

Direction des médicaments en oncologie, hématologie, transplantation,  
néphrologie, thérapie cellulaire, produits sanguins et  
radiopharmaceutiques  
Dossier suivi par Gaëlle Guyader  
Tél. : +33 (0)1 55 87 33 01  
E-mail : gaelle.guyader@ansm.sante.fr

Saint-Denis, le 20 avril 2018

## Compte Rendu de la séance du 4 avril 2018

### CSST Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines polyvalentes en situation de forte tension d'approvisionnement

#### **Membres du CSST :**

Mme CHAMOUARD Valérie  
Mme COILLY Audrey  
Mme HASSANI Yasmine  
Mme LE GONIDEC Patricia  
Mme LE JOUAN Mélisande  
Mme PROST Catherine  
M. ADAMS David  
M. GODEAU Bertrand  
M. LE PAVEC Jérôme  
M. MAHLAOUI Nizar  
M. MOUTHON Luc  
M. NOËL Nicolas  
M. QUESNEL Bruno  
M. ROSTOKER Guy

#### **Membres excusés :**

Mme GRUDÉ Françoise  
M. BASTIEN Olivier  
M. LEVERGER Guy

#### **Représentants des associations de patients auditionnées :**

Mme ARCHER Annie  
Mme GROSJEAN Virginie  
M. GIRAUD Nicolas  
M. PLANÇON Jean-Philippe

#### **Représentants excusés des associations de patients auditionnées :**

M DUGUET Christophe  
M. SANNIÉ Thomas

**Représentante de la DGOS :**

Mme MAALIKI Eliane

**Représentants de l'ANSM :**

Mme CHU Céline

Mme DE FRANSSU Axelle

Mme DING Claire-Li

Mme FRANCO Sarah

Mme GUYADER Gaëlle

Mme HOLINGUE Brenda

Mme LORENCE Annie

Mme SAINTE-MARIE Isabelle

M. ALBIN Nicolas

M. BOUDALI Lotfi

M. WANG Maxime

---

**I. Introduction et éléments de contexte**

Sur décision du Directeur Général de l'ANSM a été créé un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) composé d'un panel d'experts, professionnels de santé et associations de patients, avec pour objectif de réviser le nécessaire contingentement à respecter concernant l'usage des immunoglobulines humaines polyvalentes par voie intraveineuse et sous-cutanée (Ig).

Les Ig sont des préparations thérapeutiques d'immunoglobulines humaines polyvalentes provenant de plasma sanguin et dont la présence d'une grande diversité d'anticorps leur procure un large spectre de réactivité immunitaire. Ces médicaments sont utilisés en traitement de substitution dans les déficits immunitaires primaires et secondaires et également comme traitement immunomodulateur dans diverses maladies auto-immunes et/ou inflammatoires.

Actuellement, les autorisations de mise sur le marché (AMM) des Ig ne concernent qu'un très faible nombre d'indications. Cependant, malgré parfois le faible niveau de preuve de leur efficacité et de leur innocuité, la pratique médicale a élargi progressivement leur utilisation à de très nombreuses indications, notamment en immunologie, neurologie, hématologie et dermatologie.

La demande croissante d'Ig est contrainte par deux problèmes majeurs : le coût de production élevé et un approvisionnement limité du fait de la spécificité de la matière première cette dernière étant conditionnée par les dons de sang et plasma. Ce déséquilibre entre l'offre et la demande d'Ig génère des situations de rupture de stocks qui présentent un risque pour la survie et la qualité de vie de certains patients notamment ceux dont les indications sont jugées prioritaires.

Par conséquent, compte-tenu de la réduction des approvisionnements dans un contexte mondial de pénurie et d'une consommation exponentielle et non maîtrisée favorisée par un maillage territorial facilitant la prise en charge diagnostique et thérapeutique, un renforcement des conditions d'utilisation doit être mis en place en rappelant les usages prioritaires de ces médicaments indispensables et onéreux qu'il convient de respecter afin de réserver ces traitements aux patients pour lesquels l'indication est justifiée.

**II. Éléments de discussions**

Les experts du CSST ont discuté des indications actuellement hiérarchisées (cf. PJ1 - circulaire du 18 septembre 2013) au regard des nouvelles données disponibles (études, recommandations, registres, mise à disposition d'alternatives...) et dans l'objectif de restreindre ces indications en précisant pour certaines d'entre elles:

- des critères cliniques et/ou biologiques justifiant un traitement par Ig ;
- la posologie minimale efficace et/ou le cas échéant les référentiels disponibles (recommandations, guidelines...);

- la nécessité d'une validation préalable de la prescription par un avis spécialisé ou par un réseau de référence maladie rare (CRMR, FSMR) (cf. PJ2 – Arrêté du 25 novembre 2017 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares).

Les données récentes de consommation issues des OMEDIT (cf. PJ3 - Rapport OMEDIT IDF 2017) et la revue de la bibliographie indiquent de nouvelles indications "émergentes" (depuis celles listées en 2013). Celles-ci ont été prises en compte dans le cadre de la hiérarchisation afin de refléter au mieux l'état des pratiques de prescription.

Les indications ont été classées selon la répartition suivante :

1. Indications telles que retenues dans la future circulaire et classées selon 3 catégories :

- Code rouge : Prioritaires
- Code bleu : A réserver aux urgences susceptibles d'engager le pronostic vital et/ou fonctionnel et/ou en l'absence d'alternatives thérapeutiques
- Code noir : Non prioritaires

2. Indications « émergentes » pour lesquelles les données disponibles ne sont pas suffisantes mais pouvant justifier un traitement par Ig en cas d'impasse thérapeutique. Il s'agit de situations cliniques rares et graves nécessitant un avis spécialisé (CRMR) avant toute initiation et renouvellement de traitement.

3. Indications considérées caduques depuis 2013.

4. Indications considérées non acceptables ou non justifiées en l'absence de données suffisamment robustes

Les discussions des experts et l'algorithme de décision ont pris en compte les éléments suivants :

a) Liés à la pathologie :

- Gravité
- Rareté
- Caractère chronique ou aigu
- Alternatives thérapeutiques disponibles
- Risque de séquelle, perte de chance ou perte en qualité de vie pour un patient en cas d'absence, interruption ou retard de traitement

b) Liés aux données estimées de consommation :

- Estimation du nombre de patients concernés
- Estimation de la consommation moyenne en Ig/patient (au regard de la posologie et de la durée moyennes de traitement)

c) Liés à la prise en charge et au circuit de soins :

- Faisabilité d'une demande d'avis spécialisé par un CRMR ;
- Faisabilité d'un passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), réunions qui regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision collégiale accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science. La décision prise est tracée dans le dossier médical, puis est soumise et expliquée au patient.

Lors des discussions, il est apparu que l'efficience du dispositif implique que chaque prescription puisse être conditionnée par :

i) Un diagnostic confirmé par un médecin spécialiste expert de la pathologie concernée avant toute initiation de traitement par Ig et si le degré d'urgence est compatible avec un tel recours.

ii) Pour les patients requérant un traitement d'entretien :

- Une évaluation régulière de la tolérance et de l'efficacité du traitement doit être réalisée par un médecin spécialiste.
- La réponse au traitement devra être évaluée après 3 à 6 mois de traitement (selon les pathologies). Si aucun bénéfice clinique n'est observé, le traitement devrait être arrêté, et un autre traitement envisagé. Dans le cas où un bénéfice serait observé, les réévaluations subséquentes devraient être réalisées au minimum tous les 3 mois puis lorsque les patients sont stabilisés, tous les 6 à 12 mois.

Par ailleurs, il est à noter que la plupart des Ig sont administrées par voie intraveineuse (IgIV). Cependant, dans la mesure où les tensions d'approvisionnements sont susceptibles de concerner ces deux types d'Ig, les discussions du CSST ont abordé la problématique de façon globale. Il est rappelé que l'opportunité de prescrire des IgSC en remplacement des IgIV doit tenir compte :

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

### III. Conclusions

Le bon usage des Ig représente un véritable enjeu de santé publique et nécessite un changement des pratiques et des habitudes de prescription afin de réserver ces médicaments à des situations exceptionnelles et justifiées.

La proposition de liste hiérarchisée mise à jour lors de la séance du CSST nécessite une consolidation de certains éléments post-réunion (avec les sociétés savantes, les filières maladies rares et les CRMR afin d'ajuster les conditions d'éligibilité à un traitement par Ig).

Ces lignes directrices feront l'objet d'une circulaire dont la diffusion est prévue courant mai aux établissements de santé, professionnels de santé et relayée via les centres de référence/filières maladies rares, sociétés savantes et associations de patients concernés.

Enfin, il ressort que cette hiérarchisation représente une première étape d'un plan d'actions souhaité plus global permettant d'assurer et contrôler la prescription de ces médicaments rares et essentiels.

Des mesures complémentaires doivent être envisagées notamment par le biais :

- d'une action médico-pharmaceutique concertée des ARS et OMEDIT sous l'égide de la DGOS afin de décrire la pratique de prescription collective des médecins et sensibiliser les professionnels de santé aux écarts de prescriptions et aux coûts inhérents ;
- de la réalisation d'une enquête épidémiologique sur les données issues du système national d'information interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) ;
- d'une mesure d'impact de cette hiérarchisation avec l'élaboration et la publication de rapports annuels sur l'évolution des consommations et de la pratique. Un premier bilan sur le 2<sup>nd</sup> semestre 2018 (postérieur à l'application de la circulaire et en comparaison du 1<sup>er</sup> semestre) apparaît opportun.

*PJ1 : 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. (18/09/2013)*

*PJ2: Arrêté du 25 novembre 2017 portant labellisation des réseaux des centres de référence prenant en charge les maladies rares*

*PJ3 : Rapport OMEDIT IDF 2017*