ou LLC avec défaut de production d'anticorps []	163,0	176,1	13,1	+8%
ex-PTT	Dermatomyosite/ polymyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs []	112,1	120,4	8,3	+ 7 %
ex-PTT	Myosite à inclusions avec dysphagie grave	3,8	11,7	7,9	
AMM	DIS : allogreffe de CSH []	35,2	39,3	4,1	+ 12 %
ex-PTT	Maladie de Willebrand acquise si échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF	1,3	5,1	3,8	
ex-PTT	Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlé par anti-épileptiques	1,6	4,6	3,0	
AMM	Rétinochoroïdite de Birdshot	1,2	3,8	2,6	
ex-PTT	Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire []	0,1	1,9	1,8	
AMM	Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH	0,8	2,2	1,4	
AMM	Maladie de Kawasaki	3,9	5,1	1,2	
ex-PTT	Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques []	1,9	3,1	1,2	
ex-PTT	Syndrome catastrophique des antiphospholipides si échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes []	1,6	1,9	0,3	
ex-PTT	Syndrome de Miller-Fisher	1,1	1,2	0,1	
ex-PTT	Prophylaxie des sujets à risque exposés à un cas confirmé de rougeole	0,0	0,0	0,0	
ex-PTT	Pemphigus en L3, après un traitement en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en 2ème intention par rituximab	0,5	0,1	-0,4	
AMM	Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant et de l'adulte	91,2	90,5	-0,7	- 1 %
ex-PTT	Vascularite systémique ANCA + si rechute ou résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs	5,5	4,0	-1,5	
AMM	Syndrome de Guillain Barré	32,6	31,1	-1,5	- 5 %
AMM (ex-PTT)	Myasthénie aiguë dans les phases de poussées	32,0	27,6	-4,4	- 14 %
ex-PTT	Greffe rénale : désimmunisation, traitement curatif du rejet humoral [], prophylaxie du rejet []	166,5	158,5	-8,0	- 5 %
AMM	Neuropathie motrice multifocale	76,6	67,0	-9,6	- 13 %
	Total	1096,4	1162,4	+66,0	

<sup>\*</sup> Données recueillies auprès de 11 établissements.

<sup>\*\*</sup> Taux d'évolution (%) calculés uniquement pour les consommations >20 kg

# 1.3.4 Analyse des utilisations hors AMM hors PTT

Les résultats présentés dans ce chapitre sont issus des données des utilisations hors AMM, hors PTT transmis par les établissements MCO d'Ile-de-France dans le cadre du rapport d'étape annuel du CAQES (cf II. Méthodologie).

# 1.3.4.1. Utilisations hors AMM hors PTT par type d'établissements

Parmi les 62 établissements<sup>9</sup> MCO ayant consommé des IgIV en 2017, 24 (39 %) ont déclaré des utilisations hors AMM hors PTT <sup>10</sup> dont 16 ES publics, 6 ESPIC et 2 ES privés.

# 1.3.4.2. Utilisations hors AMM hors PTT par domaine thérapeutique

Ont été exclus de cette analyse, les utilisations de spécialités d'IgIV n'ayant pas l'AMM en 2017 dans le traitement des myasthénies aiguës dans les phases de poussées (AMM uniquement pour Tegeline®) ou le traitement de la neuropathie motrice multifocale (AMM uniquement pour Kiovig® et Tegeline®). En 2016 et 2017, respectivement 4 et 21 utilisations ont été déclarées dans ces situations.

La figure 8 présente la répartition des utilisations hors AMM hors PTT selon le domaine thérapeutique en 2016 et 2017.

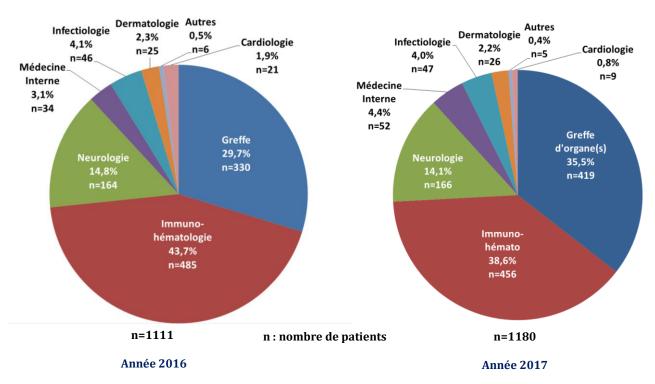


Figure 8 : Utilisations hors AMM hors PTT des IgIV selon le domaine thérapeutique

10 Données des 2 hôpitaux d'instruction des armées transmises en 2017 dans le cadre du CAQES mais non transmises en 2016.

 $<sup>^{9}</sup>$  Etablissements ou groupements d'établissement selon classification regroupement PMSI de 2017

L'immuno-hématologie, les greffes, et la neurologie concentrent plus de 85% des utilisations hors AMM hors PTT d'IgIV.

L'immuno-hématologie regroupe principalement des patients traités pour un déficit immunitaire secondaire<sup>11</sup> (plus de trois quarts des patients), des allo-immunisations maternofœtales et des cytopénies auto-immunes.

Une sous-déclaration de deux indications (le traitement anténatal de l'allo-immunisation materno-fœtale antiplaquettaire en cas de grossesse à risque et l'érythroblastopénie associée à une infection chronique par le Parvovirus B19 chez l'immunodéprimé) a été observée au travers des données issues du CAQES comparativement aux données de l'enquête menée auprès des 11 ES les plus gros consommateurs en Ile-de-France (représentant >90% des dépenses de la région) (cf II. Méthodologie). Cette sous-déclaration est liée à un changement des consignes de transmission des données dans le cadre du CAQES. En effet, la transmission des données de consommation pour ces 2 indications « PTT-like » (indications jugées pertinentes par le groupe expert régional « Juste prescription des IgHN »12 en lien avec l'ANSM mais dont le PTT n'a jamais été publié) n'est devenue obligatoire que depuis la disparition des PTT (2016).

Les greffes regroupent quasi exclusivement des utilisations dans des greffes d'organes. Deux utilisations dans le cadre d'une désensibilisation HLA pré-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ont été déclarées en 2017. Une augmentation de l'utilisation des IgIV dans les greffes est observée entre 2016 et 2017 (330 versus 419 patients).

Les greffes d'organes concernent principalement des patients transplantés pulmonaire (plus de la moitié des patients) ou cardiaque (environ un tiers des patients). Dans quelques cas, il s'agissait de greffes hépatiques ou intestinales.

En **neurologie**, l'utilisation des IgIV dans une utilisation hors AMM hors PTT est principalement observée dans le traitement :

- des encéphalites. Les utilisations dans cette indication ont augmenté depuis quelques années (116 patients en 2017 versus 67 en 2014).
- des **neuropathies** (30 patients en 2017).

Par ailleurs, 4 patients avaient été traités pour une narcolepsie en 2016 et 2 patients en 2017. Il est à noter que le niveau de preuve dans cette indication est faible<sup>13</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> DIS autres que ceux de l'AMM.

<sup>12</sup> Le groupe d'experts IgHN de la région lle-de-France a pour but de promouvoir le bon usage des IgHN en région par la création de recommandations et d'outils spécifiques. Voir la composition du groupe sur http://www.omedit-idf.fr/home/groupe-detravail/immunoglobulines-iv/

<sup>13</sup> Gadian J, Kirk E, Holliday K, Lim M, Absoud M. Systematic review of immunoglobulin use in paediatric neurological and neurodevelopmental disorders. Dev Med Child Neurol. 2017 Feb;59(2):136-44 et recommandations ANSM du 02/05/2018.

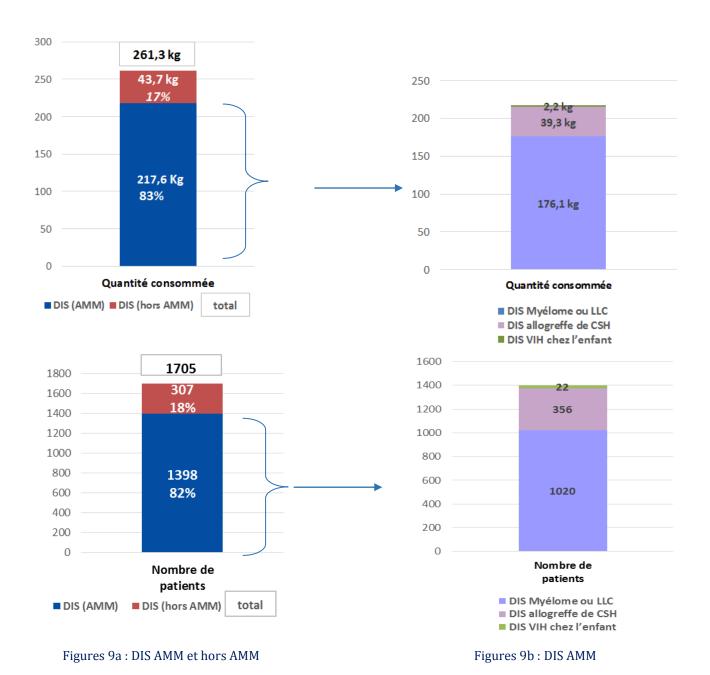
Dans les domaines thérapeutiques ci-dessous, l'utilisation dans des situations cliniques hors AMM hors PTT concerne :

- en dermatologie, principalement des ulcères de type pyoderma gangrenosum, des scléromyxœdèmes, des xanthogranulomes nécrobiotiques, des vascularites livédoïdes et des sclérœdèmes de Buschke.
- en **médecine interne**, essentiellement le syndrome de Clarkson (16 patients en 2016 et en 2017). D'autres pathologies auto-immunes sont concernées (par exemple : syndrome de Susac, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique, myosites) avec un nombre faible de patients.
- en maladies infectieuses, majoritairement le traitement de la virémie persistante à virus BK chez des transplantés rénaux (19 patients en 2017) et des chocs septiques/toxiniques. A noter qu'en 2016 et 2017, des IgIV ont été utilisées pour la prévention de la varicelle chez des patients contacts immunodéprimés malgré la disponibilité dans le cadre d'une autorisation temporaires d'utilisation nominative d'immunoglobulines spécifiques (Varitect®).
- **en cardiologie** dans le traitement des **myocardites** (infectieuses majoritairement ou post-immunothérapie).

# 1.3.5 Utilisations dans les déficits immunitaires secondaires

Les résultats présentés dans ce chapitre sont issus des données de l'enquête menée auprès des 11 ES les plus gros consommateurs en Ile-de-France (représentant >90% des dépenses de la région) (cf II. Méthodologie).

Les DIS représentent une part importante des consommations en IgIV (261,3 kg en 2017 soit 18,8% des consommations totales). La part des quantités consommées en dehors d'une indication AMM représentait 17% en 2017.



Figures 9a et 9b : Utilisations des IgIV dans les déficits immunitaires secondaires en 2017 (données recueillies auprès de 11 établissements)

2. Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées : évolution des consommations et des dépenses en Ile-de-France en hospitalisation dans les secteurs MCO

En 2017, les IgSC ont été utilisées dans 20 établissements de santé en Ile-de-France. La consommation globale s'élevait à **6288** g soit une **dépense de 278 848 euros** (figures 10 et 11).

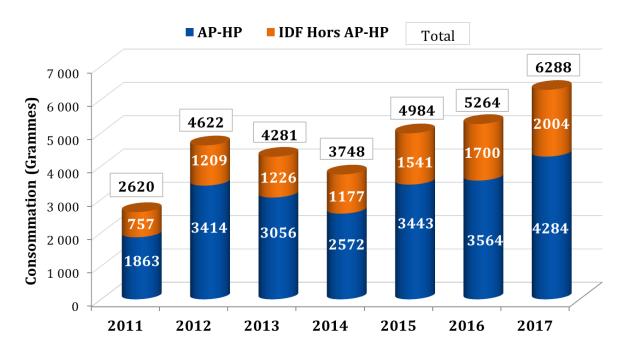


Figure 10: Evolution de la consommation des IgSC en Ile-de-France

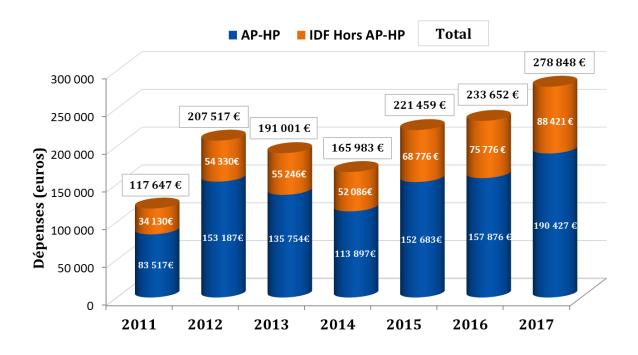


Figure 11 : Evolution des dépenses des IgSC en Ile-de-France

L'enquête menée auprès des 11 établissements les plus consommateurs d'IgHN montre qu'en 2017, les indications rapportées sont majoritairement celles de l'AMM à savoir les déficits immunitaires primitifs (35,8%) ou secondaires (43,3%). Pour 20,8% des quantités utilisées, il s'agit d'utilisations hors AMM.

Au travers des informations transmises dans les rapports annuels d'autoévaluation 2017 du CAQES en Ile-de-France, les établissements de santé ont déclaré des utilisations hors AMM hors PTT pour 70 patients :

- en immunosubstitution pour 44 patients (63 %)
- en immunomodulation pour 26 patients (37 %) dans des indications en neurologie et dans le cadre d'une greffe d'organe.

# V. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES DANS LES ÉTABLISSEMENTS HAD D'ILE-DE-FRANCE

En 2017, les IgHN ont été utilisées par deux établissements d'HAD en Ile-de-France. La consommation globale s'élevait à **37 028 g** (+ 16 % par rapport à 2016) soit une **dépense de 1 402 070** € (tableau VII).

Tableau V : Consommations et dépenses des IgHN dans les établissements HAD en 2016 et 2017

	Quantité consommée (g)		Dép	enses
Année	2016	2017	2016	2017
IgIV	31 000	36 280	1 180 481 €	1 367 794 €
IgSC	906	748	41 509 €	34 276 €
Total	31906	37 028 (+ 16 %)	1 221 990€	1 402 070 (+ 15 %)

L'analyse des « codes diagnostics » transmis par les établissements *via* le PMSI montre que les IgHN sont principalement utilisées en immunosubstitution ainsi que dans des indications de neurologie.

# VI. DISCUSSION-CONCLUSION

En Ile-de-France, la consommation d'IgHN a continué d'augmenter en 2017 (+ 2,9 %), positionnant cette classe médicamenteuse à la **première place** des dépenses des médicaments de la liste en sus (54,9 millions d'euros).

Il convient de noter que la majorité des prescriptions d'IgHN se fait dans le cadre de l'AMM ou des ex-PTT (84 % des quantités consommées). Toutefois, depuis la disparition des PTT au 1<sup>er</sup> janvier 2016 et en l'absence de mise en place de RTU pour ces ex-indications PTT, aucun dispositif n'encadre à ce jour leur prise en charge financière.

Par ailleurs, les situations cliniques dans lesquelles sont prescrites les IgHN sont de plus en plus nombreuses. Dans le même temps, les professionnels de santé restent dans l'attente de l'évaluation et de la validation des résultats de ces pratiques par les autorités de santé (après dépôt d'un dossier de demande par les laboratoires) par l'octroi d'une AMM ou d'une RTU (une seule extension d'AMM pour une nouvelle indication en 2016 pour la Tegeline® dans le traitement des phases de poussées aiguës de myasthénie).

L'augmentation des consommations d'IgIV en Ile-de-France en 2017 est essentiellement due à une utilisation croissante de ces médicaments dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques ainsi qu'en immunosubstitution (dans le cadre et en dehors de l'AMM). Cependant, il convient de noter que l'augmentation de consommations observée dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques et les DIP pourrait être en partie expliquée par des erreurs de renseignement d'indication lors de la prescription (qui ferait basculer une partie des consommations des DIS vers les DIP et une partie des consommations dans les neuropathies motrices multifocales vers les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques).

Une augmentation des consommations d'IgIV est observée depuis plusieurs années dans les DIS. En juin 2018, un <u>nouveau core SmPC</u><sup>14</sup> modifiant le libellé AMM des DIS a été publié par le CHMP<sup>15</sup> pour entrée en vigueur le 01/01/2019. Le nouveau libellé AMM est le suivant : « DIS chez des patients atteints d'infections sévères ou d'infections récidivantes, avec traitement antimicrobien inefficace et soit un échec avéré concernant les anticorps spécifiques<sup>16</sup> soit un taux des IgG sériques < 4 g/L ». Ce nouveau libellé AMM n'est plus restrictif en termes de pathologies cliniques (plus de limitation aux myélomes multiples, LLC et allogreffes) mais il est plus contraignant en termes de critères de mise sous traitement (échec de l'antibioprophylaxie et seuil d'IgG sériques). Avec l'entrée en vigueur de ces nouveaux libellés d'AMM, il est important de veiller au respect de ces critères de mise sous traitement, afin de maitriser les consommations.

Le <u>nouveau core SmPC</u><sup>14</sup> intègre également deux nouvelles indications (neuropathie motrice multifocale et polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique). En 2017, seules deux spécialités disposaient d'une AMM dans le traitement de la neuropathie motrice multifocale (Kiovig® (AMM européenne) et Tegeline® (AMM nationale)) et quatre spécialités dans les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (Privigen® (AMM européenne) et Clairyg®, Octagam®, Tegeline® (AMM nationales)). Dans le cadre de ce rapport, nous avons fait le choix d'exclure du bilan du hors AMM, les situations de recours à des spécialités ne disposant pas d'une AMM dans ces indications (cf. 1.3.4.2).

<sup>14</sup> Le core SmPC vise à harmoniser les informations contenues dans le RCP de certaines classes médicamenteuses

 $<sup>^{\</sup>rm 15}$  Committee for Medicinal Products for Human Use ou comité des médicaments à usage humain

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Incapacité à augmenter d'au moins deux fois le titre des anticorps IgG contre les antigènes polysaccharidiques

Au vu de ces changements, il semble important qu'une harmonisation rapide des RCP entre les spécialités disposant d'une AMM européenne (Flebogamma DIF®, Kiovig®, Privigen®) et celles disposant d'une AMM nationale (Clairyg®, Gammagard®, Octagam®, Tegeline®) soit mise en place.

Les utilisations hors AMM hors PTT des IgIV concernent principalement des indications en immuno-hématologie, en neurologie, et en transplantation d'organes (>85% des utilisations hors AMM hors PTT). L'utilisation des IgIV dans le cadre des transplantations d'organes, d'abord réservée à la transplantation rénale (indications ex-PTT), s'est étendue à d'autres indications en transplantations d'autres organes (cœur, poumon, foie...) et concerne près du tiers des utilisations hors AMM hors PTT.

Les consommations des IgSC au cours d'une hospitalisation sont globalement faibles. Elles sont principalement utilisées dans le cadre d'initiations de traitement pour une poursuite en ambulatoire ou chez des patients pour lesquels la voie d'abord veineuse est difficile. Une augmentation significative des consommations est néanmoins observée depuis 2014.

L'augmentation régulière de la consommation des IgHN expose les établissements à des risques de plus en plus importants de rupture d'approvisionnement. En 2017 et début 2018, les IgHN ont connu de fortes tensions d'approvisionnement sur l'ensemble du territoire. Dans ce contexte, des mesures ont été mises en place par les instances nationales afin d'encadrer les prescriptions des IgHN et de réserver leur utilisation aux situations jugées prioritaires et pertinentes (recommandations ANSM du 02/05/2018 - voir annexe 6). Ces recommandations intègrent notamment les critères cliniques ou biologiques justifiant un traitement par IgHN, les posologies recommandées et le cas échéant, les référentiels disponibles (recommandations du réseau des centres de référence, protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)...). La nécessité d'une validation préalable de la prescription par un avis spécialisé ou un réseau de référence maladie rare a également été introduite pour certaines indications (Cf. « coordonnées et modalités de demande d'avis auprès des filières/centres de référence maladies rares » sur le site de l'OMEDIT IDF). Trois niveaux de priorisations ont par ailleurs été définis : indications « prioritaires », indications « à réserver aux urgences vitales et/ou fonctionnelles et/ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques », indications « non prioritaires ». Ont également été mentionnées, de façon non exhaustive, des utilisations considérées non acceptables ou non justifiées en l'absence de données suffisamment robustes et pour lesquelles une prescription d'IgHN ne peut être envisagée. Parmi celles-ci, deux indications AMM ont été jugées caduques : la rétinochoïdopathie de Birdshot et les infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH. Concernant les utilisations dans les DIS, la nécessité d'une validation en réunion de

concertation pluridisciplinaire a été introduite ainsi que des critères de mise sous traitement (dosage pondéral des IgG<4g/L associé à des infections à répétition entraînant une hospitalisation).

Il convient de noter qu'actuellement, la prise charge financière en sus des GHS est prévue pour les indications AMM à l'exception du traitement des poussées aigües de myasthénie (AMM Tegeline®).

La prise en charge des indications hors AMM est prévue dans le cadre des CAQES à défaut, et par exception en l'absence d'alternative pour le patient (argumentation dans le dossier en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture).

Le suivi du respect des nouvelles recommandations ANSM semble indispensable au regard des fortes tensions d'approvisionnement au niveau national mais également au niveau mondial. Un bilan de l'impact de ces nouvelles recommandations sera réalisé par l'OMEDIT IDF avec le Resomedit en lien avec l'ANSM, en 2019.

# **ANNEXES**

# Annexe 1: Ordonnance IgIV - Juste Prescription, version 38 (Source: OMEDIT IDF)



		lo : .	The state of the s							
		Prescripteur	Patient							
Nor			Nom:							
			Prénom :							
			Date de naissance :							
		mr1 - 1	NIP/NDA:							
UA	:	Téléphone :	Poids (Kg) :							
	Tension d'approvisionnement en immunoglobulines humaines normales (IGHN)- <u>actualisation des recommandations ANSM</u> :  Dans une logique d'épargne des IGHN, il convient d'appliquer ces recommandations.									
	P F	Prioritaire RCP	Nécessité d'un avis en réunion de concertation pluridisciplinaire							
	A	réserver aux Urgences Vitales "su fonctionnelles	Mining the June 1997 Annual Company of the Company							
		en cas d'échec des alternatives thérapeutiques	Nécessité d'un avis du réseau de centres de références en cas d'initiation de traitement <sup>este</sup> u de réévaluation ( <u>Tableau CRMR IDF</u> )							
		Non Prioritaire	The state of the s							
		Ava FILNEMUS	Nécessité d'un avis de la filière FILNEMUS							
R	ESTRICTION	Précision des critères cliniques <sup>esteu</sup> biologiques justifiant l'utilisation des IGHN dans l'indication AMM concernée	Nécessité d'un avis spécialisé. Voir <u>liste proposée par le groupe</u> <u>d'experts Juste Prescription IDF</u>							
	Priorité		SES EN CHARGE EN SUS DES GHS							
	P	☐ Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'antico	orps							
=3		antibiothérapie prophylactique'	ez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, après échec d'une							
-81	UV		nétition entraînent une hornitalisation							
		I desage pendent des age viges et mittendes a re	es patients atteints de myélome multiple en phase de plateau n'ayant pas répondu au							
å	****	vaccin antipneumococcique <sup>4</sup>	es panents attemts de myelome munipie en phase de piateau n'ayant pas repondu au							
<b>Immunosubstitution</b>	UV	RESTRICTION ☐ dosage pondéral des IgG <4g/L et infections à ré	pétition entraînant une hospitalisation							
Ħ		☐ Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une allog								
耳	UV	RESTRICTION dosage pondéral des IgG <4g/L et infections à ré	pétition entraînant une hospitalisation							
		Indication caduque : Infection congénitale par le VIH avec des infections b	actériennes récurrentes							
		Syndrome de Guillain Barré								
	P	☐ chez l'enfant								
		RESTRICTION   chez l'adulte si contre-indication ou impossibilité de r	recourir à des échanges plasmatiques dans les 6 heures							
	P	☐ Maladie de Kawasaki								
			opathique), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant							
=	P	une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.								
£.	_		m score de Khellaf >8 et toujours en association avec les corticoïdes							
쿕			un score de Buchanan >3 ou un taux de plaquettes < 10 G/L							
ģ	UV	☐ Neuropathie motrice multifocale ( <u>Kiovig</u> <sup>2</sup> , <u>Tegeline</u> <sup>2</sup> )	RCP Avis FILNEMUS							
Ē		RESTRICTION Cliniquement évolutive nouvellement diagnostiquée	ou en cours de traitement et répondant aux IgIV							
nunomodulation			pura Octoroma Denisirana Tagalina)							
Ē	UV	Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (Clair	yg-, Ociagam-, Erivigen-, Legeline-)							
Polyradicinonevries inhammatoires demyentisantes chromques (Clarify, Octobrai, Provent, Legetone)  RESTRICTION Cliniquement évolutives après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et IgIV										
		Indication caduque : Rétinochoroïdopathie de Birdshot (Tegeline <sup>2</sup> )								
		INDICATIONS AMM NON PR	ISES EN CHARGE EN SUS DES GHS							
		Myasthénie : traitement des poussées aiguës ( <i>Tegeline</i> <sup>2</sup> ) <sup>4</sup>								
	UV	□ chez l'enfant								
			bilité dans les 6h de recourir à des échanges plasmatiques ou si échec/CI)							
		_ in the de decempendance algor (improve	0 Promised of 11 control of 17							

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Avis HAS/CT du <u>20/07/2016</u>: SMR important, ASMR V. Agrément aux collectivités publié au <u>JO du 29/11/2017</u>.



# ORDONNANCE

### IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE INTRAVEINEUSE

Noms commerciaux :

CLAIRYG<sup>®</sup>, FLEBOGAMMA DIF<sup>®</sup>, GAMMAGARD<sup>®</sup>, KIOVIG<sup>®</sup>, OCTAGAM<sup>®</sup>, PRIVIGEN<sup>®</sup>, TEGELINE<sup>®</sup>,



OMEDIT IDF 2018

Version: 38

Création : Mai 2004 Révision : Décembre 2018

### INDICATIONS HORS AMM AYANT FAIT L'OBJET D'UNE PRIORISATION NEUROLOGIE ☐ Myasthénie grave □ Cas de maladie non contrôlée par une corticothérapie et/ou des immunosuppress UV UV 🗆 Encéphalites auto-immunes et syndromes neurologiques paranéoplasiques dont syndromes de Lambert-Eaton et de l'homme MALADIES INFECTIEUSES Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole<sup>5</sup>. ☐ femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole □ suj et immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole □ enfants<6 mois dont la mère présente une rougeole, 🗆 enfants< 6 mois dont la mère n'a pas d'ATCD de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie matemelle 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 ATCD de rougeole HEMATOLOGIE 🗆 Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B19 chez les immunodéprimés et responsable d'une anémie sévère P Traitement de l'allo-immunisation fotomatemelle pla quettaire anti HPA-1 a avec antécédent avéré de thrombopénie néonatale P 🗆 Mala die de <u>Willebrand</u> acquise associée à une gammapathie monoclonale <u>IgG</u> avec un syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de v.W.F. ou nécessitant une intervention chirurgicale urgente engageant le pronostic vital ou fonctionnel P U Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticoïdes en complément ou en alternative UV à la plasmaphérèse Avis CRMR ☐ Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique ΠV 🗆 LNH ou autres déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L) et infections à répétition entraînant une hospitalisation UV 🗆 Mala die de <u>Willebrand</u> acquise associée à une gammapathie monoclonale <u>IgG</u> sans syndrome hémorragique sévère en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou concentrés de vWF ou relevant d'une intervention chirurgicale programmée n'engageant pas le pronostic vital ou fonctionnel. NP TRANSPLANTATION d'organes solides (rein, cœur, poumons et cœur-poumons) □ Traitement du rejet de greffe médié par <u>Ac</u> en cas d'échec ou contre-indication aux autres alternatives Prophylaxie des rejets médiés par Ac chez les patients traités par les plasmaphérèses : ☐ hyperimmunisés avant la greffe □ avec un (ou plusieurs) Ac contre le donneur (avec une MFI > 2000) après la greffe □ Désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente d'une greffe en dehors des plasmaphérèses MEDECINE INTERNE 🗆 Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, avec graves troubles de la déglutition RCP ☐ Syndrome de Clarkson (ou syndrome de fuite capillaire) ☐ Myosites à inclusion avec dysphagie pour les patients résistants aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs NP RCP Uascularites systémiques ANCA+ en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoïdes, immunosuppresseurs (méthotrexate, <u>azathiopinie</u> NP cyclophosphamide et rituximab) DERMATOLOGIE 🗆 Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par <u>nituximab</u>, et/ou corticos<u>téroï</u>des et/ou immunosuppresseurs UV 🗆 Pemphigoïde des muqueuses avec atteinte muqueuse étendue et/ou atteinte oculaire sévère et/ou atteinte laryngée, en impasse thérapeutique après un traitement de UV 3 à 6 mois par corticothérapie générale et/ou immunosuppresseurs et/ou rituximab ou en cas d'intolérance à ces traitements Epidermolyse bulleuse acquise a vec atteinte cutanée et/oumuqueuse étendue et/ou atteinte oculaire et/ou atteinte laryngée en échec thér<u>ape</u>utique après <u>un</u> traitement par rituximab et/ou corticostéroï des et/ou immuno suppresseurs INDICATIONS NON JUSTIFIEES OU NON ACCEPTABLES au regard des données disponibles Hématologie : déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants : défaut de production d'Ac Médecine interne : lupus érythémateux systémiques / (IgCr<4g/I), associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation, après validation en RCP / / Purpura thrombotique polyarthrite rhumatoïde / arthrite juvénile idiopathique, 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, maladie de Still / Syndrome de Felty / Asthme / échecs récidivants de fecondation in vitro avec ou sans Ac antiassociée à une gammapathie monoclonale de type IgA ou IgM/ Prophylaxie et traitement des rejets humoraux des organes autres que le rein, le cœur, phospholipides / nécrose épidermique toxique et SSJ/ poumons et cœur-poumons (sauf justification et après avis spécialisé) / désimmunisation des patients hyperimmunisés en attente de greffe organes urticaire et dermatite atopique / sclérodermie systémique autres que le rein, le cœur, poumons et cœur-poumons Maladies infectieuses : prévention des infections chez le Neurologie : autisme / narcolepsie grand prématuré / syndrome d'activation macrophagique secondaire à une infection à EBV

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Instruction N° DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole.



# ORDONNANCE

# IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE INTRAVEINEUSE

Modalities de financement

Version: 38

OMEDIT IDF 2018

Création : Mai 2004 Révision : Décembre 2018

# Noms commerciaux : CLAIRYG®, FLEBOGAMMA DIF®, GAMMAGARD®,

d'hyperprolinémie.	<u> </u>		•				
Cadre réservé à la pharmacie							
Médicament dispensé		Quantité	Numéro d'ordonnancier				
☐ CLAIRYG <sup>®</sup> solution	pour perfusion (50mg/ml) (prix: 40,45€ <sup>7</sup> /g)	•					
□ 1 g/20 ml	UCD: 9347573						
$\square$ 2,5 g/50 ml	UCD: 9347610						
□ 5 g/100 ml	UCD: 9347567						
□ 10 g/200 ml	UCD: 9347596						
□ 20 g/400 ml	UCD: 9347604						
□ FLEBOĞAMMA D	IF <sup>®</sup> solution pour perfusion (50mg/ml) (prix: 40,4	45 €°/g)					
□ 0,5 g/10ml	UCD: 9360651						
□ 2,5 g/50 ml	UCD: 9360697						
□ 5 g/100 ml	UCD: 9360668						
□ 10 g/200 ml	UCD: 9360674						
□ 20 g/400 ml	UCD: 9360680						
□ FLEBOĞAMMA D	IF * solution pour perfusion (100mg/ml) (prix: 40,	),45 €°/g)					
□ 5 g/50 ml	UCD: 9373748						
□ 10 g/100 ml	UCD: 9373725						
□ 20 g/200 ml	UCD: 9373731						
□ GAMMAGARD® p	oudre et solvant pour solution pour perfusion (50n	mg/ml) (prix: 56,15€6/g)					
□ 5 g/100 ml <sup>1</sup>	UCD: 9199078						
□10 g/200 ml	UCD: 9199055						
	our perfusion (100mg/ml) (prix : 40,45 €6/g)						
□1 g/10 ml	UCD: 9282709						
$\square 2,5 \text{ g/}25 \text{ ml}$	UCD: 9282721						
□5 g/50 ml	UCD: 9282738						
□10 g/100 ml	UCD: 9282715						
□20 g/200 ml	UCD: 9284890						
□30 g/300 ml	UCD: 9352516	••••					
□ OCTAGAM® solution	on pour perfusion (50mg/ml) (prix : 40,45 € 6/g)	***************************************					
□ 1 g/20ml	UCD: 9231669						
□ 2,5 g/50 ml	UCD: 9212502						
□ 5 g/100 ml	UCD: 9212488						
□ 10 g/200 ml	UCD: 9212494	•••••					
□ 25 g/500 ml	UCD: 9372619	***************************************					
	on pour perfusion (100mg/ml) (prix: 40,45 € (g)	•••••					
□2 g/20 ml	UCD: 9347969						
□5 g/50 ml	UCD: 9347981						
□10 g/100 ml	UCD: 9347952	•••••					
□20 g/200 ml	UCD: 9347975						
□ PPIVIGEN® solutio	on pour perfusion (100mg/ml) (prix: 40,45 €6/g)						
	UCD: 9341398						
□ 2,5 g/ 25 ml □ 5 g/50 ml	UCD: 9312675						
	UCD: 9312652						
□ 10 g/100 ml	UCD: 9312669	•					
□ 20 g/200 ml		•					
□ 40 g/400 ml	UCD: 9395112						
	et solvant pour solution pour perfusion (50mg/ml)	)(prix:40,45€%g)					
□ 0,5 g/10 ml	UCD: 9182824						
□ 2,5 g/50 ml	UCD: 9182847						
□ 5 g/100 ml	UCD: 9182853						
□ 10 g/200 ml	UCD: 9182830						
Date:/	/	ignature :					

Page 3 sur 3

<sup>6</sup> Prescription de GAMMAGARD<sup>®</sup> réservée aux patients ayant acquis des anticorps anti-JgA, responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup>Tarif de responsabilité TTC en vigueur

# Annexe 2: Ordonnance IgSC - <u>Juste Prescription</u>, version 18 (Source: OMEDIT IDF)





# ORDONNANCE

Dénomination Commune Internationale : IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE SOUS-CUTANEE Noms commerciaux :

GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

OMEDIT IDF 2018

Version: 18

MDS

Création: Mai 2005 Révision : Décembre 2018

	Prescripteur	Patient							
Nom:	<u>-</u>	Nom:							
N°RPF	S :	Prénom :							
Hôpita	1:	Date de naissand	e:						
Service	e/UA :	NIP/NDA:							
Téléph	one:	Poids (Kg):							
_ •	Indications AMM prises en charge								
Traiter	nent substitutif :								
Adultes (≥ 18 cms)	□ Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps (Gammanorm* [1000148], Hisentra* [1000168], Hyavia* [1000184]).  □ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée (Gammanorm* [1000149], Hisentra* [1000169], Hyavia* [1000185]).  □ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple (Gammanorm* [1000422], Hisentra* [1000423], Hyavia* [1000424].  □ Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (Gammanorm* [code en attente], Hisentra* [1000442], Hyavia* [1000405])								
Enfants (0 à 18 ara)	☐ Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorp ☐ Hypogammaglobulinémie, en pré et post-transplantation de cellules Hizentra <sup>2</sup> [1000442]).			rm² [code en attente],					
	Indications AMM non prises	en charge en sus de	s GHS						
Enfants (0a 18 ans)	Traitement substitutif:  □ Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps:  □ Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellul [1000436]).			q <sup>2</sup> : SMR insuffisant					
	yradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) omodulateur, chez les adultes et les enfants (0 à 18 ans) ( <i>Hizentra</i> <sup>2</sup> )	), en traitement d'er	ntretien après stabilisation par o	des <u>IgIV</u> : traitement					
	Autre motif de prescription (à just	tifier dans le dossie	r du patient)						
Précise.	r								
	Posolo	gie							
Spécial	ité: □ GAMMANORM <sup>2</sup> 165mg/ml (SC ou IM <sup>5</sup> ) □ HIZENTRA	200mg/ml (SC) 6	☐ HYQVIA <sup>2</sup> 100 mg/ml (SC	C) <sup>7</sup>					
Dose:	g/Kg soitg								
I	épartie sur jours								
	•								
Date:		la Pharmacia							
	Caute reserve a	Ouantité	Numéro d'ordonnancier	Numéro de lot					
□ GAM	MMANORM <sup>a</sup> 165mg/ml (sol inj SC/IM; prix: 45,95€/g) <sup>a</sup> - Conservati								
- 1g/6 m		-							
- 2g/12m - 4g/24m									
- 8g/48m									
	ENTRA <sup>a</sup> 200mg/ml (sol inj SC; prix: 45,95 €/g)° - Conservation à <25	°C. Ne pas congeler							
- 1g/5ml									
- 2g/10m - 4g/20m									
- 4g/20ff - 10g/50									
	□ HYQVIA <sup>2</sup> 100 mg/ml (sol inj SC; prix: 45,95 €/g) <sup>2</sup> - Conservation au réfrigérateur (2°C-8°C). Ne pas congeler.								
	ml UCD:9407370								
- 5g/50 r									
	0ml UCD:9407393 0ml UCD:9407401								
- 30g/30	Oml UCD.: 9407418								
Date:									

l [Code indication]. Cf. téferenfelliste en sus et actualité sur le site de l'OMEDITIDF.

2 Hyqqia • : AMM européenne (01/06/2016). Cette indication a fait l'objet d'un avis HAS/CT → SMR insuffisant (avis 06/12/2017).

3 Hyqqia • : AMM européenne (01/06/2016). Cette indication a fait l'objet d'un avis HAS/CT (avis 06/12/2017).

3 Hyqqia • : AMM européenne (01/06/2016). Cette indication a fait l'objet d'un avis HAS/CT (avis 06/12/2017).

4 Hyqqia • : AMM européenne (01/06/2016). Tanterte d'evaluation par la HAS/CT

4 Hygqia • : AMM européenne (01/06/2016). Tanterte d'evaluation par la HAS/CT

5 Voie IM possible pour le Gammanome L'injection par voie IM doit être réalisée par un médecin ou une infirmière. Attention, en cas de thrombocytopénie grave ou autres troubles de l'hémostase, la voie IM est contre-indiquée.

4 Contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux immanoglobulines humaines, en particulier dans de très rares cas de déficit en IgA où le patient produit des anticorps agrid-IgA

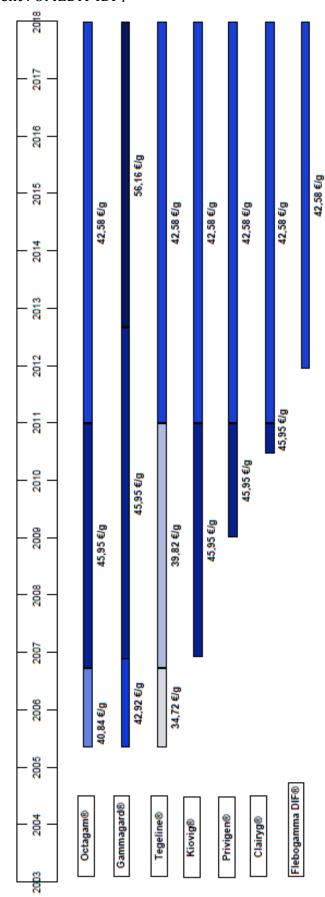
5 Tantif de responsabilité TC en vigueur.

5 Le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C jusqu'à 1 mois, sans être à nouveauréftigéré pendart cette pério de et doit être éliminé s'û n'a pas été utilisé à l'issue de cette pério de.

Fage l' sur l

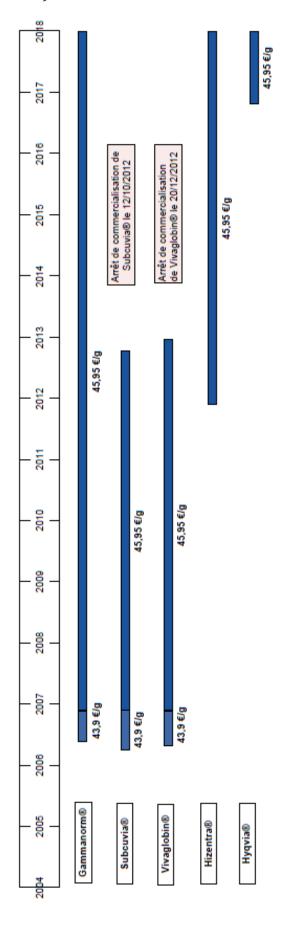
Annexe 3 : Evolution des tarifs de responsabilité des différentes spécialités d'IgIV

(Source : Assurance maladie – <u>Base des Médicaments et Informations Tarifaires</u>; Traitement : OMEDIT IDF)



**Annexe 4 :** Evolution des tarifs de responsabilité des différentes spécialités d'IgSC (Source : Assurance maladie - <u>Base des Médicaments et Informations Tarifaires</u> ;

Traitement: OMEDIT IDF)



Annexe 5 : Recommandations ANSM de « hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes » -  $\frac{02}{05}$ 

2010						
Indication	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			
* Situation correspondant à l'AMM			Instaurati on	Renouvellement	Posologie	
		Déficit	s immunita	ires		
Déficits immunitaire	es primitifs*	<ul><li>[P]</li></ul>			0,4g/kg en une perfusion toutes les 3 à 4 semaines	
		N	leurologie			
de Miller-Fisher) c contre-indication	ain-Barré* (ou variantes dont le syndrome hez l'enfant, et chez l'adulte en cas de ou d'impossibilité de recourir à des tiques 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	
(PIDC) cliniqueme	Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique* (PIDC) cliniquement évolutive après discussion du rapport bénéfice/risque des corticoïdes, échanges plasmatiques et		Avis en RCP et d'un centre de	Semestrielle par un centre de la filière FILNEMUS	Instauration et entretien : 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.	
motrice multifocale Lewis et Sumner	ce multifocale* et neuropathie sensitive et e avec bloc de conduction (syndrome de c) cliniquement évolutive nouvellement en cours de traitement et répondant aux IgIV	[UV]	la filière FILNEMUS	Rythme à adapter selon la réponse thérapeutique du patient	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.	
l'enfant, et chez l'a  Cas de d dans les plasmatiqu indication) Cas de corticothéi	écompensation aiguë (si impossibilité 6h de recourir à des échanges ues ou en cas d'échec ou de contre- maladie non contrôlée par une rapie et/ou des immunosuppresseurs d'une exacerbation avant geste	[UV]	Avis du centre de la filière FILNEMUS excepté pour les cas de décompen sations aiguës		1g/kg sur 1 à 3 jours	

Nouvelle indication	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 :  • 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)			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 gammapathie 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		<ul><li>[P]</li></ul>	Avis du réseau de centres de référence		1,2 g/kg en 3 jours soit 0,4g/kg/j				
Nouvelle indication	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 <sup>ème</sup> 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. <u>Cas particuliers en pédiatrie :</u> 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.				
Allogreffe de CSH avec défaut de production d'Ac* (dosage pondéral des IgG <4g/L), associé à des infections à répétition entraînant une hospitalisation			Passage en RCP		0,2 à 0,4g/kg en dose unique toutes les 3 à 4 semaines				

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 Avis du		2g/kg en 2 jours ou 0,4g/kg/j sur 5 jours si risque élevé d'insuffisance rénale
Nouvelle Anémie auto-immune hémolytique grave en impasse thérapeutique	[UV]	réseau de centres de référence		Sur avis du réseau de centres de référence
Maladie de Willebrand acquise associée à une gammapathie 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
	Malad	ies infectieu	ises	
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)
		ion d'organ		
(Rein, Co	eur, Pol	imons et Co	œur-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]			
		lecine interr		
		ammatoires a	uto-immunes	
Dermatomyosite et polymyosite corticorésistantes et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs, avec graves troubles de la déglutition		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	
	1	/ascularites		
Maladie de Kawasaki*	(P)			1.6 à 2g/kg sur 2 à 5 jours ou 2g/kg en dose unique à débuter durant les 10 premiers jours
Vascularites systémiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance ou d'intolérance aux corticoīdes immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine, cyclophosphamide et rituximab)		Avis spécialisé	Semestrielle	
	Malad	lies systémiq	ues	
Nouvelle indication Syndrome de Clarkson	[UV]			2g/kg tous les mois la 1 <sup>ère</sup> année sans récidive puis diminution année après année de moitié jusqu'à 0,25g/kg puis arrêt progressif.
<u>'</u>	D	ermatologie	•	
Pemphigus (vulgaire, foliacé/superficiel ou paranéoplasique) en impasse thérapeutique après un traitement par rituximati et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs Pemphigoïde des muqueuses (ex pemphigoïde cicatricielle)	[UV]			
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]	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
Nouvelle indication  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 rituximable et/ou corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs		Telefence		

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

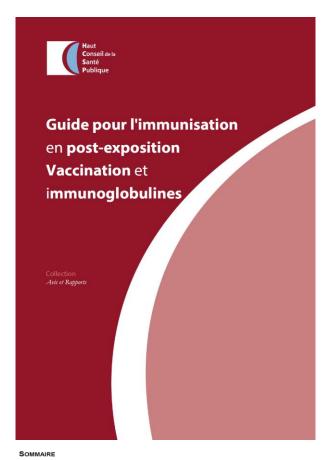
Déficits immunitaires
Déficits immunitaires secondaires ne répondant pas aux situations pré-citées et aux critères suivants :
- défaut de production d'Ac (dosage pondéral des IgG <4g/L),
- associés à des infections à répétition entraînant une hospitalisation
- après validation en RCP.
Neurologie
Autisme
Narcolepsie
Hématologie
Purpura thrombotique thrombocytopénique
Hémophille 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 gammapathie 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
Urticaire 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\*

**Annexe 6 :** Guide pour l'immunisation en post-exposition – Vaccination et immunoglobulines – Rapport 2016 (Source : Haut Conseil de la Santé Publique)





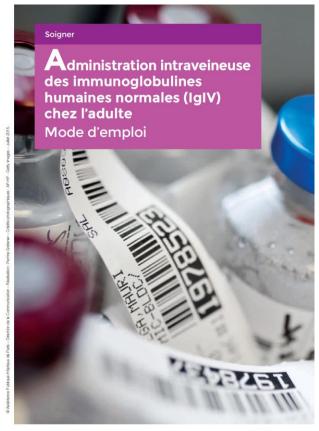
MANDAT	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
Objectifs de ce « guide »	7
Introduction	7
1 - Coqueluche	8
1.1 - Epidémiologie de la maladie	8
1.2 - Stratégie de vaccination contre la coqueluche en France	8
1.3 - En post-exposition	9
2 - Hépatite A	10
2.1 - Epidémiologie	10
2.2 - Moyens de prévention disponibles aujourd'hui en France	11
3 - Hépatite B	17
3.1 - Transmission du virus de l'hépatite B (VHB)	17
3.2 - Situations à risque	17
3.3 - Les moyens de prévention	18
3.4 - Données d'efficacité, modalités d'administration	20
4 - Infections invasives à méningocoque	26
4.1 - Généralités sur la transmission du méningocoque	26
4.2 - Quel est le type de contact à risque ?	26
4.3 - Les sujets contacts d'un cas d'IIM ont-ils un risque post exposition plus élevé aux IIM que la population générale (cas secondaires) ?	26
4.4 - Quels sont les objectifs de la prophylaxie ?	27
4.5 - Une prophylaxie est-elle capable de réduire le risque d'attaque d'IIM chez les sujets contacts ?	27
5 - Rage	31
5.1 - Situation épidémiologique	31
5.2 - Modalités de transmission	31
5.3 - Clinique	32
5.4 - Les vaccins antirabiques	32
5.5 - Les immunoglobulines antirabiques	33
5.6 - Les schémas de prophylaxie post-exposition selon les situations	34
6 - Rougeole, oreillons, rubéole	41
6.1 - La rougeole	41
6.2 - Les oreillons	45
6.3 - La rubéole	47

7	-Tétanos	5
	7.1 - Introduction	55
	7.2 - Agent causal	55
	7.3 - Mode de transmission	5
	7.4 - Physiopathologie	5
	7.5 - Caractéristiques de la maladie	56
	7.6 - Vaccination antitétanique	5
	7.7 - Seuil de protection	5
	7.8 - Durée de l'immunité	58
	7.9 - Les immunoglobulines antitétaniques	58
	7.10 - Prophylaxie post-exposition. Conduite à tenir en cas de plaie	5
В	- Varicelle	6
	8.1 - Epidémiologie	6
	8.2 - Histoire naturelle	6
	8.3 - Déterminer le statut immunitaire d'un patient vis à vis du VZV	6
	8.4 - Définir un contact à risque de transmission du VZV	6
	8.5 - Immunisation passive (immunoglobulines)	6
	8.6 - Vaccination	6
	8.7 - Tolérance, données de pharmacovigilance	6
	8.8 - Propositions de recommandation pour l'immunisation post-exposition	7
G	ilossaire	83
Т	ABLE DES MATIÈRES	84

Immunisation post-exposition - Vaccination et immunoglobulines/Février 2016

Haut Conseil de la santé publique

# **Annexe 7 :** Administration des IgIV chez l'adulte - Mode d'emploi (Sources : AP-HP et OMEDIT IDF - 07/2015)



## REMERCIEMENTS

Ce document a été élaboré par le groupe de travail suivant : M. LE JOUAN, C. MONTAGNIER-PETRISSANS, C. CADOZ HERNANDEZ, L. DEVILLE, O. FREYTAG, E. LEBEAUPIN, B. LEBRUN VIGNES, A. LIOU, J. LOPEZ, A. NAHMIASH, B. SARRUT, H. SAUVAGEON.

Coordination et réalisation de la plaquette : C. MONTAGNIER-PETRISSANS, M. LE JOUAN, M. CHEN, B. BALDACCHINO.

Pour mémoire, un groupe d'experts IgIV existe en région Île-de-France. Sa composition en 2015 : L. MOUTHON (président), T. AIT AISSA, D. DARDELLE, L. DEVILLE, B. GODEAU, J.-E. KAHN, M. LE JOUAN, P. LECHAT, C. LEGENDRE, J.-M. LEGER, A. LIOU, J. LOPEZ, N. MAHLAOUI, C. MONTAGNIER-PETRISSANS, E. OKSENHENDLER, H. SAUVAGEON.







IMMUNOGLOBULINES





Pour faciliter la mise en œuvre de ces recommandations, une check-list es

## ADMINISTRATION DU TRAITEMENT :

À tracer sur le même support que celui de la prescription médicale en mentionnant la date, l'heure, la dose administrée, la voie d'administration et les nom, prénom, signature et fonction du professionnel ayant réalisé l'acte

Les prémédications doivent faire l'objet d'une prescription médicale

# TRAÇABILITÉ RÉGLEMENTAIRE :

À réaliser dans le dossier du patient ainsi que sur le bordereau transmis par la pharmacle (à l'aide des étiquettes détachables présentes sur chaque filagon d'iaux)

Toute non-administration doit être justifiée dans le dossier du patient.



# **PRÉREQUIS**

# Dans quel environnement les IgIV sont-elles administrées ?

Les IgIV sont administrées dans un environnement approprié et sécurisé avec, à proximité, un chariot d'urgence et de l'oxygène, notamment lors de la première perfusion ou lors d'un changement de spécialité d'IgIV.

Les résultats des différents paramètres biologiques et cliniques (notamment poids actualisé du patient) doivent-ils être transmis systématiquement au prescripteur pour accord avant administration du traitement?



Non, pas systématiquement, seulement si elle est prescrite, et dans ce cas :

- commencer l'hydratation avec un soluté de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %, un quart d'heure avant la pose de la perfusion d'igIV,
- administrer l'antihistaminique H1, le paracétamol, l'antiémétique ... conformément à la prescription.



# Que faire si le patient a de la fièvre ?

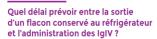
Si le patient présente des signes d'infection évolutive, l'administration d'IgIV peut être reportée de quelques jours, selon l'avis du médecin.

# PRÉPARATION DE LA PERFUSION

# **BONNES PRATIQUES DE PERFUSION**

### Quels éléments contrôler, en lien avec l'identité du patient, avant de commencer à préparer la perfusion ?

Le contenu de la prescription, la présence du bordereau de traçabilité, les médicaments dispensés par la PUI (lot(s), quantités, date de péremption, aspect de la solution).



30 minutes au minimum (si possible 2 heures avant).

## Comment préparer les IgIV ?

- Pour les Ig lyophilisées, utiliser le système de transfert fourni pour la reconstitution; agiter modérément par un mouvement de rotation doux, pour éviter la formation de mousse après reconstitution (pour Tegeline® et Gammagard®).
- Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant un dépôt.
- Étiqueter la préparation, en mentionnant le nom du patient et les caractéristiques de la perfusion (heure du début, durée et vitesse).



# **Peut-on perfuser un autre médicament de façon concomitante ?** Non, à l'exception des solutés d'hydratation.

## Comment administrer le médicament ?

Par voie intraveineuse:

- à l'aide d'une pompe munie d'une tubulure adaptée plutôt que par simple gravité,
- · avec un robinet à 2 voies permettant la perfusion du soluté d'hydratation,
- en utilisant une seule tubulure de perfusion par administration.

NB : Il n'est pas nécessaire d'ajouter un filtre car les chambres compte-goutte de toutes les tubulures de perfusion comportent un filtre 15  $\mu$ m.

# Comment ajuster la vitesse de perfusion et la surveiller ?

- Cette vitesse se calcule en ml/kg/heure (avec le poids actualisé du patient):
  - débuter lentement la perfusion d'IgIV puis augmenter progressivement la vitesse en fonction de la tolérance, en respectant les différentes vitesses d'administration préconisées sans dépasser la vitesse maximum (cf tableau page 6),
  - en cas d'insuffisance rénale (ou de risque\*), adapter cette vitesse.
- · Ces précautions doivent être mises en œuvre à chaque perfusion.
- Les événements indésirables sont réduits en évitant des débits de perfusion trop rapides.
- $\star$  Insuffisance rénale pré-existante, diabète, hypovolémie ou obésité, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge supérieur à 60 ans.



Spécialité	Concentration mg/ml (%)	Débit de perfusion à la 1èm demi-heure en ml/kg/h	Débit maximal de perfusion par la suite en ml/kg/h
Clairyg®	50 (5%)	1	4
Gammagard*	50 (5%)	0,5	4* à 8
Kiovig®	100 (10%)	0,5	6 à 8
Octagam®	50 (5%)	1	5
Octagam®	100 (10%)	0,6 à 1,2	7,2
Privigen®	100 (10%)	0,3	4 (7,2 si DIP**)
Tegeline*	50 (5%)	1	4

\* 0,5 ml/kg/h pour la première perfusion \*\* DIP : déficits immunitaires primitifs

Sources: Résumés caractéristiques des produits et modalités pratiques d'administration des médicaments dérivés du plasma et de leurs analogues recombinants - édition 2015 Lopez, Zerhouni, Cahoreau, Danieau - Groupe PERMEDES de la société française de pharmacie cliniaue (SPPC)

# Les règles d'administration sont-elles différentes à J2, à J3 et jusqu'à J5 ?

Non, mais

4

- · changer si besoin le cathéter périphérique,
- il est conseillé de poser, en fin de perfusion et si maintien du cathéter périphérique, soit un obturateur, soit un prolongateur court muni d'une valve bidirectionnelle (se reporter aux recommandations en vigueur du CCLIN Paris Nord\*\*\*).

# Comment anticiper les cures suivantes avec le patient ?

- Informer le patient qu'un bilan biologique lui a été prescrit.
- Vérifier avec lui la programmation des prochaines cures.

\*\*\* Lien pour télécharger les recommandations : http://www.cclinparisnord.org/Guides/FT9\_PICC\_V2.pdf



### Quelle est la conduite à tenir en cas de non administration des IgIV ?

- · En informer le prescripteur.
- En informer le pharmacien et retourner le(s) flacon(s) d'IgIV à la pharmacie le jour même avec le bordereau de traçabilité.
- Tracer sur le support de prescription la justification de cette non administration et les nom, prénom, signature et fonction du professionnel en charge du patient.
- Tracer également les éléments de surveillance sur la feuille de surveillance nominative.



7

# **SURVEILLANCE DU PATIENT**

### Pourquoi surveiller le patient ?

Afin de détecter des signes d'éventuels événements indésirables au cours ou à l'arrêt de la perfusion et dans les jours qui suivent.

### Comment prévenir au mieux l'apparition d'événements indésirables liés à la perfusion d'IgIV ?

- · Hydrater le patient.
- · Administrer, sur prescription médicale, des antalgiques, des antipyrétiques ou des antihistaminiques (ex. : dexchlorpheniramine = Polaramine®...) avant et après la perfusion (prévention notamment des symptômes pseudo-grippaux).
- Surveiller la vitesse de perfusion et la diminuer si besoin.
- · Administrer les IgIV en perfusion si besoin sur 24 heures ou plus.

## Quand surveiller le patient et combien de temps ?

- · Au début de la perfusion
- Pendant toute la durée de la perfusion, notamment à chaque changement de flacon et à chaque palier.
- · Après l'arrêt de la perfusion :

8

- pendant au moins une heure s'il s'agit de la première perfusion d'IgIV - pendant au moins 20 minutes pour les administrations suivantes
- Dans les jours qui suivent l'administration (demander au patient de contacter l'hôpital si apparition d'effets indésirables).

NB: Le médecin est seul juge de la nécessité d'une surveillance supplémentaire en milieu hospitalier.

### Dans quels cas doit-on renforcer la surveillance du patient?

- · Si la posologie en IgIV est élevée
- S'il s'agit de la première perfusion d'IgIV.
- Si le patient a un risque d'insuffisance rénale ou d'évènements thromboemboliques ou en cas de terrain particulier.
- Si le patient reçoit un traitement pouvant altérer la fonction rénale (diurétiques, aminosides ...).
- Si le patient présente des effets indésirables aux IgIV (voir ci-dessous).

### Comment surveiller le patient pendant la perfusion ? (voir check-list)

La surveillance doit être tracée dans le dossier du patient et concerne notamment la survenue d'éventuels effets indésirables, par exemple l'apparition d'une anémie hémolytique (risque d'apparition d'insuffisance/ de dysfonctionnement rénal lié à l'hémolyse ou de coagulation intravasculaire disséminée).

### Quels symptômes doit-on plus particulièrement surveiller après la perfusion?

Les céphalées accompagnées de nausées et de vomissements qui peuvent survenir entre 12 heures et plusieurs jours après l'administration d'IgIV.

### Quelle est la conduite à tenir devant un effet indésirable ?

Contacter le prescripteur dans tous les cas. Un chariot d'urgence doit être maintenu à proximité des professionnels.



9

# CONDUITE À TENIR SI EFFETS INDÉSIRABLES

En informer systématiquement le prescripteur.

# Effets indésirables légers et/ou modérés :

Céphalées, frissons, hyperthermie, nausées, vomissements, manifestations allergiques, myalgie...

- · Ralentir la vitesse de perfusion (voire arrêter transitoirement
- la perfusion puis reprendre avec un débit plus lent). • Renforcer la surveillance toutes les 5-15 minutes.
- · Administrer, sur prescription médicale, des antalgiques des antipyrétiques ou des antihistaminiques H1 après la perfusion en cas de symptômes pseudo-grippaux (frissons, douleurs musculaires...).
- Tracer les effets indésirables et les actions mises en place dans le dossier du patient et déclarer l'effet indésirable

## Effets indésirables graves :

Chute de pression artérielle, dyspnée, réaction anaphylactique, état de choc

## Dans un premier temps :

- Arrêter immédiatement la perfusion.
- Mettre en place le traitement prescrit ou protocolisé.
  Informer le patient et renforcer sa surveillance.

## Dans un deuxième temps :

- Faire une hémoculture en cas d'hyperthermie importante.
- · Contacter la pharmacie (et le centre de pharmacovigilance).
- Remplir la feuille de surveillance en mentionnant :
- le type d'événement indésirable - l'heure de survenue
- les paramètres vitaux
- l'heure d'appel du médecin et son nom
- l'heure d'appel du pharmacien et son nom
- · Déclarer l'effet indésirable



### Faut-il déclarer les effets indésirables susceptibles d'être dûs aux IgIV?

Oui, quelle que soit la gravité, afin de prendre si besoin les mesures

# Qui doit déclarer ces effets indésirables ?

Toute personne habilitée à prescrire, dispenser ou administrer des IgIV. Le patient peut également faire cette déclaration.

# Quand doit-on déclarer ces effets indésirables ?

Immédiatement.

# Où déclarer ces effets indésirables ?

Auprès du correspondant local de pharmacovigilance des médicaments dérivés du sang désigné par l'établissement qui transmettra au centre régional de pharmacovigilance ou directement auprès de celui-ci.

# Points importants à retenir :

Connaître l'indication car les posologies sont différentes selon le type d'indication.

Connaître les événements indésirables susceptibles de survenir

Connaître le poids actualisé du patient et la concentration en IgIV de la spécialité

Avoir l'accord du prescripteur avant d'installer le patient, de lui poser une voie veineuse et de préparer le médicament.

Hydrater le patient.

Maîtriser le débit d'administration des IgIV grâce à une pompe de perfusion en commençant progressivement jusqu'au débit maximal autorise

Surveiller le patient pendant et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion.

Ne pas oublier de remplir le support de traçabilité et de le transmettre

Ne pas oublier le cas échéant de déclarer tout effet indésirable.

ANNEXE	AVANT ADMINISTRATION DE LA PERFUSION PRÉREQUIS : éléments à connoître AVANT d'installer le patient
C	Bilan biologique récent porté à la connaissance du prescripteur
Check-list	- Constantes du patient communiquées au prescripteur :
	• poids actualisé
Administration intraveineuse	• température
des immunoglobulines	clairance de la créatinine     pression artérielle (PA)
humaines normales (IgIV)	- Accord du prescripteur pour l'administration du traitement
	2 La prescription médicale comporte les éléments suivants :
IDENTIFICATION DU PATIENT	- Nom de la spécialité d'IgIV
ÉTIQUETTE DU PATIENT OU NOM	- Posologie d'IgIV - Durée de la perfusion
ÉTIQUETTE DU PATIENT OU NOM :	- Prémédication (si besoin)
PRÉNOM :	- Protocole d'hydratation (si besoin)
DATE DE NAISSANCE :	
	INSTALLATION DU PATIENT
SERVICE DATE DE PRESCRIPTION	Le patient devra être installé <b>confortablement</b> , l'administration durant plusieurs heur Un chariot d'urgence ainsi aue de l'oxygène doivent être accessibles immédiatemen
	Un chariot d'urgence ainsi qué de l'oxygène doivent être accessibles immédiatemen en cas d'urgence.
	3 - Déclinaison par le patient de son identité (nom, prénom, date de naissance)
PRESCRIPTEUR	- Information du patient sur le traitement administré
T ALSONIFICON	- Existence d'une diurèse spontanée
	- Mise en place du cathéter périphérique
	- Mise en place du protocole d'hydratation (si présent)
	Administration de la prémédication (si présente)      Réaction d'hypersensibilité lors de cures précédentes ?
CHECK-LIST ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE  IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES (IgIV)	_
ADMINISTRATION DES IGIV	APRÈS ADMINISTRATION DE LA PERFUSION Surveillance et traçabilité
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER	
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   B - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION  8 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   B - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION  8 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV Surveillance de la diurèse - Survenue d'effets indésirables immédiats Prochaine séance programmée
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  oncordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION    B - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION  8 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription Concordance spécialité prescrite/spécialité délivrée par la pharmacie Concordance numéro(s) de lot de la spécialité/numéro(s) de lot lu bordereau de traçabilité « pharmacie » Concordance dose prescrite/dose dispensée par la pharmacie Concordance dose prescrite/dose dispensée par la pharmacie Contrôle de la date de péremption du médicament Lacons portés à température ambiante avant administration  PRÉPARATION DE LA PERFUSION  Préparation à réaliser dans des conditions adaptées (asepsie, ne pas déranger)	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION  8 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   B - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   B - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV —  - Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV —  - Surveillance de la diurèse —  - Survenue d'effets indésirables immédiats —  - Prochaine séance programmée —  - Nouveau bilan biologique prescrit —  - Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient —  - Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION   9 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient —
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance Identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Oncordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION  8 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV —  Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV —  Surveillance de la diurèse —  Survenue d'effets indésirables immédiats —  Prochaine séance programmée —  Nouveau bilan biologique prescrit —  Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient —  Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  9 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient —  Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   3 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance de la diurèse — Survenue d'effets indésirables immédiats — Prochaine séance programmée — Nouveau bilan biologique prescrit — Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  3 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *  Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — - Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — - Surveillance de la diurèse - Survenue d'effets indésirables immédiats — - Prochaine séance programmée — - Nouveau bilan biologique prescrit — - Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — - Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — - Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance Identité patient/prescription Concordance spécialité prescrite/spécialité délivrée par la pharmacie Concordance numéro(s) de lot de la spécialité/numéro(s) de lot lu bordereau de traçabilité « pharmacie » Concordance dose prescrite/dose dispensée par la pharmacie Concordance dose prescrite/dose dispensée par la pharmacie Contrôle de la date de péremption du médicament Calacons portés à température ambiante avant administration  PRÉPARATION DE LA PERFUSION  Préparation à réaliser dans des conditions adaptées (asepsie, ne pas déranger)  tiquetage de la préparation mentionne : Com du patient Calacons portés à des conditions adaptées (asepsie, ne pas déranger)  MODALITÉS D'ADMINISTRATION  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient  Concordanc	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   1 Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   3 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance de la diurèse — Survenue d'effets indésirables immédiats — Prochaine séance programmée — Nouveau bilan biologique prescrit — Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  3 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *  Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   3 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance de la diurèse — Survenue d'effets indésirables immédiats — Prochaine séance programmée — Nouveau bilan biologique prescrit — Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  3 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *  Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance Identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   3 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance de la diurèse — Survenue d'effets indésirables immédiats — Prochaine séance programmée — Nouveau bilan biologique prescrit — Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  3 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *  Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet
ADMINISTRATION DES IgIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance Identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   3 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance de la diurèse — Survenue d'effets indésirables immédiats — Prochaine séance programmée — Nouveau bilan biologique prescrit — Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  3 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *  Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet
ADMINISTRATION DES IGIV  VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER  Concordance identité patient/prescription	Surveillance et traçabilité  FIN DE LA PERFUSION   3 - Maintien de l'hydratation pendant 20 minutes après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance du patient durant 1 heure après la fin de la perfusion d'IgIV — Surveillance de la diurèse — Survenue d'effets indésirables immédiats — Prochaine séance programmée — Nouveau bilan biologique prescrit — Effets indésirables pouvant survenir expliqués au patient — Coordonnées du service transmises au patient —  TRAÇABILITÉ DE L'ADMINISTRATION  3 - Traçabilité (report du ou des numéro(s) de lot(s) administré(s) au patient) assurée dans le dossier du patient — Traçabilité de l'administration du traitement transmise à la pharmacie —  Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un *  Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet