



**Ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative**

**Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins**  
**Sous-direction Qualité et du fonctionnement des établissements de santé**  
**DHOS/SDE/ bureau E2**

Personne responsable du dossier :

Dr J Vernois : 01 40 56 58 33

E2 n° 90

25 AOU 2008

**Direction générale de la santé**

**Sous-direction Politique des pratiques et des produits de santé**

**DGS/PP4**

Personne responsable du dossier :

Dr B Worms : 01 40 56 79 08

|                                     |
|-------------------------------------|
| ARIH Bourgogne                      |
| Date arrivée                        |
| 28 AOUT 2008                        |
| Destinataire AM-OB-DJ               |
| Responsable réponse P5 et diffusion |

La ministre de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative

A

Mesdames et Messieurs les préfets de région  
Direction régionale des affaires sanitaires et sociales  
(pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de département  
Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (pour information)

Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour diffusion immédiate aux établissements)

Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé (pour application immédiate)

**Objet :** Prescription et disponibilité des médicaments à base d'immunoglobulines humaines intraveineuses dans le contexte d'une situation internationale de forte tension des approvisionnements.

**Pièce jointe :** Hiérarchisation des prescriptions des immunoglobulines humaines du 5 mai 2008.

Les immunoglobulines humaines intraveineuses sont préparées à partir des dons de sang humain. La source en est donc limitée.

Considérant :

- la stagnation mondiale de la capacité de production des immunoglobulines intraveineuses par les laboratoires pharmaceutiques ;
- une croissance continue régulière des quantités prescrites, de plus de 10% par an depuis plusieurs années ;

.../...

- l'augmentation importante de la prescription des immunoglobulines intraveineuses dans des indications hors-AMM, qui représentent désormais près de la moitié des prescriptions totales ;
- le risque de problèmes d'approvisionnement à redouter dans les mois à venir avec l'éventualité d'une rupture totale de la part de certains laboratoires pharmaceutiques.

Une réduction de notre consommation en immunoglobulines intraveineuses est indispensable afin de permettre aux patients n'ayant pas d'autres alternatives à ces médicaments de pouvoir être traités sans risque de discontinuité.

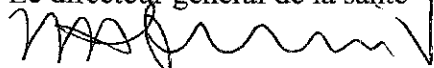
**Il est impératif de limiter dès à présent la prescription des immunoglobulines intraveineuses aux indications pour lesquelles une efficacité clinique a été rigoureusement établie**

Il est donc demandé à l'ensemble des directeurs des établissements de santé d'initier un plan d'actions de prévention du risque de rupture d'approvisionnement en immunoglobulines intraveineuses sous la coordination du Président de la Commission médicale d'établissement (CME), du Pharmacien de l'établissement et du Président du comité des médicaments et des dispositifs médicaux stériles (Comedims) ou des sous-commissions en charge du médicament. Dans ce cadre, le Président du Comedims informera notamment l'ensemble des prescripteurs d'immunoglobulines humaines normales de son établissement:

- des risques de pénurie nationale et internationale,
- de la situation de l'établissement (nombre de patients sous immunoglobulines et évolution de ce nombre, consommations en unités et en coûts annuels, état du stock mensuel),
- de l'indispensable mobilisation de l'ensemble des prescripteurs réguliers ou occasionnels de ces médicaments,
- de la nécessité de respecter, en cas de pénurie avérée, la hiérarchisation des indications telle qu'elle figure dans la note du 5 mai 2008 établie par la Direction générale de la santé et l'Afssaps jointe en annexe (disponible également sur le site des alertes sanitaires de l'Afssaps référence MED08/B13 du 6 mai 2008 <http://afssaps.sante.fr/html/alertes/indreco.htm>)

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

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



Annie PODEUR

Pour la Directrice de l'Hospitalisation  
et de l'Organisation des Soins  
Le Chef de Service



Luc ALLAIRE



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 / Fax : 01.55.87.34.52  
Mail : christelle.ratignier@afssaps.sante.fr



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère de la santé de la jeunesse, des sports et de  
la vie associative

Direction générale de la Santé  
Sous-direction Politique et des pratiques des produits de santé  
Bureau Éléments et produits du corps humain  
Dr Bernadette WORMS  
Tél : 01 40 56 79 08 / Fax : 01 40 56 53 67  
Mail : bernadette.worms@sante.gouv.fr

05 Mai 2008

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

A ce jour, six spécialités d'immunoglobulines humaines intraveineuses (IgIV) sont commercialisées en France : Kiovig® et Gammagard® (Laboratoires Baxter), Sandoglobuline® et Sandoglobuline 120 mg/ml® (Laboratoires CSL Behring), Tégéline® (Laboratoires LFB-Biomédicaments), et Octagam® (Laboratoires Octapharma). 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), nous observons actuellement une situation de tension extrême sur les approvisionnements pour le marché français, pouvant aller jusqu'à des ruptures totales hebdomadaires, difficilement compensables par l'ensemble de l'arsenal thérapeutique disponible. (cf. Annexe jointe).

Cette tension résulte de la forte progression de la consommation qui a été constatée dans la période récente et qui ne peut pas être durablement satisfaite en l'état des possibilités actuelles et des perspectives d'approvisionnement.

Dans ce contexte, et afin de répondre, dans la mesure du possible, à la détérioration de la situation des approvisionnements, il apparaît indispensable de proposer des repères sur les usages prioritaires des IgIV, qu'il conviendrait de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne aux traitements par IgIV.

**Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM**, 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.

**Indication prioritaire**

- 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

**Indication 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)**

- Rétinohoréïdopathie de Birdshot

**Proposition de Hiérarchisation des indications hors AMM des IgIV réalisée par le Comité d'experts IgIV du Cedit de l'AP-HP**, dans l'attente de la publication par l'Afssaps prévue d'ici fin Juin 2008 des référentiels de bon usage sur les IgIV, qui définiront les situations temporairement acceptables justifiant la mise en place d'un protocole thérapeutique temporaire

**Indications définies comme scientifiquement reconnues par le Cedit (Groupe I)**

**Indication prioritaire**

- Syndrome de Guillain Barré de l'enfant
- Infections aiguës sévères ou chroniques à Parvovirus B19, chez un patient atteint d'immunodéficience acquise ou constitutionnelle

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

- Dermatomyosite cortico-résistante
- Myasthénie aiguë
- Polyradiculonévrite chronique idiopathique
- Purpura thrombopénique immunologique associé à l'infection par le VIH
- Syndrome de l'homme raide (Stiffman syndrome)

**Indication non prioritaire**

- Neutropénie auto-immune
- Erythroblastopénie auto-immune résistante
- Syndrome d'anti-coagulation acquise par auto-anticorps

**Indications définies comme pertinentes (données parcellaires à ce jour) par le Cedit (Groupe II)**

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

- Maladie de Still de l'adulte
- Vascularites systémiques ANCA-positives
- Polymyosites corticorésistantes
- Syndrome des anti phospholipides, en l'absence d'efficacité des anticoagulants
- Epilepsie de l'enfant : formes résistantes de l'enfant
- Encéphalite auto-immune dont encéphalite de Rasmussen
- Maladie démyélinisante du SNC hors SEP et Syndrome de Devic
- Greffe rénale : Traitement curatif du rejet humoral de greffe
- Greffe rénale : Prophylaxie du rejet de greffe chez des patients immunisés ou l'ayant été
- Myosites à inclusion avec atteinte œsophagienne

**Indication non prioritaire**

- Anémies hémolytiques auto-immunes
- Avortements précoces récidivants
- Choc toxique à Streptocoques
- Greffe rénale : Désimmunisation des patients en attente de greffe
- Pemphigus corticorésistant ou après échec des immunosuppresseurs
- Prévention des infections chez le grand prématuré
- Substitution aux immunoglobulines spécifiques anti-varicelle-zona (existe une alternative gammaglobulines spécifiques en ATU)
- Syndrome d'activation macrophagique secondaire à une pathologie infectieuse

Il est également important de souligner que trois spécialités d'immunoglobulines humaines sous-cutanées sont disponibles sur le territoire national français : Gammanorm® (laboratoires Octapharma), Subcuvia® (Laboratoires Baxter) et Vivaglobin® (Laboratoires CSL Behring), pour lesquelles aucun problème d'approvisionnement n'est annoncé. 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.*

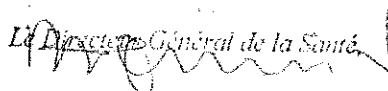
Nous souhaitons que ces documents puissent vous aider dans votre pratique quotidienne, et rappelons la nécessité d'un usage mesuré des IgIV dans le contexte qui vous a été décrit.

Le Directeur général



Jean MARIMBERT

Le Directeur général de la Santé



Didier HOUSSIN

Pr Didier HOUSSIN



## ANNEXE

Les immunoglobulines humaines normales intraveineuses (IgIV) sont préparées à partir de pools de plasma humain provenant d'un minimum de 1000 dons. Elles contiennent principalement les anticorps anti-IgG présents dans la population normale, avec une répartition des sous classes d'IgG proportionnelle à celle du plasma humain natif.

Au niveau mondial, l'approvisionnement en plasma humain est de plus en plus contraint, limitant ainsi grandement les capacités de production des IgIV par les laboratoires pharmaceutiques.

Il faut également souligner la croissance importante de la consommation d'IgIV en France depuis 2002, qui s'élève annuellement à 11% en moyenne, comme le présente le schéma ci-dessous. Il semble que la part des utilisations hors-AMM des IgIV représente au minimum 40% des prescriptions totales.

En conséquence, si l'on estime la croissance de la consommation d'IgIV pour l'année 2008 de l'ordre de 11% et compte-tenu des quantités prévisionnelles annoncées par les différents laboratoires sur le territoire national, un déficit de 380 kg d'IgIV est à prévoir.

C'est pourquoi dans ce contexte, il est impératif de respecter la proposition de hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM et Hors-AMM.

