IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES INTRAVEINEUSES ET SOUS-CUTANÉES :

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

RAPPORT 2017

omedit

ILE DE FRANCE

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 :

Yasmine HASSANI

Rédaction :

Yasmine HASSANI

Relecture :

Léa BOISSINOT, Mathilde DOMPNIER, Patricia LE GONIDEC, Luc MOUTHON, Charlène PREVOST

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

LISTE DES TABLEAUX **4**
LISTE DES FIGURES **4**
LISTE DES ANNEXES **4**
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES **5**
L'ANNÉE 2016 EN BREF **6**
I. INTRODUCTION **7**
II. MÉTHODOLOGIE **8**
1. Analyse des consommations et des dépenses globales **8**
2. Analyse des consommations par indication/groupe d'indications dans les établissements MCO... ..... **8**
2.1 Analyse des données de consommation par indication AMM, ex-PTT/indications pertinentes 9
2.2 Analyse des utilisations hors-référentiels 9
III. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES DANS LES ÉTABLISSEMENTS MCO D'ILE-DE-FRANCE **10**
1. Immunoblobulines humaines normales intraveineuses (IgIV) **10**
1.1 Analyse des consommations et des dépenses globales 10
1.1.1. Évolution des consommations et des dépenses entre 2011 et 2016 10
1.1.2. Part de la consommation en Ile-de-France rapportée à la consommation nationale 11
1.2 Analyse des consommations globales par type d'établissements 13
1.2.1 Consommation en 2016 13
1.2.2 Evolution de la consommation 2014/2016 13
1.3 Analyse des consommations par indication 14
1.3.1 Consommation par groupe d'indications en 2016 14
1.3.2 Consommation par indication AMM et ex-PTT en 2016 14
1.3.3 Evolution des consommations par indication AMM et ex-PTT/indications pertinentes entre 2014 et 2016 17
1.3.4 Analyse des utilisations hors-référentiels 19
1.3.4.1. Utilisations hors-référentiels par type d'établissements 19
1.3.4.2. Utilisations hors-référentiels par domaine thérapeutique 19
1.3.5 Utilisations dans les déficits immunitaires secondaires 21
2. Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées (IgSC) : évolution des consommations et des dépenses en Ile-de-France **22**
IV. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES DANS LES ÉTABLISSEMENTS D'HOSPITALISATION À DOMICILE (HAD) D'ILE-DE-FRANCE **23**
V. DISCUSSION-CONCLUSION **24**
VI. ANNEXES **26**

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : CONSOMMATION DES IGIV EN FONCTION DU TYPE D'ETABLISSEMENTS (PUBLICS, ESPIC, PRIVES) EN 2014 ET 2016 13
TABLEAU II : REPARTITION DES CONSOMMATIONS DES IGIV EN 2016 POUR LES INDICATIONS AMM 15
TABLEAU III : REPARTITION DES CONSOMMATIONS DES IGIV EN 2016 POUR LES INDICATIONS EX-PTT/PERTINENTES 15
TABLEAU IV: EVOLUTION DES CONSOMMATIONS PAR INDICATION (AMM, EX-PTT/INDICATIONS PERTINENTES) ENTRE 2014 ET 2016 18
TABLEAU V : ETABLISSEMENTS DECLARANT DES UTILISATIONS HORS-REFERENTIELS 19
TABLEAU VI : CONSOMMATIONS DES IGSC EN 2016 PAR GROUPE D'INDICATIONS 23
TABLEAU VII : CONSOMMATIONS ET DEPENSES DES IGHN DANS LES ETABLISSEMENTS HAD EN 2014 ET 2016 23

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES IGIV EN ILE-DE-FRANCE 10
FIGURE 2 : EVOLUTION DES DEPENSES D'IGIV EN ILE-DE-FRANCE 11
FIGURE 3 : PART DE LA CONSOMMATION DES IGIV EN ILE-DE-FRANCE RAPPORTEE A LA CONSOMMATION NATIONALE 11
FIGURE 4 : CONSOMMATIONS REGIONALES DES IGIV EN 2016 12
FIGURE 5 : CONSOMMATIONS DES IGIV EN 2016 (NOMBRE DE PATIENTS ET QUANTITE CONSOMMEE) 14
FIGURE 6 : UTILISATIONS HORS-REFERENTIELS DES IGIV SELON LE DOMAINE THERAPEUTIQUE 19
FIGURE 7 : UTILISATIONS DES IGIV DANS LES DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES (DONNEES RECUEILLIES AUPRES DE 11 ETABLISSEMENTS) 21
FIGURE 8 : EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES IGSC EN ILE-DE-FRANCE 22
FIGURE 9 : EVOLUTION DES DEPENSES DES IGSC EN ILE-DE-FRANCE 22

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : ORDONNANCE IGIV - REFERENTIEL DE LA JUSTE PRESCRIPTION, VERSION 31 (SOURCE : OMEDIT IDF) 26
ANNEXE 2 : ORDONNANCE IGSC - REFERENTIEL DE LA JUSTE PRESCRIPTION, VERSION 13 (SOURCE : OMEDIT IDF) 28
ANNEXE 3 : EVOLUTION DES TARIFS DE RESPONSABILITE DES DIFFERENTES SPECIALITES D'IGIV 29
ANNEXE 4 : EVOLUTION DES TARIFS DE RESPONSABILITE DES DIFFERENTES SPECIALITES D'IGSC 30
ANNEXE 5 : CIRCULAIRE RELATIVE A LA SURVEILLANCE DES APPROVISIONNEMENTS EN IGHN ET A LA GESTION DES SITUATIONS DE TENSION (SOURCE : MINISTERE DE LA SANTE DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS) 31
ANNEXE 6 : ACTUALISATION DE LA PROPOSITION DE HIERARCHISATION DES INDICATIONS DES IGIV EN SITUATION DE TENSION FORTE SUR LES APPROVISIONNEMENTS POUR LE MARCHE FRANÇAIS (SOURCES : AFSSAPS/DGS, 18/09/2013) 35
ANNEXE 7 : GUIDE POUR L'IMMUNISATION EN POST-EXPOSITION – VACCINATION ET IMMUNOGLOBULINES – RAPPORT 2016 (SOURCE : HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE) 39
ANNEXE 8 : ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES (IGIV) CHEZ L'ADULTE - MODE D'EMPLOI (SOURCES : AP-HP ET OMEDIT IDF) 40

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 *(ex AFSSaPS)*
AP-HP	Assistance publique des hôpitaux de Paris
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CBU	Contrat de bon usage
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DIS	Déficit immunitaire secondaire
ES	Etablissement de santé
HAD	Hospitalisation à domicile
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
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation

L'ANNÉE 2016 EN BREF

Les immunoglobulines humaines normales se positionnent au **3ème rang** des dépenses des médicaments de la liste en sus en Ile-de-France.

Les **immunoglobulines intraveineuses** consommées au cours d'une hospitalisation en Ile-de-France :

- Consommation de **1418,9 kg,** soit une dépense de **54 millions d'euros**.
- Une évolution régulière de la consommation est observée depuis plusieurs années. Cette augmentation s'élève à **+6,5%** en 2016 par rapport à 2015**.**
- Environ **66% des patients sont traités dans le respect des indications AMM**, **16% dans le cadre d'une indication ex-PTT**[1] et **18% dans le cadre d'une indication hors-référentiels**.
- Les indications ayant connu les augmentations les plus importantes en 2016 par rapport à 2014 sont : les polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques, les déficits immunitaires secondaires, les polymyosites/dermatomyosites corticorésistantes et les neuropathies motrices multifocales.
- **Environ 1115 patients traités dans le cadre d'une utilisation hors-référentiels** :
  - **44% dans le cadre d'une indication relevant de l'immunohématologie** : déficits immunitaires secondaires (autres que ceux inclus dans l'AMM), traitement post-natal de l'alloimmunisation materno-fœtale, cytopénies auto-immunes.
  - Près d'**un tiers dans le cadre d'une greffe d'organe** hors greffe rénale (pulmonaire, cardiaque, hépatique, rénale).

Les **immunoglobulines sous-cutanées** consommées au cours d'une hospitalisation en Ile-de-France :

- Consommation de **5,3 kg,** soit une dépense de **233 652 euros**.
- Environ **73% des patients sont traités dans le respect des indications AMM et 27% dans le cadre d'une indication hors-référentiels**.
- **114 patients traités dans le cadre d'une utilisation hors-référentiels** : chez 75% d'entre eux pour de l'immuno-substitution et 25% comme traitement immunomodulateur (notamment en neurologie et dans le cadre d'une greffe d'organe).

[1] Ex-PTT + 2 indications jugées pertinentes par le groupe expert régional « Juste prescription des IGHN » en lien avec l'ANSM, à savoir : le traitement anténatal de l'allo-immunisation materno-fœtale antiplaquettaire en cas de grossesse à risque (fœtus incompatible) et l'érythroblastopénie associée à une infection chronique par le Parvovirus B19 chez l'immunodéprimé, sous réserve d'une inclusion dans un suivi de cohorte national.

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 de substitution des déficits immunitaires, 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 2016 en France).

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 immunoglobulines humaines normales 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) 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'alternatives avec AMM disponible sur le marché. A ce jour, aucune RTU n'a été accordée par l'ANSM pour les IGHN.

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 croitre. En 2016, les IGHN constituaient le 3ème 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 pouvant être 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 à l'hôpital (hors rétrocession).

Ce rapport a été réalisé en collaboration avec le groupe expert « Juste prescription IGHN » de la région Ile-de-France, dont la principale mission est la promotion du bon usage des IGHN.

II. MÉTHODOLOGIE

Le bilan présenté dans ce rapport intègre uniquement les données d'utilisation des IGHN **au cours d'une hospitalisation** (hors rétrocession hospitalière).

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)). 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 dans ce rapport 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 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[2] 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 et les ES privés d'intérêt collectif (ESPIC).
- pour les établissements d'hospitalisation à domicile (HAD) : soit tous les établissements HAD (autonomes ou non, avec ou sans pharmacie à usage intérieure).

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.
- **Ex-PTT/indications pertinentes** : correspond aux ex-protocoles thérapeutiques temporaires. Octroyés par l'ANSM (ex-AFSSaPS) entre 2009 et 2011, il s'agissait de

[2] Dépenses au tarif de responsabilité + écart médicament indemnisable (EMI).

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. Deux indications supplémentaires jugées pertinentes par le groupe expert régional « Juste prescription des IGHN »[3] en lien avec l'ANSM figurent également dans ce groupe, à savoir : 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, sous réserve d'une inclusion dans un suivi de cohorte national.

- **Hors-référentiels** : correspond aux indications hors AMM, hors PTT/indications pertinentes, dont le rapport bénéfice/risque n'a pu être établi pas l'ANSM ou aux situations cliniques non encore étudiées par celle-ci.

2.1 Analyse des données de consommation par indication AMM, ex-PTT/ indications pertinentes

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**[4] en Ile-de-France (représentant **92% des dépenses de la région**) a donc été réalisée afin de recueillir les données de consommation par indication pour les années 2014 et 2016.

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**.

2.2 Analyse des utilisations hors-référentiels

Les données analysées ont été recueillies à partir des éléments communiqués dans les rapports d'étapes transmis par les ES dans le cadre du CBU[5]. Ce contrat est signé pour une durée de trois à cinq ans entre le directeur de l'établissement de santé, le directeur de l'agence régionale de santé et le médecin-conseil régional du régime général de l'assurance maladie. Il vise à promouvoir une prise en charge médicamenteuse sécurisée et efficiente et à maîtriser les dépenses des médicaments et dispositifs médicaux implantables inscrits sur la liste en sus par leur bon usage. Un **rapport d'étape annuel 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

[3] Le groupe d'experts IGHN de la région Ile-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-de-travail/immunoglobulines-iv/.

[4] 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.

[5] En 2018, le CBU sera remplacé par le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins (CAQES)

toutes les indications hors AMM/hors PTT pour lesquelles ont été administrées des médicaments de la liste en sus dont les IGHN[6].

III. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES DANS LES ÉTABLISSEMENTS MCO D'ILE-DE-FRANCE

1. Immunoblobulines humaines normales intraveineuses (IgIV)

1.1 Analyse des consommations et des dépenses globales

1.1.1. Évolution des consommations et des dépenses entre 2011 et 2016

En 2016, les IgIV ont été utilisées dans 70 établissements de santé[7] en Ile-de-France. La consommation globale s'élevait à **1418,9 kg** pour une **dépense de 54 millions d'euros** (figures 1 et 2).

La figure 1 montre les évolutions des consommations des IgIV dans les ES d'Ile-de-France (AP-HP et hors AP-HP) entre 2011 et 2016.

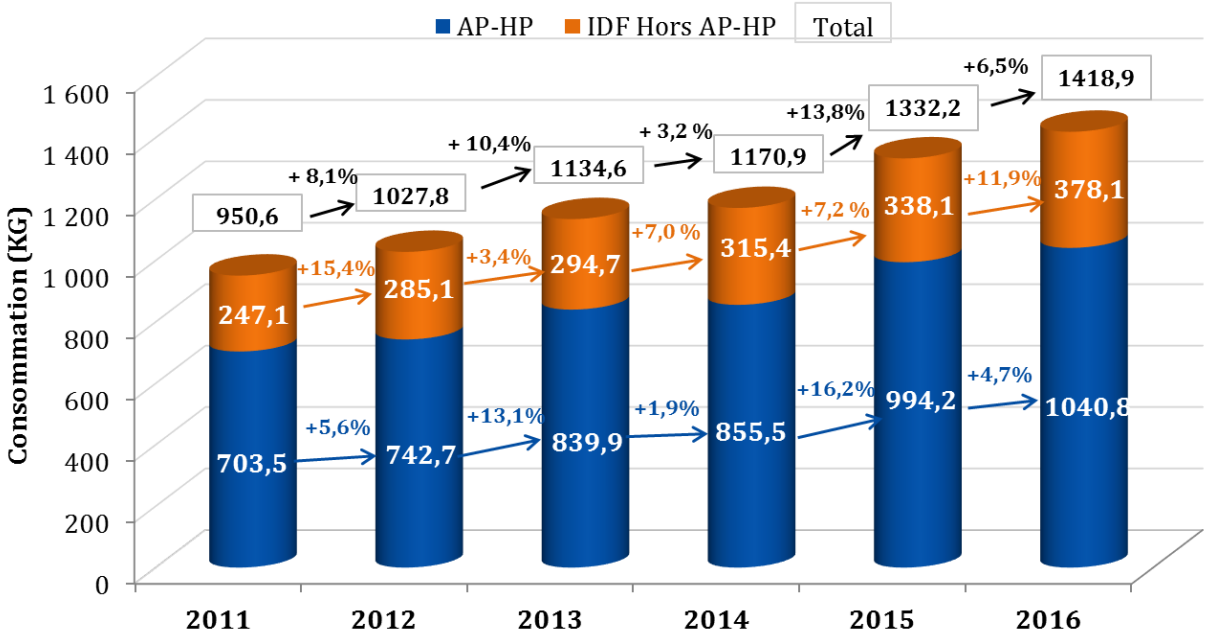


Figure 1 : Evolution de la consommation des IgIV en Ile-de-France[8]

Depuis la mise en place du dispositif d'observation régional, une évolution régulière de la consommation des IgIV est observée. A l'AP-HP, la consommation des IgIV semble se stabiliser entre 2013 et 2014 avant de connaître une forte croissance en 2015. Cette inflexion suivie d'une

---

[6] Le choix de traiter les données issues du CBU 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.
[7] Les différents établissements de l'AP-HP ont été comptabilisés comme **un seul** établissement de santé.
[8] Données déclarées dans le PMSI. Ces données peuvent être légèrement différentes des données réellement consommées en raison de la possibilité pour les établissements de transmettre leur données de consommation dans un délai de un an (Cf. II. Méthodologie).

forte augmentation de la consommation est due à la transmission d'une partie des données de consommations de l'année 2014 (environ 30,4 Kg) en 2015.

La figure 2 présente les évolutions des dépenses des IgIV dans les ES d'Ile-de-France (AP-HP et hors AP-HP) entre 2011 et 2016.

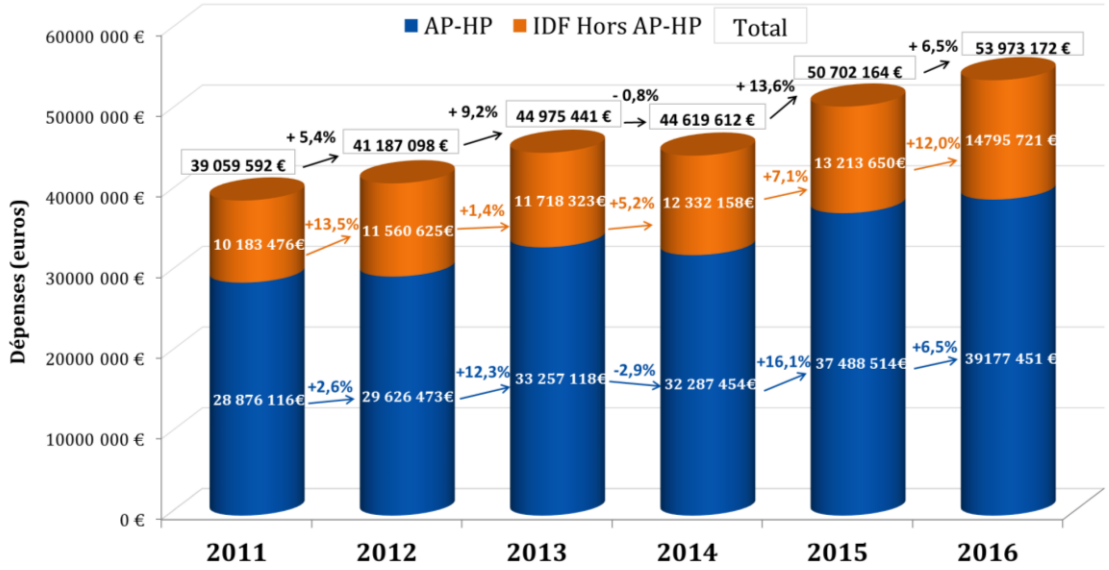


Figure 2 : Evolution des dépenses d'IgIV en Ile-de-France[7]

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. Part de la consommation en Ile-de-France rapportée à la consommation nationale

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 3).

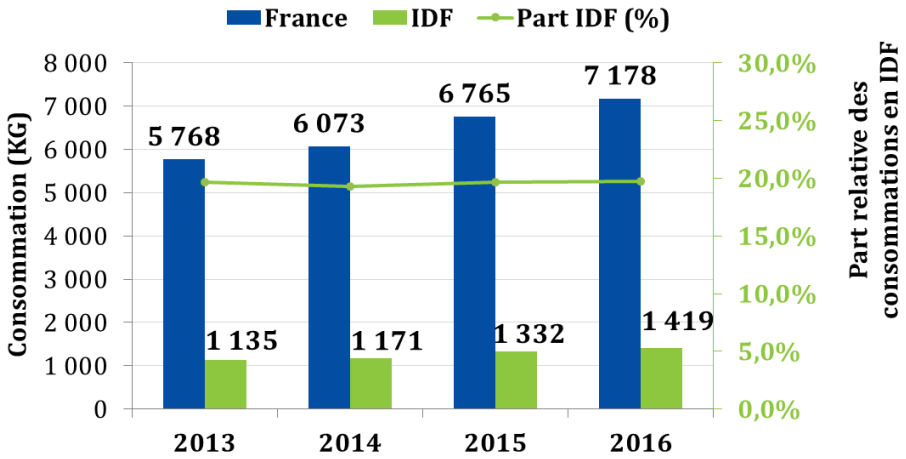


Figure 3 : Part de la consommation des IgIV en Ile-de-France rapportée à la consommation nationale

La consommation d'IgIV rapportée à la densité de population est plus importante en Ile-de-France comparativement à la moyenne nationale (**116,6 g/1000 habitants** versus 107,7 g/1000 habitants en 2016). L'Ile-de-France apparaît comme une région de recours pour la prise en charge spécialisée des patients. L'analyse de la consommation d'IgIV au sein des CHU semble confirmer ce constat (85,5g/1000 habitants pour le centre hospitalier universitaire (CHU) d'Ile-de-France versus 55,0g/1000 habitants pour les CHU hors Ile-de-France).

La figure 4 représente la consommation régionale des IgIV en 2016. L'Ile-de-France se place au **5ème rang des consommations régionales** (116,6 g/1000 habitants) derrière la Nouvelle Aquitaine (140,6 g/1000 habitant), la Provence-Alpes-Cote d'Azur (136,1 g/1000 habitants), la Bourgogne-Franche-Comté (121,8 g/1000 habitants) et l'Occitanie (121,6 g/1000 habitants).

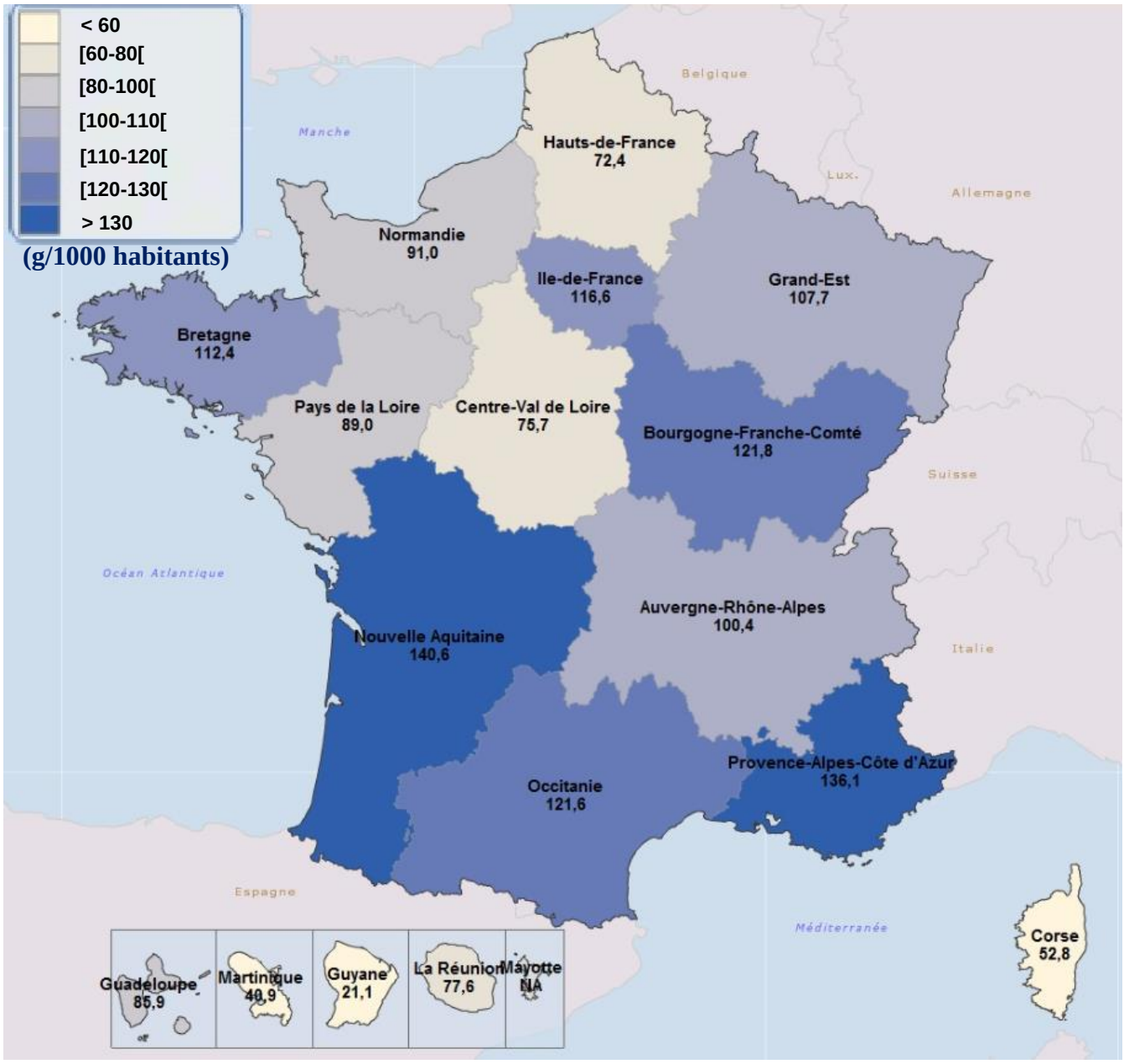


Figure 4 : Consommations régionales des IgIV en 2016

1.2 Analyse des consommations globales par type d'établissements

1.2.1 Consommation en 2016

En 2016, 70 établissements MCO ont consommé des IgIV, soit 39 % de l'ensemble des établissements MCO d'Ile-de-France. Parmi ceux-ci :

- 37 ES publics soit 88 % de l'ensemble des ES publics. L'AP-HP concentre la plus grande part des consommations avec 1040,8 kg [8]. La consommation moyenne dans les établissements publics hors AP-HP s'élève quant à elle à 5,7 kg/ES.
- 15 ESPIC (42 % de l'ensemble des ESPIC) avec une consommation moyenne de 11,1 kg/ES. Il est à noter que les quantités consommées sont très variables d'un ESPIC à l'autre (min < 0,1 kg ; max = 70,8 kg), en lien avec le profil d'activité de l'ES.
- 18 ES privés (18 % de l'ensemble des ES) avec une consommation moyenne faible de 0,4 kg/ES.

1.2.2 Evolution de la consommation 2014/2016

Le tableau I présente l'évolution de la consommation des IgIV en fonction du type d'établissements (en nombre d'établissements ayant consommé des IgIV et en quantité moyenne consommée par établissement) entre 2014 et 2016.

Tableau I : Consommation des IgIV en fonction du type d'établissements (publics, ESPIC, privés) en 2014 et 2016

Type d'ES	2014		2016	
	Nombre d'ES ayant consommé des IgIV	Quantité moyenne consommée (kg/ES)	Nombre d'ES ayant consommé des IgIV	Quantité moyenne consommée (kg/ES)
Publics (n=42) *Dont AP-HP (n=1)* *Autres ES publics (n=41)*	**37 (88 %)**	28,4 *855,5* *5,4*	**37 (88 %)**	33,7 *1040,8* *5,7*
ESPIC (n=36)	**13 (36 %)**	8,7	**15 (42 %)**	11,1
Privés (n=100)	**10 (10 %)**	0,6	**18 (18 %)**	0,4
Total (n=178)	**60 (34 %)**	19,5	**70 (39 %)**	20,3

Entre 2014 et 2016, seuls l'APHP (+ 185,3 Kg soit + 22%) et les ESPIC (+55 Kg soit + 49 %) sont concernés par une forte augmentation de la consommation des IgIV.

Le nombre d'ES privés ayant eu recours aux IgIV est plus élevé en 2016 qu'en 2014 (18 *versus* 10 en 2014), cependant la quantité d'IgIV consommée reste mineure.

1.3 Analyse des consommations par indication

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 92% des dépenses de la région) (cf II. Méthodologie).

1.3.1 Consommation par groupe d'indications en 2016

En 2016, dans les 11 établissements de l'enquête, 5 874 patients ont reçu des IgIV, soit une quantité de 1 329,8 kg. Parmi eux, 66,2% ont été traités conformément aux indications de l'AMM, 15,6% dans le cadre des ex-PTT et 18,3% dans des utilisations hors-référentiels (figure 5).

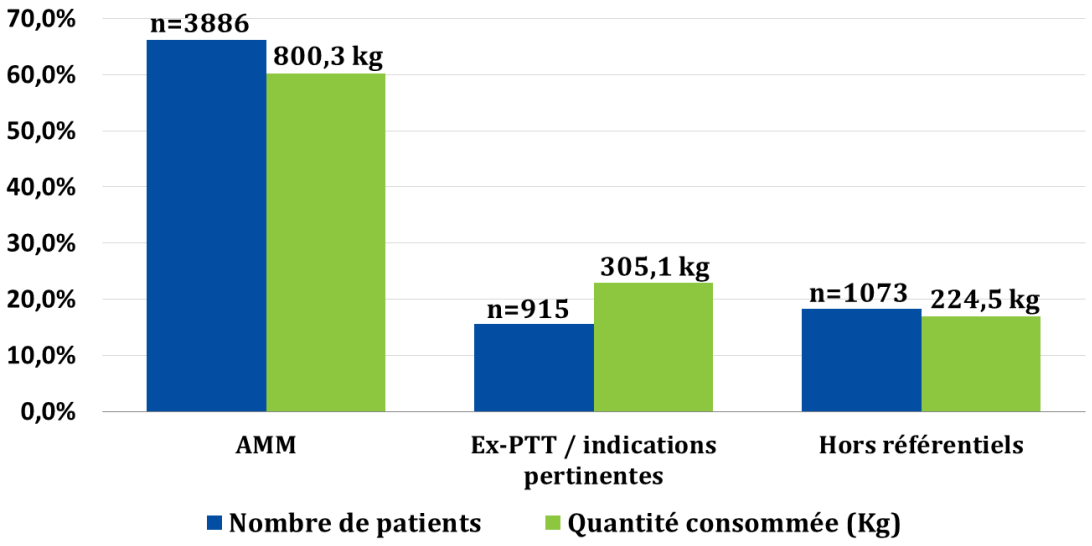


Figure 5 : Consommations des IgIV en 2016 (nombre de patients et quantité consommée) par groupe d'indications (données recueillies auprès de 11 établissements)

1.3.2 Consommation par indication AMM et ex-PTT en 2016

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

Tableau II* : Répartition des consommations des IgIV en 2016 pour les indications AMM

Indications AMM	Nombre de patients	Quantité consommée (Kg)
Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	425 (7,2 %)	211,5 (15,9 %)
Déficit immunitaire secondaire (DIS) : myélome ou leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec défaut de production d'anticorps secondaire, associé(e) à des infections à répétition	1039 (17,7 %)	163,0 (12,3 %)
Déficit immunitaire primitif avec défaut de production d'anticorps	866 (14,7 %)	152,4 (11,5 %)
Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant et de l'adulte	602 (10,2 %)	91,2 (6,9 %)
Neuropathie motrice multifocale	139 (2,4 %)	76,6 (5,8 %)
Déficit immunitaire secondaire : allogreffe de CSH avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection	294 (5,0 %)	35,2 (2,6 %)
Syndrome de Guillain Barré	221 (3,8 %)	32,6 (2,5 %)
Myasthénie aiguë dans les phases de poussées	197 (3,4 %)	32,0 (2,4 %)
Maladie de Kawasaki	96 (1,6 %)	3,9 (0,3 %)
Rétinochoroïdite de Birdshot	2 (<0,1 %)	1,2 (0,1 %)
Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH	5 (0,1 %)	0,8 (0,1 %)
Total indications AMM	3886 (66,2 %)	800,3 (60,2 %)

**données recueillies auprès de 11 établissements.*

Tableau III* : Répartition des consommations des IgIV en 2016 pour les indications ex-PTT/pertinentes♦

Indications ex-PTT/pertinentes*	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	329 (5,6 %)	80,8 (6,1 %)
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	194 (3,3 %)	74,3 (5,6 %)
Polymyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situation d'urgence mettant en jeu le pronostic vital)	115 (2,0 %)	56,9 (4,3 %)
Dermatomyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situation d'urgence mettant en jeu le pronostic vital)	134 (2,3 %)	55,2 (4,2 %)
Greffe rénale : désimmunisation des patients en attente de greffe, si inclusion dans registre de la base CRISTAL	45 (0,8 %)	11,4 (0,9 %)
Alloimmunisation materno-fœtale antiplaquettaire en cas de grossesse à risque (fœtus incompatible) : traitement anténatal♦	18 (0,3%)	7,8 (0,6%)
Vascularite systémique ANCA+ si rechute ou résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs	16 (0,3 %)	5,5 (0,4 %)
Myosite à inclusions avec dysphagie grave	11 (0,2 %)	3,8 (0,3 %)
Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques (+ avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires)	5 (0,1 %)	1,9 (0,1%)

Syndrome catastrophique des antiphospholipides si échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse	7 (0,1 %)	1,6 (0,1 %)
Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlé par anti-épileptiques	7 (0,1 %)	1,6 (0,1 %)
Erythroblastopénie associée à une infection chronique par Parvovirus B19 chez immunodéprimés, si inclusion dans un suivi de cohorte national♦	11 (0,2%)	1,3 (0,1%)
Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammapathie monoclonale IgG, si échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF	10 (0,2 %)	1,3 (0,1 %)
Syndrome de Miller-Fisher	10 (0,2 %)	1,1 (0,1 %)
Pemphigus en 3ème intention, après un traitement en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en 2ème intention par rituximab	2 (<0,1 %)	0,5 (<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	1 (<0,1 %)	0,1 (<0,1 %)
Prophylaxie des sujets à risque exposés à un cas confirmé de rougeole	0 (0 %)	0 (0%)
Total indications ex-PTT/pertinentes	915 (15,6 %)	305,1 (22,9 %)

* *données recueillies auprès de 11 établissements.*

En 2016, 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) ;
- Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps (AMM) ;
- Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant et de l'adulte (AMM) ;
- Prophylaxie du rejet de greffe rénale (ex-PTT) ;
- Neuropathie motrice multifocale (AMM) ;
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale (ex-PTT) ;
- Polymyosite corticorésistante en cas d'échec, de dépendance, d'intolérance et de contre-indication aux corticoïdes (ex-PTT) ;
- Dermatomyosite corticorésistante après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situation d'urgence mettant en jeu le pronostic vital) (ex-PTT) ;
- Déficit immunitaire secondaire à une allogreffe de CSH (AMM) ;
- Syndrome de Guillain-Barré (AMM).
- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (ex-PTT) ;

1.3.3 Evolution des consommations par indication AMM et ex-PTT/indications pertinentes entre 2014 et 2016

Les indications pour lesquelles les consommations d'IgIV ont le plus augmenté entre 2014 et 2016 sont les suivantes (tableau IV) :

- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques (+52,4 kg soit +33 %) ;
- Déficit immunitaire secondaire à un myélome multiple ou une LLC avec défaut de production d'anticorps secondaire, associé à des infections à répétition (+35,9 kg soit +28 %).
- Polymyosite corticorésistante en cas d'échec, de dépendance, d'intolérance et de contre-indication aux corticoïdes (+27,2 kg soit +92 %) ;

Une diminution de l'utilisation des IgIV en 2016 est observée dans les indications suivantes :

- Greffe rénale : désimmunisation, prophylaxie et traitement du rejet (-16,8 kg soit -9 %). Cette baisse s'explique notamment par une évolution du recrutement de patients (baisse de greffes à risque immunologique) et par le développement de l'administration des IgIV à domicile
- Traitement anténatal de l'alloimmunisation materno-fœtale antiplaquettaire en cas de grossesse à risque (-4,9 kg soit -39%) ;
- Myosite à inclusions avec dysphagie grave (-3,8 kg soit -49 %) ;

Tableau IV: Evolution des consommations par indication (AMM, ex-PTT/indications pertinentes) entre 2014 et 2016

Indications		Quantité consommée (Kg)		Evolution
Groupe	Libellé	2014	2016	Kg
AMM	Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques	159,2	211,5	+ 52,4
AMM	Déficit immunitaire secondaire : myélome ou LLC avec défaut de production d'anticorps […]	127,1	163,0	+ 35,9
ex-PTT	Polymyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs […]	29,7	56,9	+ 27,2
AMM	Neuropathie motrice multifocale	54,3	76,6	+ 22,3
ex-PTT	Dermatomyosite corticorésistante, après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs […]	35,0	55,2	+ 20,3
AMM	Purpura thrombopénique idiopathique de l'enfant et de l'adulte	77,8	91,2	+ 13,4
AMM	Syndrome de Guillain Barré	26,6	32,6	+ 6,0
AMM	Déficit immunitaire secondaire : allogreffe de CSH […]	31,5	35,2	+ 3,7
AMM	Déficit immunitaire primitif avec défaut de production d'anticorps	149,5	152,4	+ 3,0
ex-PTT	Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques […]	0,4	1,9	+ 1,5
ex-PTT	Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlé par anti-épileptiques	0,6	1,6	+ 1,0
AMM	Rétinochoroïdite de Birdshot	0,4	1,2	+ 0,8
ex-PTT	Vascularite systémique ANCA + si rechute ou résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs	4,9	5,5	+ 0,6
AMM	Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH	0,4	0,8	+ 0,3
ex-PTT	Syndrome catastrophique des antiphospholipides si échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes […]	1,4	1,6	+ 0,2
AMM	Maladie de Kawasaki	3,8	3,9	+ 0,1
ex-PTT	Syndrome de Miller-Fisher	1,1	1,1	<0,1
ex-PTT	Prophylaxie des sujets à risque exposés à un cas confirmé de rougeole	0,1	0	- 0,1
ex-PTT	Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire […]	0,3	0,1	- 0,2
indication pertinente	Erythroblastopénie associée à une infection chronique par Parvovirus B19 chez immunodéprimés […]	1,8	1,3	- 0,5
ex-PTT	Pemphigus en L3, après un traitement en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en 2ème intention par rituximab	1,9	0,5	- 1,4
ex-PTT	Maladie de Willebrand acquise si échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF	2,7	1,3	- 1,4
AMM (ex-PTT)	Myasthénie aiguë dans les phases de poussées	34,3	32,0	- 2,3
ex-PTT	Myosite à inclusions avec dysphagie grave	7,7	3,8	- 3,8
indication pertinente	Allo immunisation materno-fœtale antiplaquettaire en cas de grossesse à risque : traitement anténatal	12,7	7,8	- 4,9
ex-PTT	Greffe rénale : désimmunisation, traitement curatif du rejet humoral […], prophylaxie du rejet […]	183,3	166,5	- 16,8
	Total	948,1	1105,3	+ 157.2

1.3.4 Analyse des utilisations hors-référentiels

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

1.3.4.1. Utilisations hors-référentiels par type d'établissements

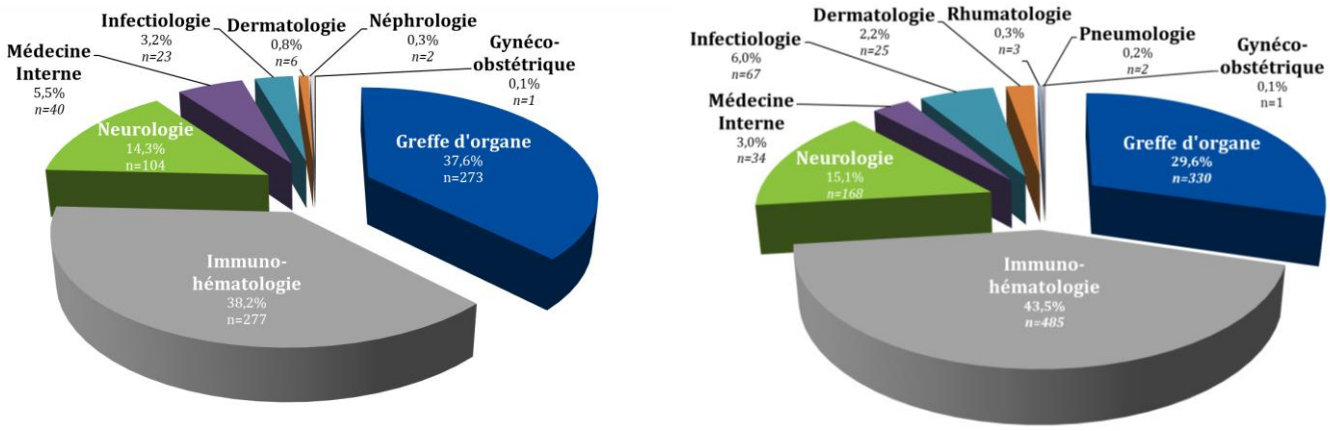
Parmi les 70 établissements MCO ayant consommé des IgIV en 2016, 29 (41 %) ont déclaré des utilisations hors-référentiels dont 20 ES publics, 9 ESPIC et aucun ES privés (Tableau V).

Tableau V : Etablissements déclarant des utilisations hors-référentiels

	2014		2016	
Type d'ES	**ES consommateurs**	**ES déclarant des utilisations hors-référentiels**	**ES consommateurs**	**ES déclarant des utilisations hors-référentiels**
Public	37	19 (51 %)	37	20 (54 %)
ESPIC	13	6 (46 %)	15	9 (60 %)
Privés	10	1 (10 %)	18	0 (0 %)
Total	60	26 (43 %)	70	29 (41 %)

1.3.4.2. Utilisations hors-référentiels par domaine thérapeutique

La figure 6 présente la répartition des utilisations hors-référentiels selon le domaine thérapeutique en 2014 et 2016.



n=726 **n : nombre de patients** **n=1115**

Année 2014 **Année 2016**

Figure 6 : Utilisations hors-référentiels des IgIV selon le domaine thérapeutique

Les greffes d'organes, l'immuno-hématologie et la neurologie concentrent plus de 85% des utilisations d'IgIV hors-référentiels.

L'**immuno-hématologie** regroupe principalement des patients traités pour un **déficit immunitaire secondaire**[9] (plus de trois quarts des patients), des allo-immunisations materno-fœtales (traitement post-natal) et des cytopénies auto-immunes.

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

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

- des **encéphalites** (encéphalites auto-immunes : deux-tiers des patients ; syndrome neurologique paranéoplasique : environ un tiers des patients). Les utilisations dans cette indication ont augmenté depuis 2014 (110 *versus* 67 patients en 2014).
- des **neuropathies**. Le recours aux IgIV dans cette indication est croissant en 2016 (33 *versus* 12 patients en 2014).

Par ailleurs, 12 patients avaient été traités pour une narcolepsie en 2014 et 4 patients en 2016. Il est à noter que le niveau de preuve dans cette indication est faible[10].

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

- en **dermatologie**, majoritairement des scléromyxœdèmes des ulcères à pyoderma gangrenosum et des vascularites livédoïdes.
- en **médecine interne**, essentiellement le syndrome de Clarkson. D'autres pathologies auto-immunes sont concernées (par exemple : syndrome de Susac, lupus érythémateux systémique, sclérodermie systémique, syndrome des antisynthétases) avec un nombre très faible de patients.
- en **maladie infectieuse**, majoritairement le traitement de la virémie persistante à virus BK chez des transplantés rénaux et le traitement des myocardites. A noter qu'en 2016, 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®).

---

[9] Déficits immunitaires secondaires autres que ceux de l'AMM.

[10] Gadian, Jonathan, Emma Kirk, Kate Holliday, Ming Lim, and Michael Absoud. 2017. "Systematic Review of Immunoglobulin Use in Paediatric Neurological and Neurodevelopmental Disorders." Developmental Medicine and Child Neurology 59 (2): 136–44. doi:10.1111/dmcn.13349.

- en **rhumatologie**, la maladie de Still.
- en **pneumologie**, dans le traitement d'une protéïnose alvéolaire pulmonaire et d'une maladie adénomatoïde kystique du poumon.
- en **gynéco-obstétrique**, le traitement d'une patiente suite à des avortements précoces récidivants (syndrome des antiphospholipides).

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 92% des dépenses de la région) (cf II. Méthodologie).

Les déficits immunitaires secondaires (DIS) représentent une part importante des consommations en IgIV (244,5 kg en 2016 soit 18,4% des consommations totales). Une augmentation des consommations est observée en 2016 dans les DIS que ce soit pour les indications relevant de l'AMM (+39,6 kg soit +25% par rapport à 2014) que pour les indications hors-AMM (+35,1 kg soit + 313% par rapport à 2014).

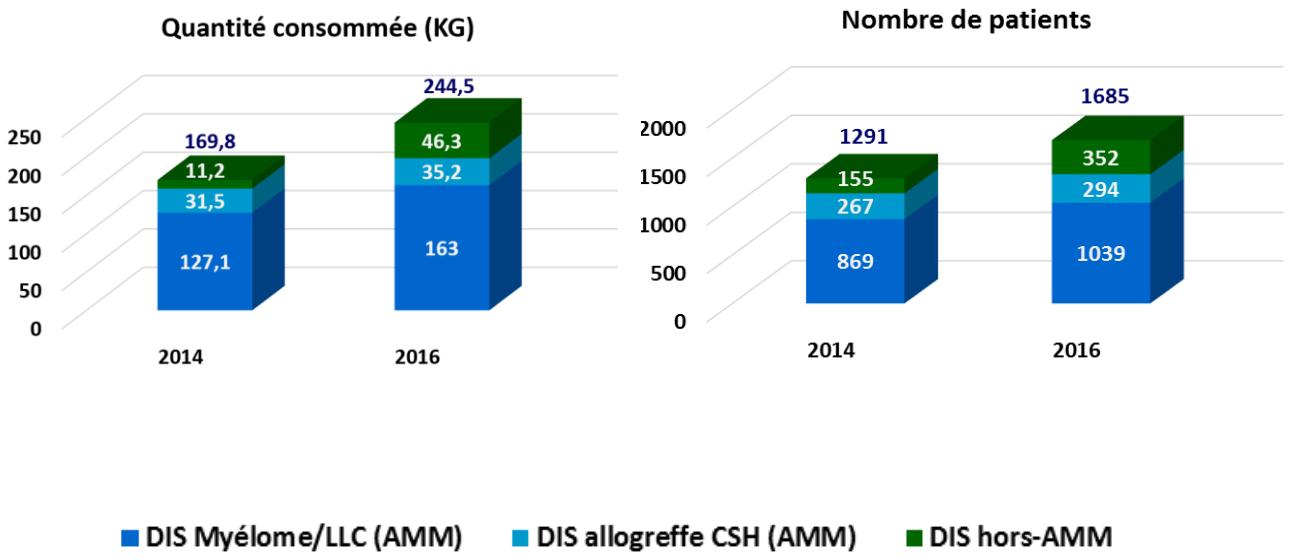


Figure 7 : Utilisations des IgIV dans les déficits immunitaires secondaires (données recueillies auprès de 11 établissements)

2. Immunoglobulines humaines normales sous-cutanées (IgSC) : évolution des consommations et des dépenses en Ile-de-France

En 2016, les IgSC ont été utilisées dans 22 établissements de santé en Ile-de-France. La consommation globale s'élevait à **5264 g** soit une **dépense de 233 652 euros** (figures 8 et 9).

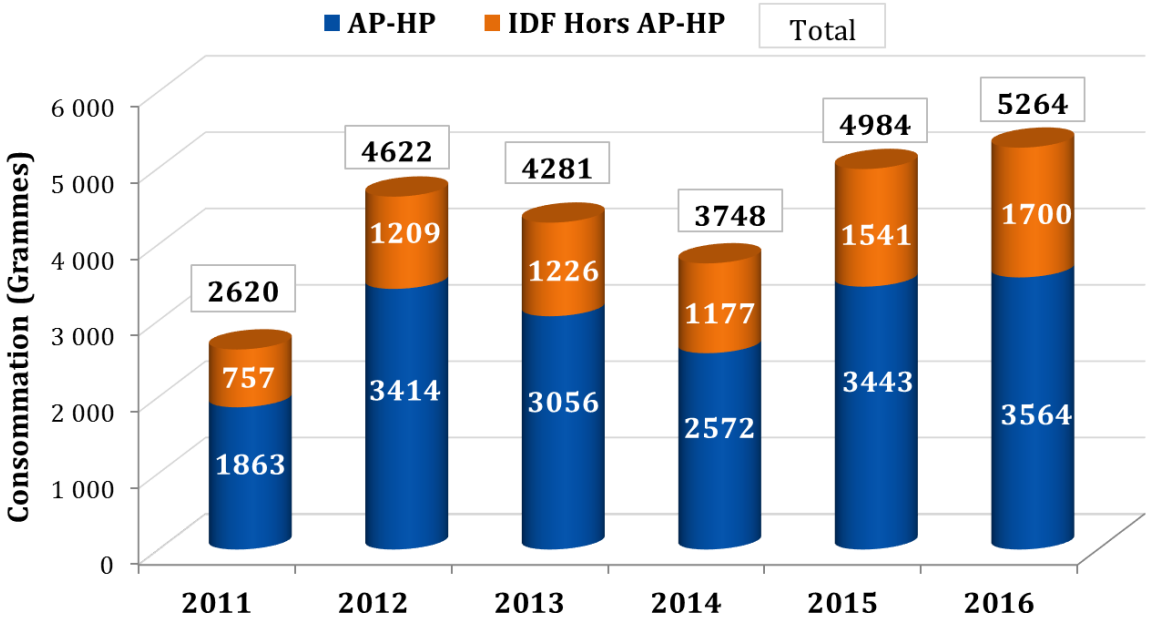


Figure 8 : Evolution de la consommation des IgSC en Ile-de-France

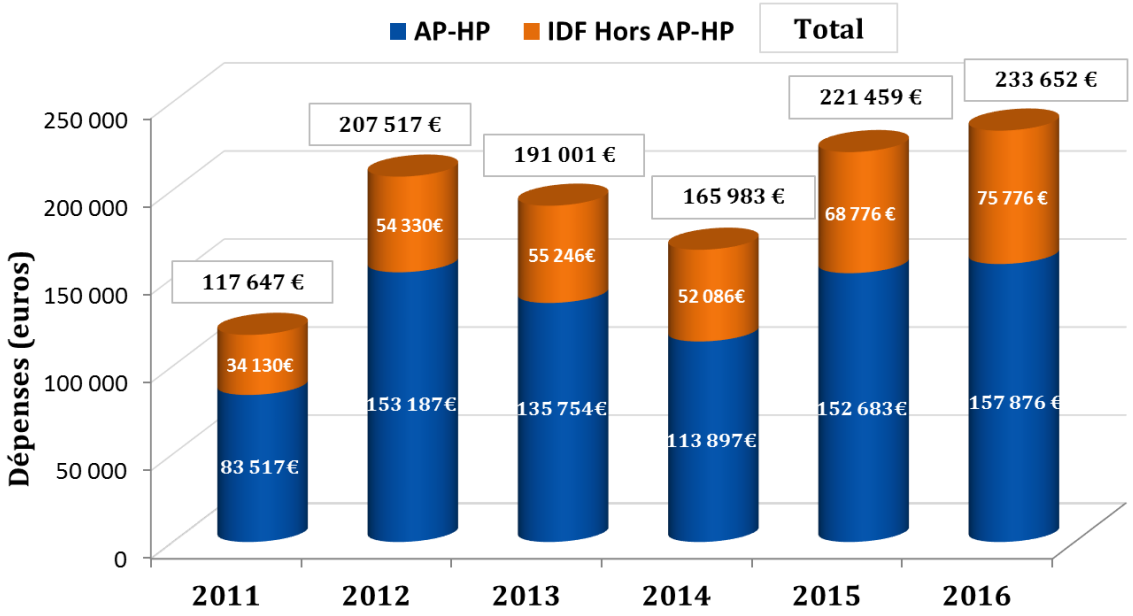


Figure 9 : Evolution des dépenses des IgSC en Ile-de-France

L'enquête menée auprès des 11 établissements les plus consommateurs d'IGHN montre qu'en 2016, 4,3 kg d'IgSC ont été administrés au cours d'une hospitalisation chez 369 patients (tableau VI)Les indications rapportées sont majoritairement celles de l'AMM (déficits immunitaires primitifs ou secondaires). Pour 28,9% des quantités utilisées, il s'agit d'indications hors AMM.

Tableau VI* : Consommations des IgSC en 2016 par groupe d'indications

Groupe d'indications	Nombre de patients	Quantité consommée (g)	Evolution quantité 2016 vs 2014
Déficits immunitaires primitifs	141 (38,2 %)	1611 (37,2 %)	+33 %
Déficits immunitaires secondaires	129 (35,0 %)	1464 (33,8 %)	+ 42 %
Hors AMM	99 (26,8 %)	1251 (28,9 %)	+ 72 %
Total	369	4326	+ 46 %

**données recueillies auprès de 11 établissements.*

Au travers des informations transmises dans le rapport d'étape annuel 2016 du CBU en Ile-de-France, les établissements de santé ont déclaré des utilisations hors-référentiels pour 114 patients :

- en immuno-substitution pour 86 patients (75 %)
- en immunomodulation pour 28 patients (25 %) dans des indications en neurologie et dans le cadre d'une greffe d'organe.

IV. CONSOMMATIONS ET UTILISATIONS DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES DANS LES ÉTABLISSEMENTS D'HOSPITALISATION À DOMICILE (HAD) D'ILE-DE-FRANCE

En 2016, les IGHN ont été utilisées par trois établissements d'HAD en Ile-de-France. La consommation globale s'élevait à **31 906 g** (+ 44 % par rapport à 2014) soit une **dépense de 1 221 990** € (tableau VII).

Tableau VII : Consommations et dépenses des IGHN dans les établissements HAD en 2014 et 2016

	Quantité consommée (g)		Dépenses	
Année	2014	2016	2014	2016
IgIV	21 890	31 000	858 523 €	1 180 481 €
IgSC	244	906	11 164 €	41 509 €
Total	22 134	*31906 (+ 44 %)*	869 687 €	1 221 990€ *(+ 41 %)*

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

V. DISCUSSION-CONCLUSION

En Ile-de-France, la consommation d'IGHN continue d'augmenter (+ 6,5 % en 2016), et représente l'une des dépenses de médicaments les plus importantes de la liste en sus (54 millions d'euros, soit le 3ème rang des dépenses).

Il convient de noter que la majorité des prescritions d'IGHN se font dans le cadre de l'AMM ou des ex-PTT (83 % des quantités consommées). Toutefois, depuis la disparition des PTT au 1er 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 par l'octroi d'une AMM ou d'une RTU (aucune AMM en 2015 et une seule extension d'AMM en 2016 pour la Tegeline® dans le traitement de la myasthénie les phases de poussées aiguës).

L'augmentation des consommations d'IgIV en Ile-de-France en 2016 est essentiellement due à une utilisation croissante de ces médicaments dans des pathologies neuromusculaires ainsi qu'en immuno-substitution dans les déficits immunitaires secondaires (dans le cadre et en dehors de l'AMM).

Les utilisations hors-référentiels des IgIV concernent principalement des indications en immuno-hématologie, en neurologie, et en transplantation d'organes (>85% des utilisations hors-référentiels). L'utilisation des IgIV dans le cadre des transplantations d'organes, d'abord réservée à la transplantation rénale (indications ex-PTT), se généralise aux transplantations d'autres organes (cœur, poumon, foie…) et concerne près du tiers des patients traités pour une utilisation hors-référentiels.

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 ultérieure 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. Afin d'anticiper ce risque,

un groupe d'experts a été constitué à l'ANSM afin d'actualiser les recommandations de hiérarchisation des IGHN en situation de fortes tensions (les dernières recommandations datant de septembre 2013 (voir annexe 6).

Indépendamment de la mise à jour de ce rapport et le suivi régulier des consommations et des utilisations, les travaux menés par l'OMEDIT IDF en collaboration avec le groupe d'experts IGHN visent à sensibiliser les prescripteurs et les pharmaciens au respect des référentiels et à promouvoir la mise en place d'études cliniques dans le cadre ou non de programmes hospitaliers de recherche clinique.

ANNEXES

Annexe 1 : Ordonnance IgIV - référentiel de la Juste Prescription, version 34 (Source : OMEDIT IDF)

omedit ILE DE FRANCE Rétrocédable
JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

ORDONNANCE

IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE INTRAVEINEUSE

Noms commerciaux :
CLAIRYG[2], FLEBOGAMMA DIF[2], GAMMAGARD[2], KIOVIG[2], OCTAGAM[2], PRIVIGEN[2], TEGELINE[2]

Modalités de financement
MDS

OMEDIT IDF 2018
Version : 34
Création : mai 2004
Révision : Mars 2018

Prescripteur	Patient
Nom : …… N° RPPS :…… Hôpital : …… Service : …… UA : …… Téléphone : ……	Nom : …… Prénom : …… Date de naissance : …… NIP/NDA : …… Poids (Kg) : …… Clairance créatinine: ……

Indications AMM prises en charge en sus des GHS

Substitution

- ☐ Déficits immunitaires primitifs avec altération de la production d'anticorps
- ☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de **leucémie lymphoïde chronique**, après échec d'une antibiothérapie prophylactique[1]
- ☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez les patients atteints de **myélome multiple** en phase de plateau n'ayant pas répondu au vaccin antipneumococcique[1]
- ☐ Hypogammaglobulinémie chez les patients ayant bénéficié d'une **allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**[2]
- ☐ Infection congénitale par le VIH avec des infections bactériennes récurrentes

Immunomodulation

- ☐ Syndrome de Guillain Barré (toutes, *Tegeline[2] : indication uniquement chez l'adulte)*
- ☐ Maladie de Kawasaki
- ☐ Neuropathie motrice multifocale *(Tegeline[2], Kiovig[2])*
  http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184870.pdf
- ☐ Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques *(Tegeline[2], Privigen[2], Octagam[2])*
- ☐ Rétinochoroïdopathie de Birdshot *(Tegeline[2])*
- ☐ Thrombocytopénie immune primaire (=purpura thrombopénique idiopathique), chez les patients présentant un risque hémorragique important ou avant une intervention chirurgicale pour corriger le taux de plaquettes.

Indications AMM non prises en charge en sus des GHS

- ☐ Myasthénie : traitement des poussées aigües *(Tegeline[2])*[3]
- ☐ Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques *(Clairyg[2])*[4]

Situations non acceptables (pour mémoire)

*Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques HLA geno-identiques : **traitement immunomodulateur** pour prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GHV) chez des patients receveurs n'ayant pas de déficit immunitaire primitif //Autogreffe de moelle osseuse // Echecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides // Neutropénie auto-immune // Prévention des infections chez le grand prématuré// Sclérose en plaques secondairement progressive // Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome*

Préciser ……

*Pour mémoire (ex - Protocoles Thérapeutiques Temporaires): **Dermatomyosite corticо-résistante**, après échec, dépendance, intolérance ou CI aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital)// **Greffe rénale** si inclusion des patients dans registre de la base CRISTAL (Désimmunisation en attente de greffe ; Prophylaxie du rejet humoral de greffe chez patients immunisés ou l'ayant été ;Traitement curatif du rejet humoral de greffe)// **Maladie de Willebrand** acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG, si échec ou intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF// **Myosites à inclusion avec dysphagie grave// Pemphigoïde cicatricielle** avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire en L2 si non réponse à dapsone ou corticoïdes et immunosuppresseurs ou en cas d'intolérance à ces traitements//**Pemphigus en L3**, après un traitement en 1ère intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en 2nde intention par du rituximab//**Polymyosite corticorésistante**, après échec, dépendance, intolérance ou CI aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital)//Prophylaxie des sujets à risque exposés à un cas confirmé de rougeole[5]//Syndrome catastrophique des antiphospholipides si échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérèse//Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlé par antiépileptiques//Syndrome de Lambert-Eaton formes auto-immunes non paranéoplasiques (+ avis d'un centre de référence des maladies neuromusculaires//Syndrome de Miller-Fisher//Vascularites systémiques ANCA + si rechute ou résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseur.*

Prescription

DCI : IgIV ……g/kg/jour soit ……g/jour

Spécialité :……

Nombre de jours de traitement :……

Pour GAMMAGARD[6] : ☐ **Présence Ac AntiIgA** // **Taux** :……

Date : …… /……/…… **Signature :**

CONTRE-INDICATIONS : ne pas utiliser FLEBOGAMMA DIF[2] en cas d'intolérance au fructose // ne pas utiliser PRIVIGEN[2] en cas d'hyperprolinémie.

[1] **Octagam[2] et Tegeline[2]** : indication libellée dans le RCP national = « déficit immunitaire secondaire de l'immunité humorale, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou le myélome, avec hypogammaglobulinémie et associés à des infections à répétition ».
[2] **Octagam[2] 50mg/ml** : indication libellée dans le RCP national = « allogreffe de CSH » // **Tegeline[2]** : indication libellée dans le RCP national = « déficit immunitaire secondaire de l'immunité humorale, en particulier l'allogreffe de CSH avec hypogammaglobulinémie associée à une infection ».
[3] Avis HAS/CT du 20/07/2016 : SMR important, ASMR V. Agrément aux collectivités publié au JO du 29/11/2017.
[4] Avis HAS/CT du 06/12/2017 : SMR important, ASMR V. En attente de l'agrément aux collectivités et de l'inscription liste en sus.
[5] Cf Recommandations du Haut conseil de santé publique « Guide pour l'immunisation post-exposition : vaccination et immunoglobulines (02/2016)» et recommandations du ministère des solidarités et de la santé « Rougeole – Aide mémoire sur les recommandations vaccinales et sur les mesures préventives autour d'un cas (03/2018) »)
[6] Prescription de GAMMAGARD[2] réservée aux patients ayant acquis des anticorps anti-IgA responsables de manifestations cliniques d'intolérance.

Page 1 sur 2

omedit ILE DE FRANCE Rétrocédable

JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

ORDONNANCE

IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE INTRAVEINEUSE

Noms commerciaux :
CLAIRYG®, FLEBOGAMMA DIF®, GAMMAGARD®, KIOVIG®, OCTAGAM®, PRIVIGEN®, TEGELINE®

OMEDIT IDF 2018
Version : 34
Création : mai 2004
Révision : Mars 2018

Cadre réservé à la pharmacie

Médicament dispensé	Quantité	Numéro d'ordonnancier
☐ CLAIRYG® solution pour perfusion (50mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/g)		
☐ 1 g/20 ml UCD: 9347573	.....	.....
☐ 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	.....	.....
☐ FLEBOGAMMA DIF® solution pour perfusion (50mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/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	.....	.....
☐ FLEBOGAMMA DIF® solution pour perfusion (100mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/g)		
☐ 5 g/50 ml UCD: 9373748	.....	.....
☐ 10 g/100 ml UCD: 9373725	.....	.....
☐ 20 g/200 ml UCD: 9373731	.....	.....
☐ GAMMAGARD® poudre et solvant pour solution pour perfusion (50mg/ml) (prix : 56,15€[4]/g)		
☐ 5 g/100 ml UCD: 9199078	.....	.....
☐10 g/200 ml UCD: 9199055	.....	.....
☐ KIOVIG® solution pour perfusion (100mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/g)		
☐1 g/ 10 ml UCD: 9282709	.....	.....
☐2,5 g/25 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 pour perfusion (50mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/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	.....	.....
☐ OCTAGAM® solution pour perfusion (100mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/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	.....	.....
☐ PRIVIGEN® solution pour perfusion (100mg/ml) (prix : 40,45€[7]/g)		
☐ 2,5 g/ 25 ml UCD: 9341398	.....	.....
☐ 5 g/50 ml UCD: 9312675	.....	.....
☐ 10 g/100 ml UCD: 9312652	.....	.....
☐ 20 g/200 ml UCD: 9312669	.....	.....
☐ 40 g/400 ml UCD: 9395112	.....	.....
☐ TEGELINE® poudre et solvant pour solution pour perfusion (50mg/ml) (prix : 40,45 €[7]/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 : ..... /...../..... **Signature :**

⚠ **Forte tension d'approvisionnement :**
- Tegeline® 10g (début : 11/2017 ; remise à disposition prévue 06/2018) → pas de report possible sur les autres dosages.
- Clairyg® 10g et 20g (début : 11/2017 ; remise à disposition prévue 04/2018) → pas de report possible sur Clairyg® 5g.

[7] Tarif de responsabilité TTC en vigueur

Page 2 sur 2

Retrouvez tous les documents de la « juste prescription » : ordonnances, justificatifs, recommandations pratiques et veille sur le site internet de l'OMEDIT IDF : http://www.omedit-idf.fr/juste-prescriptionbon-usage/la-juste-prescription/ .

Annexe 2 : Ordonnance IgSC - référentiel de la Juste Prescription, version 15 (Source : OMEDIT IDF)

omedit ILE DE FRANCE
JUSTE PRESCRIPTION
Ile-de-France

Rétrocédable

ORDONNANCE

Dénomination Commune Internationale :
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES VOIE SOUS-CUTANEE
Noms commerciaux :
GAMMANORM®, HIZENTRA®, HYQVIA®

! Modalités de financement

MDS

OMEDIT IDF 2018
Version : 15
Création : Mai 2005
Révision : Mars 2018

Prescripteur	Patient
Nom :	Nom : .....
N°RPPS :	Prénom : .....
Hôpital :	Date de naissance : .....
Service/UA :	NIP/NDA : .....
Téléphone :	Poids (Kg) : .....

Indications AMM prises en charge en sus des GHS [code indication][1]

Traitement substitutif :

Adultes *(≥ 18 ans)*

☐ Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps *(Gammanorm[2] [I000148], Hizentra[2] [I000168], Hyqvia[2] [I000184])*.
☐ 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[2] [I000149], Hizentra[2] [I000169], Hyqvia[2] [I000185])*.
☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple *(Gammanorm[2] [I000149], Hizentra[2] [I000169], Hyqvia[2] [I000185])*.
☐ Hypogammaglobulinémie en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques *(Hyqvia[2])* [en attente]

Enfants *(0 à 18 ans)*

☐ Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps *(Gammanorm[2] [I000148], Hizentra[2] [I000168])*.
☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiqué *(Gammanorm[2] [I000149], Hizentra[2] [I000169])*.
☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple *(Gammanorm[2] [I000149], Hizentra[2] [I000169])*.

Enfants *(0 à 18 ans)*

☐ Déficits immunitaires primitifs avec déficit de production d'anticorps *(Hyqvia[2,3])*
☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chezles patients atteints de leucémie lymphoïde chronique chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiqué *(Hyqvia[2,4])*.
☐ Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chezles patients atteints de myélome multiple chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiqué *(Hyqvia[2,4])*.
☐ Hypogammaglobulinémie chez les patients en pré et post transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques *(Gammanorm[2], Hizentra[2], Hyqvia[2,5])*.

Autre motif de prescription (à justifier dans le dossier du patient)

Préciser .....

Posologie

Spécialité : ☐ **GAMMANORM[2]** 165mg/ml (SC ou IM[6]) ☐ **HIZENTRA[2]** 200mg/ml (SC)[7] ☐ **HYQVIA[2]** 100 mg/ml (SC)[8]
Dose : ..... g/Kg soit ..... g
Dose répartie sur ..... **jours**
Date : ..../..../.... **Signature :**

Cadre réservé à la Pharmacie

	Quantité	Numéro d'ordonnancier	Numéro de lot
☐ **GAMMANORM[2] 165mg/ml** (sol inj SC/IM ; prix : 45,95 €/g)[9] - Conservation au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler[10]			
- 1,65g/10ml UCD : 9303682	.....	.....	.....
- 3,3g/20ml UCD : 9303699	.....	.....	.....
- 1g/6 ml UCD : 9403685	.....	.....	.....
- 2g/12ml UCD : 9404549	.....	.....	.....
- 4g/24ml UCD : 9404555	.....	.....	.....
- 8g/48ml UCD : 9403679	.....	.....	.....
☐ **HIZENTRA[2] 200mg/ml** (sol inj SC ; prix : 45,95 €/g)[9] - Conservation à <25°C. Ne pas congeler			
- 1g/5ml UCD : 9369014	.....	.....	.....
- 2g/10ml UCD : 9368983	.....	.....	.....
- 4g/20ml UCD : 9369008	.....	.....	.....
- 10g/50ml UCD : 9392326	.....	.....	.....
☐ **HYQVIA[2] 100 mg/ml** (sol inj SC ; prix : 45,95 €/g)[9] - Conservation au réfrigérateur (2°C-8 °C), ne pas congeler.			
- 2,5g/25ml UCD : 9407370	.....	.....	.....
- 5g/50 ml UCD : 9407387	.....	.....	.....
- 10g/100ml UCD : 9407393	.....	.....	.....
- 20g/200ml UCD : 9407401	.....	.....	.....
- 30g/300ml UCD : 9407418	.....	.....	.....

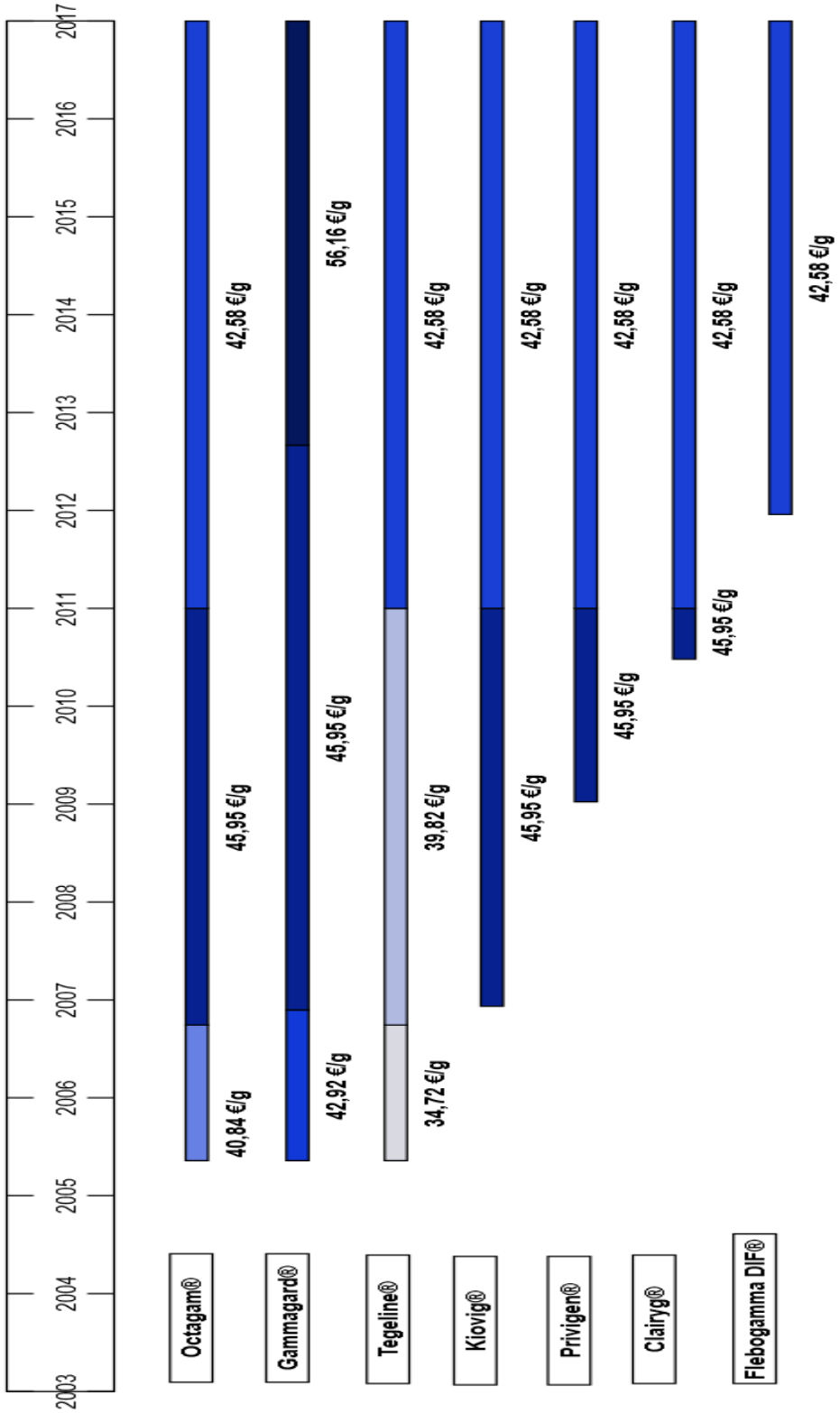
Date : ..../..../.... **Signature :**

[1] [Code indication]. Cf. référentiel liste en sus et actualité sur le site de l'OMEDIT IDF.
[2] En attente d'évaluation HAS/CT.
[Gammanorm®] et [Hizentra®] : AMM européenne, suite à l'alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015. En attente d'évaluation par la HAS/CT.
[3] Hyqvia® : AMM européenne. Cette indication a fait l'objet d'un avis HAS/CT→ **SMR insuffisant** (avis 06/12/2017).
[4] En attente d'évaluation par la HAS/CT.
[5] [Hyqvia®]: AMM européenne. Cette indication a fait l'objet d'un avis HAS/CT (avis 06/12/2017) : SMR insuffisant.
[Gammanorm®] et [Hizentra®] : AMM européenne, suite à l'alignement du libellé des indications selon les guidelines du core SmPC entrant en vigueur le 01/09/2015. En attente d'évaluation par la HAS/CT.
[6] Voie IM possible pour le Gammanorm®. L'injection par voie IM doit être réalisée par un médecin ou une infirmière. Attention, en cas de thrombocytopenie grave ou autres troubles de l'hémostase, la voie IM est contre-indiquée.
[7] Contre-indiqué en cas d'hyperprolinémie de type I ou II.
[8] CI en cas d'hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier dans de très rares cas de déficit en IgA où le patient produit des anticorps anti-IgA.
[9] Tarif de responsabilité TTC en vigueur.
[10] Le produit peut être conservé à une température ne dépassant pas 25°C jusqu'à 1 mois, sans être à nouveau réfrigéré pendant cette période et doit être éliminé s'il n'a pas été utilisé à l'issue de cette période.

Retrouvez tous les documents de la « juste prescription » : ordonnances, justificatifs, recommandations pratiques et veille sur le site internet de l'OMEDIT IDF : http://www.omedit-idf.fr/juste-prescriptionbon-usage/la-juste-prescription/ .

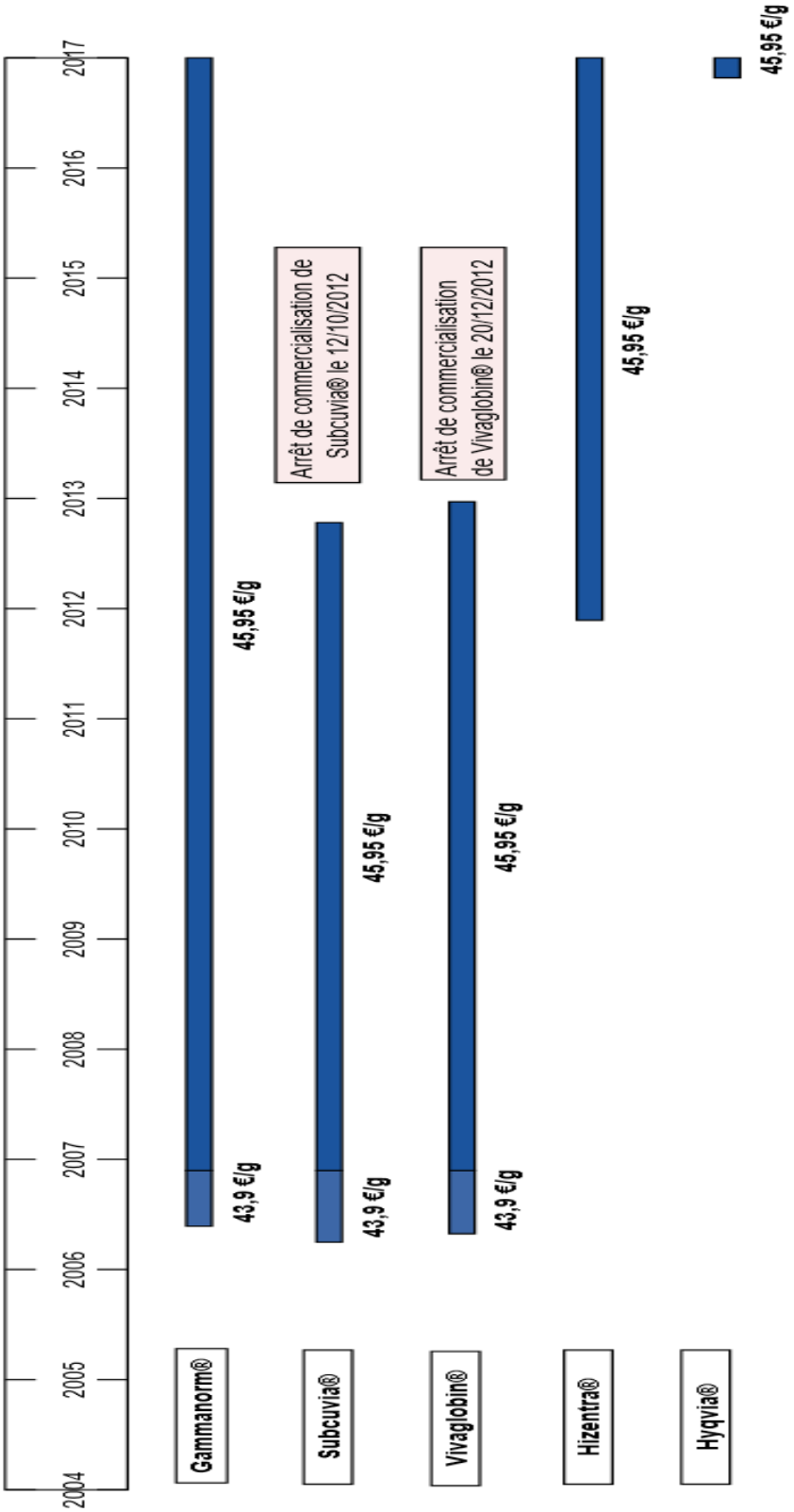
Annexe 3 : Evolution des tarifs de responsabilité des différentes spécialités d'IgIV

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



Annexe 4 : Evolution des tarifs de responsabilité des différentes spécialités d'IgSC

(Source : Assurance maladie - Base des Médicaments et Informations Tarifaires ; Traitement : OMEDIT IDF)



Annexe 5 : Circulaire relative à la surveillance des approvisionnements en IGHN et à la gestion des situations de tension (Source : Ministère de la santé de la jeunesse et des sports)

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé de la jeunesse et des sports

Paris le

Direction générale de la santé
Sous-direction de la politique des pratiques et des produits de santé
Bureau des éléments et produits du corps humain
Personne chargée du dossier : Dr Bernadette Worms
Tél : 01.40.56.79.08

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
Sous-direction de la qualité et du fonctionnement des établissements de santé
Bureau qualité et sécurité des soins en établissements de santé
Personne chargée du dossier : Dr Jérôme Vernois
Tél : 01.40.56.77.43

Direction générale de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
Unité Pharmaco-toxico-clinique 5
Personne chargée du dossier : Dr Christelle Ratignier
Tél : 01.55.87.35.10

Le directeur général de la santé,
La directrice de l'hospitalisation et de l'organisation des soins,
Le directeur général de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

à

Mesdames et messieurs les directeurs d'agences régionales de l'hospitalisation *(pour information)*

Mesdames et messieurs les préfets de région
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales *(pour information)*

Mesdames et messieurs les préfets de département, Directions départementales des affaires sanitaires et sociales *(pour information et diffusion)*

Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé *(pour mise en œuvre)*

CIRCULAIRE N° DGS/PP/DHOS/E2/AFSSAPS/2008/92 du 14 mars 2008 relative à la surveillance des approvisionnements en immunoglobulines humaines normales et à la gestion des situations de tension
Date d'application : immédiate

Résumé : Etat régulier des quantités nationales disponibles en Immunoglobulines humaines normales (intraveineuses et sous-cutanées IgIV et IgSC) – Mise en place d'un comité de pilotage chargé de la surveillance des approvisionnements en IgIV/IgSC et de la gestion des situations de tension sur la base d'un recueil des données transmises par les laboratoires. Disponibilité des IgIV/IgSC – Hiérarchisation des prescriptions en fonction des indications des Immunoglobulines humaines normales en situation de tension.

Mots clés : Recueil régulier des données d'approvisionnement - Comité de pilotage – Disponibilité des IgIV/IgSC – Hiérarchisation des prescriptions des IgIV/IgSC.

14, avenue Duquesne, 75350 PARIS 07 SP – 01 40 56 60 00
www.emploi-solidarite.gouv.fr / www.sante.gouv.fr

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé de la jeunesse et des sports

Compte tenu du caractère sensible de l'approvisionnement en plasma humain se répercutant potentiellement sur la disponibilité des Immunoglobulines humaines normales intraveineuses (IgIV) et sous-cutanées (IgSC), les dispositions suivantes sont mises en place :

1. Recueil régulier de l'état des quantités nationales disponibles

Un recueil régulier mensuel de l'état des stocks et des quantités de produits distribués sur le territoire national est effectué auprès des laboratoires pharmaceutiques. Le recueil des données d'approvisionnement transmises par les laboratoires s'effectue via le système d'informations MDSRAppro sous l'égide de l'AFSSAPS. Les données suivantes sont collectées :

- ✓ Quantités en stock au 1er du mois en cours
- ✓ Quantités distribuées le mois précédent
- ✓ Quantités des commandes non honorées le mois précédent
- ✓ Allocations prévisionnelles pour le mois en cours

L'ensemble de ces informations est disponible pour le comité national de pilotage de surveillance des approvisionnements et de gestion des situations de tension.

2. Un comité national de pilotage de surveillance des approvisionnements et de gestion des situations de tension est mis en place

Ce comité national de pilotage est composé de représentants de la DGS, de la DHOS, de l'AFSSAPS, du Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT), du Centre de Référence Déficits Immunitaires Héréditaires (CEREDIH), du Réseau national d'étude des Déficits Immunitaires (DEF-I), de représentants des pharmacies à usage intérieur, de l'association de patients IRIS, de médecins spécialisés en immunologie, rhumatologie, neurologie et médecine interne, d'un représentant de l'Ordre des pharmaciens et d'un représentant des syndicats de pharmaciens hospitaliers.

Le comité de pilotage est une structure pérenne amenée à réagir à toute situation de menace de pénurie en immunoglobulines humaines normales (IV et SC) sur le territoire national, comme à toute pénurie survenant inopinément.

Ce comité de pilotage a pour mission d'assurer autant que possible la prévention d'une pénurie en IgIV/IgSC, ainsi que la gestion des conséquences d'une telle pénurie si elle se produit, en définissant et proposant à l'AFSSAPS et au Ministère chargé de la Santé, les actions correctrices qui seront à mettre en place par les structures institutionnelles.

Une démarche de réflexion devra être engagée par le Comité de Pilotage sur les points suivants :

- la définition des règles permettant une meilleure répartition des IgIV/IgSC sur le territoire national,
- l'évaluation d'un seuil minimum de stock d'urgence dans les pharmacies à usage intérieur,
- la nécessité d'établir une liste de points de contact référents - un médecin et un pharmacien – dans les établissements hospitaliers pour venir en appui du Comité de Pilotage,
- la définition d'un seuil d'alerte de pénurie (sur un périmètre régional ou national), qui permettrait la mise en œuvre immédiate des modifications et adaptations des modes de prescription nécessaires.

14, avenue Duquesne, 75350 PARIS 07 SP – 01 40 56 60 00
www.emploi-solidarite.gouv.fr / www.sante.gouv.fr

Mise en œuvre des instructions

Le Directeur de l'AFSSAPS ou le Directeur de la DGS apprécient la nécessité de l'activation du Comité national de Pilotage IgIV/IgSC au vu des éléments d'information dont ils disposent.
L'AFSSAPS assure le secrétariat du Comité national de Pilotage IgIV/IgSC.

En cas de difficulté relative à l'accès au produit par un patient ou de litige sur la répartition locale ou régionale des quantités de produit par les firmes, l'AFSSAPS (Dr Christelle Ratignier, au 01 55 87 35 10) peut être sollicitée par la (les) pharmacie(s) concernée(s) ou par le(s) médecin(s) en charge du traitement des patients.

3. Disponibilité des IgIV/IgSC pour les patients atteints de Déficits Immunitaires Primitifs (DIP)

La substitution au long cours par IgIV/IgSC pour les patients atteints de DIP constitue une thérapeutique vitale. L'administration à domicile de ces spécialités représente aujourd'hui une modalité de traitement de plus en plus répandue.
Il est à ce titre rappelé que le Résumé des Caractéristiques du Produit (section 4.2 Posologie et mode d'administration) de ces dites spécialités stipule clairement, que l'administration à domicile pour chaque spécialité nécessite au préalable la formation du patient par l'équipe soignante avant tout passage au traitement à domicile. Par conséquent, la dispensation au patient, notamment dans le cadre de la rétrocession, d'une IgIV/IgSC différente de la spécialité prescrite et pour laquelle le patient a reçu la formation adéquate pour le traitement à domicile, n'apparaît pas conforme aux recommandations émises dans les RCP de chaque spécialité. De plus, il est à souligner que la tolérance des spécialités peut apparaître variable d'un patient à l'autre.

Dans ce contexte, le respect du choix de la spécialité IgIV/IgSC, considérée comme la mieux adaptée par le prescripteur pour le patient est essentiel. A ces fins, il est recommandé que les pharmacies à usage intérieur (PUI) mettent en œuvre toutes les mesures nécessaires permettant de garantir aux patients un accès libre et pérenne aux traitements spécifiques qui leur sont prescrits. Ceci implique que les PUI puissent se procurer la préparation d'immunoglobulines définie comme adaptée pour un patient donné, dans le respect du code des marchés publics, qui réserve des possibilités d'aménagement en cas d'urgence ou d'évolution du contexte de l'achat (théorie de l'imprévision).

4. Recommandations de prescriptions et d'indications des IgIV

En cas de situation potentielle de tensions d'approvisionnement en IgIV, afin d'optimiser l'accès au traitement des patients, il convient de suivre les recommandations de prescription suivantes, au cours de la dite période de tension :

4.1 Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM :

Indications prioritaires :

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

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé de la jeunesse et des sports

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

- Déficits immunitaires secondaires avec défaut de production d'anticorps, en particulier la leucémie lymphoïde chronique ou myélome associés à des infections à répétition
- Infection de l'enfant par le VIH associé à des infections bactériennes
- Neuropathies motrices multifocales
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte

Indication non prioritaire pouvant attendre la fin de la pénurie :

- Rétinochoroïdopathie de Birdshot

4.2 Hiérarchisation des indications des IgIV utilisées hors AMM :

Dans le cadre des prescriptions hors AMM des IgIV, il convient de se référer aux référentiels de bon usage hors Groupe Homogène de Séjour (GHS) disponibles pour ces spécialités, ainsi qu'à tout document d'information institutionnelle (lettre aux professionnels de santé,…) mis à disposition par l'AFSSAPS.

L'AFSSAPS proposera la meilleure conduite à tenir, au cas par cas, en fonction de l'état réel de pénurie ou de tension et selon les règles définies par le comité de pilotage.

Vous voudrez bien nous rendre compte de toute difficulté que vous pourriez rencontrer dans la mise en œuvre de ces instructions.

Le directeur général de la santé

Didier HOUSSIN

Signé

La directrice de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins

Annie PODEUR

Signé

Le directeur général de l'agence française
de sécurité sanitaire des produits de santé

Jean MARIMBERT

Signé

14, avenue Duquesne, 75350 PARIS 07 SP – 01 40 56 60 00
www.emploi-solidarite.gouv.fr / www.sante.gouv.fr

Annexe 6 : Actualisation de la proposition de hiérarchisation des indications des IgIV en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français (Sources : AFSSAPS/DGS, 18/09/2013)

ansm
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

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

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

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

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

Pour rappel, à ce jour, six spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) sont commercialisées en France : Kiovig® et Gammagard® (Laboratoires Baxter), Privigen® (Laboratoires CSL Behring), Tégéline® et Clairyg® (Laboratoires LFB-Biomédicaments) et Octagam® (Laboratoires Octapharma France) .
Sur la base des informations recueillies dans le cadre du suivi national des approvisionnements pour le marché français en IgIV (effectué depuis 2003 par l'Afssaps/ANSM), réalisé de façon mensuelle, des situations de tensions ponctuelles sur les approvisionnements pour le marché français ont été observées, sans aller toutefois jusqu'à une situation de pénurie.

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

1

Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM[1] et hors AMM[2]

1) Indications prioritaires

- **Situations de l'AMM**

- Déficits immunitaires primitifs avec défaut de production d'anticorps
- Maladie de Kawasaki
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
- Syndrome de Guillain Barré de l'enfant[3]

- **Situations hors-AMM**

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

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

- **Situations de l'AMM**

- Myélome et leucémie lymphoïde chronique avec défaut de production d'anticorps secondaire, associés à des infections à répétition
- Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH
- Neuropathies motrices multifocales[3]
- Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques[3]
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte
- Syndrome de Guillain-Barré de l'adulte
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec défaut de production d'anticorps, associée à une infection

- **Situations hors-AMM**

- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (août 2011[4])

---

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

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

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

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

2

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

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

- **Situations de l'AMM**

- Rétinochoroïdopathie de Birdshot

- **Situations hors-AMM**

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

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

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

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

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

Traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif (DIP) tel que :
· agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie,
· déficit immunitaire commun variable,
· déficit immunitaire combiné sévère,
· déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.
Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récurrentes.

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

Le Directeur général

Dominique MARANINCHI

Le Directeur général de la Santé

Jean-Yves Grall

Le Chef de Service
Secrétaire Général

Christian POIRET

4

Annexe 7 : Guide pour l'immunisation en post-exposition – Vaccination et immunoglobulines – Rapport 2016 (Source : Haut Conseil de la Santé Publique)

Haut Conseil de la Santé Publique

Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines

Collection
Avis et Rapports

Haut Conseil de la Santé Publique

Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines

La prévention en post-exposition à certains agents infectieux peut reposer sur l'immunisation active, la vaccination, ou passive, les immunoglobulines. La vaccination et/ou l'administration d'immunoglobulines, spécifiques ou polyvalentes, peuvent être utilisées à visée individuelle, pour réduire le risque d'infection ou en limiter les conséquences, ou à visée collective, pour limiter la diffusion de l'agent infectieux.

Actuellement, les modalités de ces pratiques en post-exposition apparaissent au cas par cas dans différents types de documents. En dehors des situations classiques comme le tétanos après une plaie, le virus de l'hépatite B chez les nouveau-nés de mère chroniquement infectée, ou encore la rage. Ce mode de prévention est parfois mal connu des professionnels de santé et sous-utilisé.

L'objectif de ce guide est de faire le point sur les données disponibles et colliger les recommandations françaises et internationales disponibles concernant l'efficacité de la vaccination et/ou des immunoglobulines après exposition identifiée à un agent infectieux. Il propose une conduite à tenir pour l'immunisation en post-exposition à un risque infectieux.

L'utilisation des anti-infectieux, antibiotiques ou antiviraux, administrés à titre préventif ou préemptif, n'est pas abordée dans ce guide.

Haut Conseil de la santé publique
14 avenue Duquesne
75350 Paris 07 SP
www.hcsp.fr

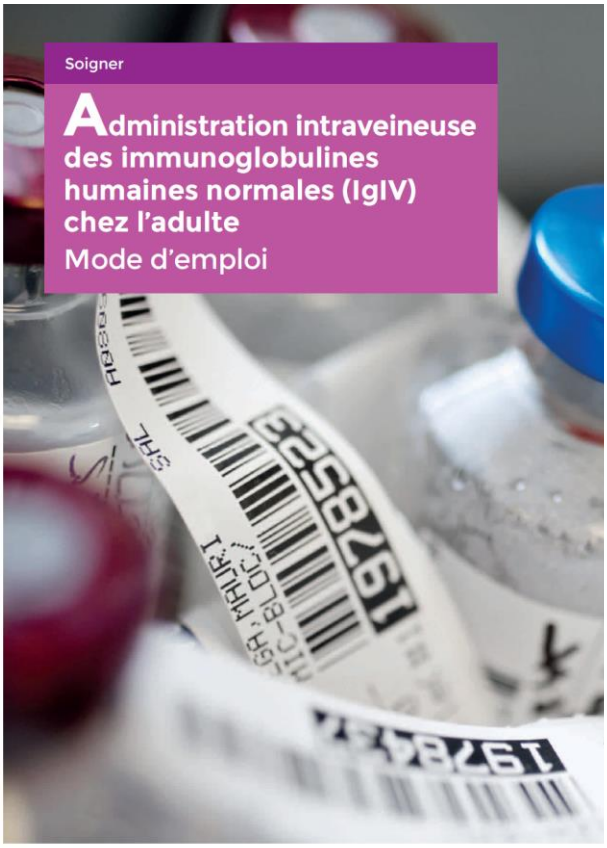
SOMMAIRE

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 55
7.1 - Introduction 55
7.2 - Agent causal 55
7.3 - Mode de transmission 55
7.4 - Physiopathologie 55
7.5 - Caractéristiques de la maladie 56
7.6 - Vaccination antitétanique 56
7.7 - Seuil de protection 57
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 58
8 - Varicelle 63
8.1 - Epidémiologie 63
8.2 - Histoire naturelle 63
8.3 - Déterminer le statut immunitaire d'un patient vis à vis du VZV 64
8.4 - Définir un contact à risque de transmission du VZV 65
8.5 - Immunisation passive (immunoglobulines) 65
8.6 - Vaccination 67
8.7 - Tolérance, données de pharmacovigilance 68
8.8 - Propositions de recommandation pour l'immunisation post-exposition 71
GLOSSAIRE 83
TABLE DES MATIÈRES 84

Immunisation post-exposition - Vaccination et immunoglobulines/Février 2016 Haut Conseil de la santé publique

Retrouvez l'intégralité du guide à partir du lien suivant : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548.

Annexe 8 : Administration intraveineuse des immunoglobulines humaines normales (IgIV) chez l'adulte - Mode d'emploi (Sources : AP-HP et OMEDIT IDF)



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, I. 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, I. LOPEZ, N. MAHLAOUI, C. MONTAGNIER-PETRISSANS, E. OKSENHENDLER, H. SAUVAGEON.

© Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Direction de la Communication - Réalisation : Pierre Gaborne - Crédits photographiques : AP-HP - Getty Images - Juillet 2015.

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS
www.aphp.fr

omedit ILE DE FRANCE

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

LE DÉTAIL DE CHAQUE ÉTAPE FIGURE SUR LA CHECK-LIST

Pour faciliter la mise en œuvre de ces recommandations, une check-list est proposée en annexe de ce document.

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 pharmacie** (à l'aide des **étiquettes détachables** présentes sur chaque flacon d'IgIV).

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

2

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.

IMMUNOGLOBULINES

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 ?

Oui.

L'administration des IgIV doit-elle être précédée d'une prémédication ?

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.

3

PRÉPARATION DE LA 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).

Quel délai prévoir entre la sortie d'un flacon conservé au réfrigérateur et l'administration des IgIV ?

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).

La concentration en Ig humaines normales peut être de 5 % ou de 10 % !

BONNES PRATIQUES DE PERFUSION

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 µm.

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.

* Insuffisance rénale pré-existante, diabète, hypovolémie ou obésité, prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou âge supérieur à 60 ans.

CONCENTRATION ET DÉBIT D'ADMINISTRATION

Spécialité	Concentration mg/ml (%)	Débit de perfusion à la 1ère 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 clinique (SFPC)

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

Non, mais :

- 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.

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 :
  - 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.

8

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 :

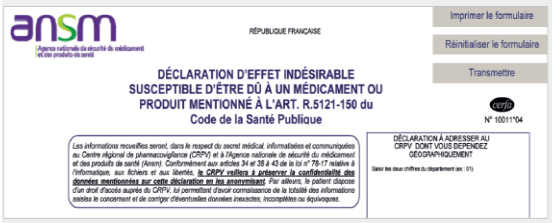
Chute de pression artérielle, dyspnée, réaction anaphylactique, état de choc

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.



ansm Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Imprimer le formulaire
Réinitialiser le formulaire
Transmettre

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150 du Code de la Santé Publique

cerfa N° 10011*04

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV veillera à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration en les anonymisant. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV DONT VOUS DÉPENDEZ GÉOGRAPHIQUEMENT

Saisir les deux chiffres du département (ex : 01)

10

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 correctives adéquates.

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 prescrite.
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 autorisé.
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 à la pharmacie.
Ne pas oublier le cas échéant de déclarer tout effet indésirable.

11

ANNEXE

Check-list

Administration intraveineuse des immunoglobulines humaines normales (IgIV)

IDENTIFICATION DU PATIENT

ÉTIQUETTE DU PATIENT OU

NOM : .....

PRÉNOM : .....

DATE DE NAISSANCE : .....

SERVICE

.....

DATE DE PRESCRIPTION

.....

PRESCRIPTEUR

.....

Toute case non cochée correspond à une réponse négative (acte non réalisé, événement non survenu, ...).

12

1

AVANT ADMINISTRATION DE LA PERFUSION

PRÉREQUIS : éléments à connaître AVANT d'installer le patient

1
- Bilan biologique récent porté à la connaissance du prescripteur ☐
- Constantes du patient communiquées au prescripteur :
  - poids actualisé ☐
  - température ☐
  - clairance de la créatinine ☐
  - pression artérielle (PA) ☐
- Accord du prescripteur pour l'administration du traitement ☐

2 La prescription médicale comporte les éléments suivants :
- Nom de la spécialité d'IgIV ☐
- Posologie d'IgIV ☐
- Durée de la perfusion ☐
- Prémédication (si besoin) ☐
- Protocole d'hydratation (si besoin) ☐ *

INSTALLATION DU PATIENT

*Le patient devra être installé **confortablement**, l'administration durant plusieurs heures. Un chariot d'urgence ainsi que de l'oxygène doivent être accessibles immédiatement en cas d'urgence.*

3
- Déclinaison par le patient de son identité (nom, prénom, date de naissance) ☐
- Information du patient sur le traitement administré ☐
- 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 ? ☐ *

*Décisions concertées en cas de non-conformité ou de réponse marquée d'un **

13

CHECK-LIST ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DES IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES (IgIV)

2

ADMINISTRATION DES IgIV

VÉRIFICATIONS PRÉALABLES À RÉALISER

4
- Concordance **identité** patient/prescription ☐
- Concordance **spécialité** prescrite/spécialité délivrée par la pharmacie ☐
- Concordance **numéro(s) de lot** de la spécialité/numéro(s) de lot du bordereau de traçabilité « pharmacie » ☐
- Concordance **dose prescrite**/dose dispensée par la pharmacie ☐
- Contrôle de la **date de péremption** du médicament ☐
- Flacons portés à **température ambiante** avant administration ☐

PRÉPARATION DE LA PERFUSION

Préparation à réaliser dans des conditions adaptées (asepsie, ne pas déranger...)

5 L'étiquetage de la préparation mentionne :
- Nom du patient ☐
- Heure du début de la perfusion ☐
- Durée de la perfusion prenant en compte la vitesse de perfusion ☐

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

6
- Concordance prescription/médicament (préparé)/identité du patient ☐
- Absence de douleur, d'induration ou de rougeur au point de ponction ☐
- Vitesse de perfusion déterminée au préalable ☐
- Vitesse de perfusion déterminée en fonction du risque de développer une insuffisance rénale ☐
- Vitesse maximale de perfusion non dépassée ☐

SURVEILLANCE DU PATIENT

Pendant toute la durée de la perfusion

7
- Fréquence de surveillance adaptée au patient ☐
- Paramètres régulièrement suivis :
  - PA/température/clairance de la créatinine ☐
  - diurèse ☐
  - douleur ☐
  - point de ponction/reflux ☐
  - vitesse de perfusion ☐
  - tolérance ☐
- Surveillance tracée dans le dossier du patient ☐ *

14

3

APRÈS ADMINISTRATION DE LA PERFUSION

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 **

Tout effet indésirable survenant au cours ou après l'administration des IgIV doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance.

15