



**Ministère des affaires sociales et de la santé**  
**Ministère de l'économie et des finances**

Direction de la sécurité sociale  
Sous-direction du financement du système de soins  
Bureau des produits de santé  
Personne chargée du dossier : Sophie Casanova  
tél. : 01 40 56 63 15

Direction générale de l'offre de soins  
Sous-direction du pilotage de la performance des offreurs  
de soins  
Bureau qualité et sécurité des soins  
Personne chargée du dossier : Paule Kujas  
tél. : 01 40 56 77 43

La Ministre des affaires sociales et de la santé

A

Mesdames et Messieurs les préfets de région

Mesdames et Messieurs les préfets de département

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des  
agences régionales de santé

Mesdames et Messieurs les directeurs des  
établissements de santé

Mesdames et messieurs les coordinateurs des  
observatoires des médicaments, des dispositifs  
médicaux et de l'innovation thérapeutique (OMEDIT)

Monsieur le directeur général de la caisse nationale  
d'assurance maladie des travailleurs salariés  
(CNAMTS)

Monsieur le directeur général du régime social des  
indépendants (RSI)

Monsieur le directeur général de la caisse centrale de  
la mutualité sociale agricole (CCMSA)

CIRCULAIRE N°DSS/SD1C/DGOS/PF2/2013/36 du 31 janvier 2013 relative à la mise en œuvre  
de dispositions relatives à la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes  
en sus/actions locales à conduire en 2013 (application du dispositif de régulation)

Date d'application : immédiate

**Validée par le CNP, le 18 janvier 2013- Visa CNP 2013-09**

<p><b>Résumé :</b> La présente circulaire a pour objet de présenter les modalités d'application du dispositif de régulation des produits de santé - spécialités, produits et prestations - financés en sus des prestations d'hospitalisation et précisé à l'article L.162-22-7-2 du code de la sécurité sociale ; elle reprend en substance les principes méthodologiques déjà énoncés les années précédentes. Les actions locales à conduire pour 2013 s'intègrent au sein des 9 actions composant le plan de gestion du risque maladie des agences régionales de santé mises en œuvre depuis 2010.</p>
<p><b>Mots-clés :</b> régulation - produits de santé - liste en sus – contrat de bon usage-article L.162-22-7-2 du code de la sécurité sociale</p>
<p><b>Textes de référence :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Instruction DSS/DGOS du 8 février 2011 relative à la diffusion du guide méthodologique relatif à la contractualisation en application du dispositif de régulation</li><li>- Circulaire DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010 relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à la maîtrise des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2010 et 2011 (application du dispositif de régulation)</li><li>-Circulaire DSS/DHOS 2009/180 du 16 juin 2009 relative aux actions locales à conduire pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus</li><li>- Directive du 19 juillet 2010 aux agences régionales de santé relative aux priorités sur la gestion du risque en 2010</li><li>- Circulaire DSS/1C/DGOS/PF2 n°2011-448 du 1er décembre 2011 relative à la mise en œuvre des dispositions relatives à la maîtrise des produits de santé des listes en sus/actions locales à conduire en 2011 et 2012 (application du dispositif de régulation)</li></ul>
<p><b>Textes abrogés :</b> néant</p>
<p><b>Textes modifiés :</b> néant</p>
<p><b>Annexes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Annexe 1 : bilan chiffré des actions 2012</li><li>Annexe 2 : liste des produits traceurs</li><li>Annexe 3 : échéancier de conclusion des plans d'actions</li><li>Annexe 4 : tableaux de suivi des actions locales</li><li>Annexe 4 bis : aide au remplissage des feuilles de calcul</li><li>Annexe 4 ter : évaluation du plan d'actions conclu en 2012</li><li>Annexe 5 : exemples de cas de mésusage de produits de la liste en sus</li><li>Annexe 6 : instruction AFSSAPS/DGS du 12 mai 2011</li></ul>
<p><b>Diffusion :</b> les établissements ou organismes concernés doivent être destinataires de cette circulaire, par l'intermédiaire des services déconcentrés ou des ARS, selon le dispositif existant au niveau régional.</p>

## Introduction

La présente instruction détermine les dispositions à mettre en œuvre par les agences pour assurer la régulation des dépenses des produits de la liste en sus dans le cadre de la campagne 2013 sur la base des dépenses réalisées en 2012. Les instructions précédentes ont fixé les principes et la méthodologie de la régulation ; il convient de s'y reporter moyennant les évolutions décrites au point III.

## **I- Les ARS demeureront mobilisées en 2013 sur l'enjeu de ce dossier**

L'importance des dépenses de la liste en sus (4 milliards d'€ en 2010, dont 2,6 au titre des médicaments et 1,4 au titre des dispositifs médicaux implantables) rend nécessaire l'implication des régions, même si l'évolution 2011 affiche une décroissance de -1,6%, dont l'origine réside au premier chef dans la radiation d'anticancéreux génériques de la liste en sus. Pour les années à venir, faute de généralisation, des opérations de radiation de cette ampleur ne pourront être renouvelées, laissant envisager une reprise de la croissance de ce poste de dépenses.

## **II- Bilan national des actions locales pour la campagne 2012 (dépenses 2011)**

L'engagement des ARS, qui s'est significativement intensifié sur ce dossier en 2012, devra se poursuivre en 2013, au besoin en se fondant sur les contrôles réalisés au titre des CBU avec, le cas échéant, la conclusion d'un nombre substantiel de plan d'actions.

Sur la base d'une synthèse encore provisoire, certains contrôles étant encore en cours, les principaux enseignements de cette campagne 2012 sont retracés ci-après : le nombre d'établissements ciblés est de 184, le nombre d'établissements contrôlés est de 144 et 23 plans d'actions ont été conclus (ou sont en cours de conclusion) pour 10 régions.

## **III- La régulation des dépenses de santé de la liste en sus : évolution pour 2013**

### **III-1 Les dispositions de l'article 60 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2012 ont modifié le régime juridique du dispositif à deux titres**

En premier lieu, le niveau de croissance des dépenses, susceptible d'engager la conclusion d'un plan d'actions, s'apprécie désormais non plus au vu de la croissance globale des dépenses de produits de la liste en sus (médicaments et DMI confondus) de l'établissement de santé, mais en fonction de la croissance annuelle, d'une part, du poste médicament et, d'autre part, du poste DMI, comparés aux taux d'évolution prévisionnels respectifs fixés par arrêté (cf point b ci-dessous).

Dès lors que l'établissement affiche un niveau de croissance supérieur soit aux deux taux d'évolution nationale requis (c'est à dire sur les deux catégories de produits de santé médicaments et DMI), soit à un seul de ces taux (une de ces deux catégories de produits), les contrôles pourront s'engager et un plan d'actions pourra, le cas échéant, être conclu afin d'améliorer les pratiques de prescriptions pour la catégorie de produits de santé dont le dépassement du taux a été constaté

Lors de la campagne annuelle de contrôles, les utilisations non conformes des produits de santé de la liste en sus constatées alors même que le taux n'est pas dépassé, feront le cas échéant l'objet d'un recouvrement d'indu en application des dispositions de l'article L.133-4 du CSS ou pourront conduire à une baisse du taux de remboursement ciblée (cf art 1<sup>er</sup> du CBU type).

Enfin, les plans d'actions devront être annexés au CBU.

### **III-2 Mise en œuvre pour 2013**

La régulation obéit aux principes fixés par l'article L. 162-22-7-2 du code de la sécurité sociale. Dès lors que l'ARS constate pour l'établissement un taux de croissance des dépenses des listes en sus supérieur à un taux national d'évolution prévisionnel fixé annuellement (taux fixé pour

l'année 2012<sup>1</sup> à 2 % pour les médicaments et à 1,5% pour les DMI) et qu'elle estime que les prescriptions ne sont pas conformes aux référentiels des agences sanitaires et ne sont pas justifiées en faisant référence à des travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture (cf l'article 7 du contrat type, annexé au décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008), à qualifier en « mésusage », elle conclut un plan d'actions destinés à améliorer ces pratiques de prescriptions.

Comme les années précédentes, le dispositif s'appuie sur les 3 séquences suivantes : ciblage des établissements de santé, contrôle sur site et conclusion, le cas échéant, d'un plan d'actions. Pour conduire ce processus, la procédure proposée dans la circulaire N° DSS/1C/DGOS/PF2/2010/389 du 12 novembre 2010, ainsi que dans le guide méthodologique diffusé par instruction DSS/DGOS du 8 février 2011, demeure applicable sous réserve des précisions de la présente instruction.

Toutefois, afin de tenir compte des recommandations du rapport IGAS « évaluation du dispositif de financement des médicaments en sus des prestations d'hospitalisation dans les établissements de santé » d'avril 2012, il est proposé de laisser une plus grande latitude aux régions dans la conduite des actions tout en s'efforçant de renforcer les outils nationaux d'aide au contrôle.

### III-2-1 Les produits traceurs

Sur le plan de la méthode, des évolutions sont proposées.

**S'agissant des médicaments**, les régions devront obligatoirement retenir Avastin® comme produit traceur, et choisir, outre ce médicament, au moins deux autres spécialités pharmaceutiques, parmi la liste suivante : Alimta®, Herceptin®, Mabthera® (dans les seules indications de cancérologie), Erbitux®, Vectibix®, Tysabri®, Cancidas®, les immunoglobulines, les médicaments de la polyarthrite rhumatoïde

S'agissant plus particulièrement des immunoglobulines, il s'agira de veiller, d'une part, à la bonne application du référentiel de bon usage et, d'autre part, à la proposition de priorisation des indications des immunoglobulines humaines intraveineuses telle que posée par l'instruction commune ANSM/DGS du 12 mai 2011, en annexe 6.

S'agissant d'Avastin®, il est souhaitable de s'attacher plus spécifiquement à sa prescription dans l'indication thérapeutique « traitement de première ligne du cancer du sein métastatique, en association au Paclitaxel »<sup>2</sup> si cette pratique est repérée dans votre région. A cet effet, vous veillerez d'une part à vous assurer du respect des indications de l'AMM et d'autre part, dans une logique d'efficience de la prescription, à sensibiliser les établissements de santé afin que cette spécialité, évaluée comme étant de service médical rendu (SMR) faible et d'ASMR V<sup>3</sup>, ne soit prescrite que dans les situations où l'association bevacizumab-paclitaxel rend un service médical supérieur, conformément à l'avis de commission de la transparence du 25 mai 2011, pour privilégier, dans les autres cas, des alternatives financées dans les tarifs des GHS.

S'agissant des anti TNF alpha, il s'agira d'axer les contrôles sur la rhumatologie en particulier la Polyarthrite rhumatoïde. On s'attachera notamment au respect de l'indication en deuxième intention après les traitements de fonds et dans ce cas à l'utilisation des anti TNF alpha en coprescription avec un traitement de fond.

<sup>1</sup> Arrêté du 8 mars 2012, paru au JO du 17 mars 2011.

<sup>2</sup> Il s'agira de repérer la part d'utilisation d'Avastin dans le cancer du sein, sur l'ensemble des utilisations de ce produit, et n s'appuyant sur la donnée « diagnostic relié », fournie par SNATIH.

<sup>3</sup> Avis de la commission de transparence de la Haute autorité de Santé, en date du 25 mai 2011.dans lequel au 4.3 « la place actuelle d'AVASTIN serait limitée aux cas des patientes triples négatives (HER2 négatif et récepteurs hormonaux aux oestrogènes et à la progestérone tous deux négatifs). En effet, dans cette situation, l'hormonothérapie n'a pas d'indication et la chimiothérapie est peu efficace. »

En fonction des enjeux locaux, d'autres médicaments peuvent faire l'objet du ciblage.

**Pour les dispositifs médicaux**, le ciblage portera principalement sur les endoprothèses coronaires à libération de principe actif (les endoprothèses coronaires non enrobées ne sont pas concernées), ainsi que sur les implants annulaires ajustables pour gastroplastie ;

En fonction des enjeux régionaux, d'autres dispositifs pourront s'y ajouter ou se substituer :

- Systèmes d'implants cochléaires ;
- Neurostimulateurs médullaires implantables pour le traitement des douleurs rebelles ;
- Implants urinaires ;
- Stimulateurs cardiaques implantables (simple, double et triple chambre).

### **III-2-2 Le ciblage et les contrôles**

Comme chaque année, l'action locale est pilotée par les ARS avec l'appui des OMEDITS et en lien avec l'assurance maladie.

Le suivi infrannuel à caractère préventif mis en place en région vous permet d'anticiper les établissements susceptibles de faire l'objet d'un plan d'actions.

Les directions régionales des services médicaux (DRSM) en tant que de besoin et selon les situations locales, apportent leur concours, y compris sous l'angle des ressources humaines, aux ARS dans cette procédure de ciblage et de contrôle.

Concernant plus particulièrement les cibrages et les contrôles conduits auprès des établissements de santé, les précisions suivantes sont apportées :

Afin d'élargir les perspectives du contrôle, le ciblage portera sur 10% des établissements de la région, dont 5% représentant au total 5% à 10% de la dépense totale de la liste en sus. *Pour les régions Ile de France, PACA, Rhône Alpes, compte tenu du grand nombre d'établissements et de la concentration de la dépense sur une seule entité juridique, cette règle peut être adaptée : le ciblage peut alors porter sur 10 % des établissements, dont 5% représentent au total 5 à 10% des dépenses de la liste en sus, hors prise en compte pour ce calcul respectivement de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris, des Hospices civils de Lyon et de l'Assistance publique-hôpitaux de Marseille.*

- Les contrôles doivent porter sur un nombre suffisant d'établissements de santé ciblés (au moins 80%) et sur des établissements prescrivant régulièrement des produits de la liste en sus et dont les montants sont significatifs ;
- les contrôles effectués au titre des contrats de bon usage (CBU) effectués au cours des mois d'octobre et de novembre 2012 peuvent servir de base pour le dispositif de la régulation, s'ils ont porté sur la thématique de la conformité des prescriptions des produits de santé des listes en sus aux référentiels de bon usage.

### **III-2-3 Organisation à titre expérimental de la remontée nationale auprès de l'ANSM (et de la HAS pour les DMI) de cas de mésusage constatés et des éléments justificatifs du hors référentiel (hors AMM/ hors PTT ou hors indication de la LPP)**

#### **a- Rappel**

L'article 7 du contrat-type, annexé au décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008 prévoit, s'agissant des spécialités pharmaceutiques et des produits et prestations inscrits sur la liste

prévue à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale, que leur utilisation doit être conforme dès la date de signature du contrat :

- soit à l'autorisation de mise sur le marché pour les spécialités pharmaceutiques,
- soit aux conditions de prise en charge prévues par la liste prévue à l'article L. 165-1 du code de la sécurité sociale pour les produits et prestations,
- soit aux protocoles thérapeutiques temporaires définis par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, la Haute Autorité de santé ou l'Institut national du cancer.

A défaut, et par exception, en l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

#### **b- Expérimentation/aide au contrôle à compter de 2013**

Pour contribuer à la bonne conduite des contrôles par les ARS et l'assurance maladie des conditions de prescriptions de produits de la liste en sus telles que rappelées ci dessus, des exemples de mésusage de produits de la liste en sus sont présentés en annexe 5.

A compter de 2013, il est proposé de renforcer le soutien de l'échelon national sur la base d'un échange organisé avec les ARS, tout en favorisant la partage des informations entre régions. A cet effet, afin d'améliorer la connaissance, tant au plan national que régional, d'une part, des cas de mésusage de médicaments et/ou de DMI et, d'autre part, des éléments médicaux justifiant les prescriptions hors référentiels tels qu'objectivés lors des contrôles (travaux des sociétés savantes, publication de revues internationales à comité de lecture), il est proposé, s'agissant des médicaments, d'organiser, via le réseau national des OMEDITS qui centralisera les éléments recueillis régionalement (en lien avec le référent GDR de chaque ARS) une remontée de ces données auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), avec communication conjointe à la DSS, à la DGS et la DGOS et au Secrétariat général.

En 2013, la DGS, la DSS et la DGOS se rapprocheront de l'ANSM pour discuter de la possibilité de prévoir et d'organiser à compter de 2014 son intervention en soutien aux ARS pour apprécier le bien fondé des justifications des prescriptions hors référentiels des médicaments de la liste hors TAA identifiées lors des contrôles des établissements de santé.

Les modalités de mise en œuvre de ce circuit de remontée, **qui ne concernera que les médicaments pour cette année 2013**, vous seront précisées courant du 1<sup>er</sup> trimestre 2013.

### **IV Calendrier et perspectives 2013**

#### **IV-1 Pilotage national et échanges interrégionaux**

Le suivi national et local de cette action s'insère au sein des différentes phases prévues pour la gestion du risque maladie des ARS.

## IV-2 Calendrier

Le ciblage des établissements de santé s'effectuera à réception de la présente instruction (remontée au ministère des résultats consolidés des ciblage au plus tard **le 1<sup>er</sup> avril 2013**).

Les contrôles des établissements ciblés se dérouleront entre **mars et avril 2013** et les plans d'actions seront négociés pour une conclusion au plus tard le **30 juin 2013**.

Une synthèse globale sera adressée au ministère pour le **15 juillet 2013**. Elle intégrera, le cas échéant, des éléments relatifs à l'évaluation des plans d'action conclus en 2012.

Les éléments de synthèse régionale demandés pour le 01/04/2013 et le 15/07/2013 seront adressés par messagerie à nos collaborateurs (Paule Kujas : Paule.KUJAS@sante.gouv.fr), Sophie Casanova : sophie.casanova@sante.gouv.fr).

**Pour les ministres et par délégation**

Le directeur général de l'offre de soins

*Signé*

Jean DEBEAUPUIS

**Pour les ministres et par délégation**

Le directeur de la sécurité sociale

*Signé*

Thomas FATOME

## ANNEXE 1

Bilan actions locales pour la maîtrise des produits de santé des listes en sus : résultats 2012 (dépenses 2011)

régions	nombre d'établissements de la région	nombre d'étab ciblés (janv 012)	en %	nombre d'étab ciblés (mars 012)	nombre étab contrôlés	nombre de dossiers contrôlés	produits traceurs contrôlés pour lesquels il a été constaté une anomalie	autres produits que traceurs contrôlés pour lesquels il a été constaté une anomalie	nombre récup d'indus	nombre de plans d'actions conclus (ou en cours)	Pour information : nombre de plans d'actions conclus en 2011
Alsace	32	5	15,6%	5	5	229	IG IV, Roactemra, erbitux, tysabri, stents		57300	1	0
Aquitaine	84	13	15,5%	11	11	184	Orencia, remicade, enbrel, roactemra, privigen, alimta, taxotere, avastin, erbitux, herceptin	caelyx, cimzia	0	4	4
Auvergne	29	17	58,6%	11	2	58				0	0
Basse normandie	38	4	10,5%	4	4	87	Alimta				0
Bourgogne	39	11	28,2%	6	3	72	herceptin , erbitux			0	0
Bretagne	54	9	16,7%	25	5	102	endoprothèse coronarienne		0	1	0
centre	58	10	17,2%	8	6	77	clairyg, herceptin (test négatifs),		0	0	1
champagne ardenne	34	7	20,6%	5	4	80				0	0
Corse	12	1	8,3%	NC	NC	NC			0	0	1
Franche comté	21	5	23,8%	5	0	NC			0	0	0
Guadeloupe	15	3	20,0%	2	2	60			0	0	1
Guyane	7	3	42,9%	3	3	33				0	0
haute normandie	39	15	38,5%	3	3	NC			0	0	2
Idf	208	31	14,9%	17	17	518	mabthera, erbitux, privigen, alimta, avastin, vectibix, herceptin, privigen, candidas, tegeline, stents actifs	vfend, implant de stérilisation tubaire, aranesp, implants digestifs	0	4	6
languedoc roussillon	58	22	37,9%		4	89	taxotere			1	1
limousin	18	2	11,1%	2	0	NC			0	0	0
lorraine	55	7	12,7%	3	3	72	Alimta, mabthera		0	0	0
Martinique	10	4	40,0%	4	3	80			0	0	0
midi py	62	19	30,6%	19	19	51	vectibix, Ig iV	Tysabri		0	2
Nord pas de calais	87	34	39,1%	10	10	336	vectibix (absence de test au dossier), claiyg, stents coronariens		0	3	0
Pays de loire	58	19	32,8%	6	6	114	DMI		0	1	2
Picardie	47	10	21,3%	6	5	254	vectibix, erbitux, herceptin, alimta, endoprothèses coronaires			1	0
Poitou charentes	33	2	6,1%	4	4	60				0	0
Provence alpes cote	129	11	8,5%	9	9	NC			0	3	0
Reunion	20	2	10,0%	2	2						0
rhones alpes	120	42	35,0%	14	14	300	avastin , taxotere, alimta, erbitux, tegeline			4	2
<b>TOTAL</b>	<b>1367</b>	<b>308</b>	<b>22,5%</b>	<b>184</b>	<b>144</b>	<b>2856</b>				<b>23</b>	<b>22</b>



## Annexe 2 : Liste des produits traceurs

### **Pour les médicaments :**

Cibler obligatoirement :

-**Avastin®**, dans l'indication traitement de première ligne du cancer du sein métastatique en association au Paclitaxel.

*Il s'agira de repérer la part d'utilisation d'Avastin dans le cancer du sein, sur l'ensemble des utilisations de ce produit, en s'appuyant sur la donnée « diagnostic relié », fournie par SNATIH.*

et

Au moins deux spécialités pharmaceutiques parmi la liste suivante :

- Alimta®,
- Herceptin®,
- Mabthera® (dans les seules indications de cancérologie),
- Erbix®,
- Vectibix®,
- Tysabri,
- Cancidas,
- Médicaments de la polyarthrite rhumatoïde (ex : Anti TNF alpha (Remicade®, Enbrel®, Humira®) / Roactemra®, Mabthera®, Orenicia®)
- Immunoglobulines intraveineuses (ex : Kiovig®, Gammagard®, Sandoglobuline®, Privigen®, Tegeline®, Clairyg®, Octagam®, Flebogammadif®).

En fonction des enjeux régionaux, d'autres spécialités pourront faire l'objet de ciblage..

*Par ailleurs, pour les traceurs anti TNF alpha et Ig, l'objectif attendu n'est nullement de suivre l'exhaustivité des molécules listées pour ces deux classes mais bien de veiller au respect de leur bon usage par le suivi d'une ou des molécules qui enregistre(nt) les plus fortes évolutions en volume de prescription et de dépenses dans au moins une discipline médicale donnée (ex : pour les Ig, le choix pourrait utilement se porter sur les produits Kiovig et Privigen en neurologie).*

*S'agissant des anti TNF alpha, il s'agira d'axer les contrôles sur la rhumatologie en particulier la Polyarthrite rhumatoïde. On s'attachera notamment au respect de l'indication en deuxième intention après les traitements de fonds et dans ce cas à l'utilisation des anti TNF alpha en coprescription avec un traitement de fond.*

### **Pour les dispositifs médicaux :**

- Endoprothèses coronaires à libération de principe actif ;
- Implant annulaire ajustable pour gastroplastie ;

En fonction des enjeux régionaux, d'autres dispositifs pourront s'y ajouter ou se substituer comme par exemple :

- Systèmes d'implants cochléaires
- Neurostimulateurs médullaires implantables pour le traitement des douleurs rebelles
- Implants urinaires
- Stimulateurs cardiaques implantables

**Annexe 3 :**  
**Échéancier des actions locales : conclusion de plans d'actions**  
**(art L. 162-22-7-2 du CSS)**

Ciblage

- **Courant 2012/1<sup>er</sup> T 2013** : suivi infrannuel des taux d'évolution des établissements de santé ;
- **1er avril 2013** : ciblage définitif sur la base des taux d'évolution sur l'année entière 2012 ;
- **1 er avril 2013** : remontée DSS/DGOS des établissements ciblés

Contrôles

- **De février à avril 2013** : contrôle des établissements ciblés

Plans d'actions

- **30 avril 2013** : notification par l'Agence régionale de santé (ARS) à l'établissement de santé de sa décision de conclure un plan d'actions ;
- **15 mai 2013** : date limite pour l'établissement pour faire connaître ses observations à l'ARS et au médecin conseil régional du régime général de l'assurance maladie quant à sa décision de conclure un plan d'actions ;
- **31 mai 2013** : date limite pour l'ARS de notification à l'établissement de sa décision de poursuivre la démarche de conclusion du plan d'actions ;
- **14 juin 2013** : date limite pour l'envoi par l'établissement d'un projet de plan d'actions à l'ARS et au médecin conseil régional du régime général de l'assurance maladie
- **1<sup>er</sup> juillet 2013** : date limite pour la conclusion du plan d'actions

Bilan des actions locales

- **15 juillet 2013** : remontée à la DSS/DGOS du bilan définitif de la campagne

**FEUILLE I**ARS de **Tableau I****Personne responsable du dossier**

nom et prénom	<input type="text"/>
n° téléphone	<input type="text"/>
adresse mail	<input type="text"/>

**Tableau II****Nombre total d'établissements de santé relevant de l'ARS**

	2011	2012
CHU	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EPIC (ex PSPH)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CLCC	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CH	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Privé MCO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Structure HAD privée autonome	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Structure dialyse privée autonome	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<b>Total</b>	0	0

EPIC : Etablissement Privé d'Interet Collectif

 espace à remplir par les ARS

annexe 4 : Tableaux de suivi des actions locales pour la maitrise des produits de santé des listes en sus

FEUILLE II

ARS de [ ]

Tableau III

Nombre d'établissements "cible" faisant l'objet d'un suivi (ayant fait l'objet d'un suivi) par l'ARS dans le cadre de l'article L. 162-22-7-2 du CSS

tableau III a): établissements avec taux de croissance > 2 % pour les médicaments et 1,5% pour les DMI, sur les 9 premiers mois de l'année et devant faire l'objet d'un suivi préventif au titre des dépenses 2012  <i>envoi du 01/04/2013</i>	tableau III b): établissements avec taux de croissance > 2% (médicaments) et 1,5% (DMI) sur toute l'année 2012 et ayant fait l'objet à l'issue du suivi préventif au titre des dépenses 2012, d'un ciblage pour contrôle  <i>envoi du 15/07/2013</i>	tableau IIIc): établissements avec taux de croissance > 2% et 1,% et ayant fait l'objet d'un contrôle au titre des dépenses 2012  <i>envoi du 15/07/2013</i>
---	---	---

Catégorie d'établissement	2012	2012	2012
CHU			
EPIC (ex PSPH)			
CLCC			
CH			
PrivéMCO			
Structure HAD privée autonome			
Structure dialyse privée autonome			
Total	0	0	0

espace à remplir par les ARS

Tableau IV

Pour chaque établissements ayant fait l'objet d'un contrôle (= établissement renseigné au tableau IV c)

Etablissement 1	(nom de l'établissement)
Code FINESS	(XXXXXXXXXX)
catégorie d'établissement	CHU

	montant de dépenses, en € accordées par l'assurance maladie au titre des produits de santé de la liste en sus Source E-PMSI,	dont DMI €	dont médicaments €
Dépenses accordées 2011 année pleine	0		
Dépenses accordées 2012 (année pleine)	0		
% d'évolution année pleine 2012/ année pleine 2011	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
Nombre de dossiers "patients" contrôlés sur pièces ou sur places (méd + DMI)			
<b>I) Médicaments</b>			
Dépenses médicament accordées 2011 année pleine			
Dépenses médicament accordées 2012 (année pleine)			
% d'évolution année pleine 2012/ année pleine 2011			
Nombre de dossiers "patients" contrôlés sur pièces ou sur places (médicaments)			
Spécialités pharmaceutiques pour lesquelles il a été constaté le non respect des référentiels et recommandations			
type d'anomalie constatée			

annexe 4 : Tableaux de suivi des actions locales pour la maitrise des produits de santé des listes en sus

montant d'indus à récupérer	
Plan d'actions en 2013 ? (oui, non, autre), expliciter en	
<b>II) DMI</b>	
Dépenses DMI accordées 2011 année pleine	
Dépenses DMI accordées 2012 (année pleine)	
% d'évolution année pleine 2012/ année pleine 2011	
Nombre de dossiers "patients" contrôlés sur pièces ou sur places (DMI)	
DMI pour lesquels il a été constaté le non respect des référentiels et recommandations	
type d'anomalie constatée	
montant d'indus à récupérer	
Plan d'actions en 2013 ? (oui, non, autre), expliciter en marge, svp	

## Annexe 4 bis : Aide au remplissage des feuilles de calcul

### Feuille I : Tableau II

« Nombre total d'établissements de santé relevant de l'ARS »

**A remplir pour l'envoi du 01/04/2013 et du 15/07/2013**

Nombre total d'établissements (entité juridique) ayant signé un Contrat de Bon Usage (CBU)

### Feuille II : Tableau III a) et tableau III b)

« Nombre d'établissements "cible" faisant l'objet d'un suivi par l'ARS dans le cadre de l'article L. 162-22-7-2 du CSS »

**Pour l'envoi du 01/04/2013 (tableau III a)** ce tableau cible les établissements dont la croissance au titre des dépenses des listes en sus dépasse les taux prévisionnels pour 2012, soit > 2% (médicaments) et 1,5% (DMI) sur la base des premières données disponibles (9 premiers mois 2012). Le dépassement peut concerner les deux catégories de produits de santé ou bien l'un des deux. Ce tableau permet une information des établissements, appelées à faire l'objet de contrôles dans le cadre de la signature en 2012 d'un plan d'actions.

**Pour l'envoi du 15/07/2013 (tableaux III b, III c)** ce tableau cible les établissements dont la croissance au titre des dépenses 2012 des listes en sus dépasse les taux prévisionnels pour 2012, soit > 2% (médicaments) et 1,5% (DMI). Le dépassement, constaté sur l'ensemble de l'année 2012 sur des données définitives, peut concerner les deux catégories de produits de santé ou bien l'un des deux.

Le tableau III b) concerne l'ensemble des établissements ayant fait l'objet d'un suivi préventif, il s'agit d'établissements pour lesquels la croissance au titre des dépenses des listes en sus a été supérieure à 2 % (médicaments) et/ou à 1,5% (DMI) et pour lesquels vous avez engagé une démarche (demande d'informations, contrôles ....)

Le tableau III c) concerne les établissements contrôlés par vos soins.

*NB : Pour chaque région, les contrôles porteront au moins sur 80 % des établissements ciblés dont le nombre est indiqué dans le tableau III b.*

### Feuille II : Tableau IV

« Etablissement faisant l'objet d'un contrôle »

**A remplir pour l'envoi du 15/07/2013**

Ce tableau est un focus sur les établissements dont l'évolution des dépenses des listes en sus est aux taux prévus et qui ont fait l'objet d'un contrôle.

Le montant des dépenses à renseigner est toujours celui accordé par l'assurance maladie. L'appréciation du taux annuel de croissance s'apprécie à périmètre constant d'une année sur l'autre :

- Structures hospitalières équivalentes : regroupement création ; suppression de service ;
- Activité hospitalière équivalente : nombre de patients hospitalisés, nombre de séjours d'hospitalisation ;
-

## Annexe 4 bis

Bilan des actions locales 2013: suivi qualitatif et synthèse des actions locales (données qualitatives/ exemple de thématique (**envoi du 15/07/2013**))

### **·Descriptif des initiatives locales/retour d'expérience :**

- Animations en régions : réunions de sensibilisation, réunions d'étapes....
- Formalisation de la démarche : élaboration de processus type permettant d'identifier et de cibler les établissements, guide de conduite des contrôles, gestion de la relation avec les établissements, outils spécifiques développés en matière de suivi de qualité des prescriptions (et qui pourraient être partagés).\_

### - **Mise en œuvre opérationnelle des actions locales**

- Maitrise médicalisée : nature des contrôles opérés ou projetés : contrôle sur pièces (à partir des informations de prescription fournies/déclarées par les ES...), contrôle sur place (sur le dossier patient au sein de l'établissement de santé) ;
- Mode de collaboration avec l'assurance maladie : réunion, action concertée, contrôle conjoint.....

### - **Attentes exprimées de la part des acteurs locaux :**

- Difficultés rencontrées : appropriation du dispositif de la régulation, ciblage, contrôle.....
- Demande de clarification du dispositif, sur quel point plus particulièrement ....
- Souhait d'outils complémentaires :

### - **Evaluation (provisoire) du plan d'actions conclus en 2012 (voir tableau de synthèse 4ter)**



**Exemple de remplissage Feuille 2 : Tableau IV**

Etablissement 1	(nom de l'établissement)
Code FINES	(XXXXXXXXXX)
catégorie d'établissement	XXXXXXX
<b>I) Médicaments</b>	
<b>Dépenses médicaments /montant de dépenses, en € accordées par l'assurance maladie au titre des produits de santé de la liste en sus (Source E-PMSI)</b>	
Dépenses médicaments accordées 2011 (année pleine)	100 000,00 €
Dépenses médicaments accordées 2012 (année pleine)	200 000,00 €
% d'évolution année pleine 2012/ année pleine 2011	100,00%
Nombre de dossiers "patients" contrôlés sur pièces ou sur place (médicaments)	35
Spécialités pharmaceutiques pour lesquelles il a été constaté le non respect des référentiels et recommandations	avastin
type d'anomalie constatée	Prescriptions hors référentiels
montant d'indus à récupérer, en €	5 000,00 €
Plan d'actions en 2013 ? (oui, non, autre), expliciter en marge, svp	oui
<b>II) DMI</b>	
<b>Dépenses DMI/montant de dépenses, en € accordées par l'assurance maladie au titre des produits de santé de la liste en sus, Source E-PMSI,</b>	
Dépenses DMI accordées 2011 (année pleine), en €	10 000,00 €
Dépenses DMI accordées 2012 (année pleine), en €	20 000,00 €
% d'évolution année pleine 2012/ année pleine 2011	100,00%
Nombre de dossiers "patients" contrôlés sur pièces ou sur place (DMI)	60
DMI pour lesquels il a été constaté le non respect des référentiels et recommandations	stents
type d'anomalie constatée	prescriptions hors référentiels
montant d'indus à récupérer, en €	
Plan d'actions en 2013 ? (oui, non, autre), expliciter en marge, svp	oui

Annexe 4 ter (Retour 15 juillet 2013) :

**Evaluation du plan d'actions conclu le XXXXX 2012 entre l'ARS de XXX, le médecin conseil régional du régime général de l'assurance maladie (nom de l'organisme XXXX) et l'établissement de santé XXXXX**

Principaux éléments ayant motivé la conclusion d'un plan d'actions <i>(exemple en italique)</i>	Principaux objectifs fixés dans le plan d'actions	Type d'actions à conduire	Niveau d'atteinte par l'établissement de santé/ appréciation de l'ARS
<i>Croissance des dépenses des listes en sus de 10 %</i>	<i>Réduction de la croissance pour parvenir à un taux d'évolution conforme au taux prévisionnel d'évolution pour 2012 fixé à 2% (médicaments) et 1,5 % (DMI)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-diffuser aux professionnels les RBU</li> <li>-favoriser l'appropriation des RBU</li> </ul>	
<i>Mésusage des produits de la liste en sus</i>	<i>Amélioration des pratiques hospitalières en termes de prescription des médicaments et produits et prestations des listes en sus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Analyser périodiquement infra-annuellement, l'évolution des consommations des médicaments et dispositifs médicaux hors GHS suivies en code UCD et code LPP par patient et par service/unité fonctionnelle ou pôle le cas échéant /discipline médico-thérapeutique.</li> <li>- Garantir l'argumentaire scientifique dans le dossier patient de toutes les prescriptions hors AMM hors PTT.</li> <li>- Assurer le suivi des</li> </ul>	

Principaux éléments ayant motivé la conclusion d'un plan d'actions <i>(exemple en italique)</i>	Principaux objectifs fixés dans le plan d'actions	Type d'actions à conduire	Niveau d'atteinte par l'établissement de santé/ appréciation de l'ARS
		<p><i>caractéristiques des prescriptions des médicaments hors GHS : AMM, PTT et hors Référentiels, à défaut et par exception.</i></p> <p><i>- Communiquer à l'OMEDIT l'état des prescriptions des produits de la liste en sus spécifiant leur position au regard des RBU.</i></p> <p><i>- Dans le cas de prescriptions hors RBU, transmettre l'argumentaire des prescriptions en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications internationales à comité de lecture.</i></p>	

1) Baisse éventuellement envisagée du taux de prise en charge par l'assurance maladie, Si oui, préciser le niveau de la baisse :

2) Commentaire libre sur la qualité d'exécution du plan d'actions/ appréciation globale de l'atteinte des objectifs du plan  
Reconduction envisagée ?

## Annexe 5

### **3 Exemples de cas de mésusage (retour de régions, aucun caractère exhaustif)**

#### **1<sup>er</sup> exemple : prescription de l'association bevacizumab (AVASTIN®) + docétaxel (TAXOTERE®) dans les cancers du sein métastatiques**

Cette association médicamenteuse figurait initialement dans l'indication AMM du bevacizumab

L'AMM a fait l'objet fin 2010 d'une réévaluation et le rapport bénéfice-risque de cette association a été jugé défavorable par l'European Medicines Agency (EMA), notamment en terme de survie globale (cf communiqué de presse EMA du 16 décembre 2010 et rapport d'évaluation correspondant).

#### ***Extrait RCP (jan 2013)***

#### ***4.1 Indications thérapeutiques***

*[...]*

*Bevacizumab en association au paclitaxel, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique. Pour une information complémentaire concernant le statut du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), référez-vous à la rubrique 5.1.*

*Bevacizumab en association à la capécitabine, est indiqué en traitement de première ligne, chez des patients adultes atteints de cancer du sein métastatique, pour lesquels un traitement avec d'autres options de chimiothérapie incluant des taxanes ou des anthracyclines, n'est pas considéré comme approprié. Les patients ayant reçu un traitement à base de taxanes et d'anthracyclines en situation adjuvante au cours des 12 derniers mois, doivent être exclus d'un traitement par Avastin en association à la capécitabine. Pour une information complémentaire concernant le statut HER2, référez-vous à la rubrique 5.1.*

*[...]*

En conséquence, l'indication de l'AMM du bevacizumab dans le cancer du sein métastatique a été modifiée et figure dans la mise à jour du référentiel de bon usage hors GHS cancers du sein (juin 2011) : « Avastin est indiqué en traitement de première ligne, chez les patients atteints de cancer du sein métastatique, **en association au paclitaxel** »

#### **→Contexte de modification du RCP d'un médicament conduisant à un rapport bénéfice-risque défavorable de l'association au docetaxel.**

#### **Association non autorisée par les autorités (cf AMM, site EMA)**

#### **2<sup>ème</sup> exemple : prescription de l'association pemetrexed (ALIMTA®) + bevacizumab (AVASTIN®) + carboplatine en 1<sup>ère</sup> ligne d'un adénocarcinome bronchique métastatique**

Elément relevé lors des contrôles de bon usage : absence d'argumentation au dossier médical de l'association

*Selon les indications d'AMM en vigueur au moment des contrôles :*

*Cancer bronchique non à petites cellules*

*ALIMTA, en association avec le cisplatine, est indiqué dans le traitement en première ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).*

*ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement de maintenance du cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique immédiatement à la suite d'une chimiothérapie à base de sel de platine, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde chez les patients dont la maladie n'a pas progressé (voir rubrique 5.1).*

*ALIMTA est indiqué en monothérapie dans le traitement en seconde ligne des patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, localement avancé ou métastatique, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde (voir rubrique 5.1).*

*- AVASTIN®, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine, est indiqué en traitement de 1ère ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.*

*(Dans les essais cliniques ayant conduits à l'AMM, la chimiothérapie à base de sels de platine était : Carboplatine/Paclitaxel ou Gemcitabine/Cisplatine).*

**→ Contexte d'absence d'argumentation médicale** de l'association ne faisant référence ni aux travaux des sociétés savantes ni aux publications internationales à comité de lecture.

**Association non autorisée par les autorités (cf AMM, site EMA)**

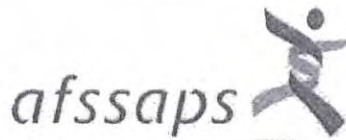
**3<sup>ème</sup> exemple : prescription du tocilizumab (ROACTEMRA®) dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, sans justification de l'absence de méthotrexate**

Eléments relevés lors des contrôles:

- Dose prescrite inférieure à la dose minimale recommandée, sans argumentation
- Pas de mention de l'historique des traitements dans le dossier patient
- Pas de notion dans le dossier patient de poursuite ou non du traitement par méthotrexate.
- Prescription de tocilizumab en monothérapie, sans justification dans le dossier patient de l'absence de méthotrexate.

*Or l' AMM du le tocilizumab, en association au méthotrexate (MTX), précise concernant l'indication « indiqué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère, chez les patients adultes qui ont présenté soit une réponse inadéquate, soit une intolérance à un précédent traitement par un ou plusieurs traitements de fond ou par un ou plusieurs antagonistes du facteur de nécrose tumorale (anti-TNF). Chez ces patients, ROACTEMRA® peut être utilisé en monothérapie en cas d'intolérance au MTX, ou lorsque la poursuite du traitement par MTX est inadaptée »*

**→Contexte de défaut de justification médicale de la prescription initiale ou non du methotrexate et de traçabilité des éléments médicaux dans le dossier patient ne permettant pas de valider une utilisation du produit conforme aux RBU.**



Agence française de sécurité sanitaire  
des produits de santé



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'Évaluation du Médicament  
et des Produits Biologiques  
Unité Pharmaco-Toxico-Clinique 5  
Médicaments Dérivés du Sang et Analogues recombinants  
Dossier suivi par P.Chocame-Surville  
E-mail [peggy.chocame@afssaps.sante.fr](mailto:peggy.chocame@afssaps.sante.fr)

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé  
Direction générale de la Santé  
Sous-direction Politique et des  
pratiques des produits de santé  
Bureau Eléments et produits du corps humain  
Dr Béatrice Willaert  
E-mail [beatrice.willaert@sante.gouv.fr](mailto:beatrice.willaert@sante.gouv.fr)

12 mai 2011

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

En date du 14 avril 2011, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'EMA a recommandé la levée de suspension des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités OCTAGAM 50 mg/ml et 100 mg/ml, solution pour perfusion des laboratoires Octapharma<sup>1</sup>. A la suite de cet avis, la Commission européenne devrait prochainement demander aux Etats membres concernés de lever la suspension des AMM délivrées au niveau national. Cette décision sera assortie d'un certain nombre de mesures correctives.

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

Ainsi, par mesure de précaution et dans l'attente de la remise à disposition effective des spécialités Octagam<sup>®</sup> sur le marché, il apparaît indispensable de proposer des repères sur les usages prioritaires des IgIV, qu'il conviendrait de respecter afin de garantir aux patients un accès pérenne et maîtrisé aux traitements par IgIV.

<sup>1</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2011/04/news\\_detail\\_001242.jsp&murl=menus/news\\_and\\_events/news\\_and\\_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&isenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2011/04/news_detail_001242.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&isenabled=true)

## Proposition de Hiérarchisation des indications des IgIV reconnues dans l'AMM<sup>2</sup> et hors AMM<sup>3</sup>

### 1) Indications prioritaires

#### • Situations d'AMM

- Déficiences immunitaires primitives avec défaut de production d'anticorps
- Maladie de Kawasaki
- Purpura thrombopénique immunologique de l'enfant et de l'adulte avec syndrome hémorragique viscéral
- Syndrome de Guillain Barré de l'enfant

#### • Situation hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

- Erythroblastopénie associée à une infection chronique par le parvovirus B 19 chez les patients immunodéprimés, sous réserve de l'inclusion des patients dans un suivi de cohorte nationale (PTT en cours de publication)
- 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 (janvier 2009), avec syndrome hémorragique
- Prophylaxie des sujets à risque suivants, après exposition à un cas confirmé de rougeole : femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédent de rougeole et n'a pas été vaccinée (dans le doute une sérologie maternelle IgG peut être demandée en urgence), enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en post-exposition dans les 72 h après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole (mars 2011)

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

#### • Situations d'AMM

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

#### • Situations hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

- Myasthénie aiguë dans les phases de poussées (janvier 2009)
- Syndrome de l'homme raide réfractaire aux anti-convulsivants ou insuffisamment contrôlés par les anti-épileptiques (janvier 2009)

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> situations bénéficiant d'un Protocole Thérapeutique Temporaire (PTT) pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est jugé acceptable selon le cadre méthodologique général retenu pour l'élaboration des protocoles thérapeutiques mentionnés dans le décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au « contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations, mentionné à l'article L.162-22-7 du code de la sécurité sociale »

- Vasculaites systématiques ANCA-positives en cas de rechute ou de résistance à l'association corticoïdes et immunosuppresseurs (janvier 2009).
- Dermatomyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence mettant en jeu le pronostic vital : corticothérapie à haute dose avec rechute aiguë) (actualisé en décembre 2010)
- Polymyosite corticorésistante et après échec, dépendance, intolérance ou contre-indication aux immunosuppresseurs (méthotrexate, azathioprine) (hors situations d'urgence dans les formes graves ou sévères mettant en jeu le pronostic vital). (actualisé en décembre 2010)
- Syndrome catastrophique des antiphospholipides en cas d'échec du traitement anticoagulant IV associé à des corticostéroïdes en complément ou en alternative à la plasmaphérese (janvier 2009)
- Myosites à inclusion avec dysphagie grave (janvier 2009)
- Prophylaxie du rejet humoral de greffe rénale chez des patients immunisés ou l'ayant été, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (décembre 2010)
- Traitement curatif du rejet humoral de greffe rénale pour les patients ne pouvant être inclus dans un PHRC en cours dans cette situation, sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL (décembre 2010)
- Syndrome de Miller-Fisher (janvier 2009).

### 3) Indications non prioritaires pouvant attendre la fin de la pénurie

- Situations d'AMM

- Rétinohoroiopathie de Birdshot

- Situations hors-AMM (Protocoles Thérapeutiques Temporaires)

- Pemphigus en 3<sup>ème</sup> intention après un traitement bien conduit en 1<sup>ère</sup> intention par des corticoïdes et des immunosuppresseurs et en seconde intention par du rituximab (janvier 2009)
- Désimmunisation des patients en attente de greffe rénale sous réserve de l'inclusion des patients dans le registre de la base CRISTAL. (décembre 2010)
- Syndrome de Lambert-Eaton : formes auto-immunes non paranéoplasiques, sous réserve de l'avis d'un centre de référence ou de compétence des maladies neuromusculaires (janvier 2009).
- Maladie de Willebrand acquise, notamment associée à une gammopathie monoclonale IgG (MGUS IgG), en cas d'échec ou d'intolérance à la desmopressine et/ou aux concentrés de vWF (janvier 2009), sans syndrome hémorragique
- Pemphigoïde cicatricielle avec atteinte muqueuse étendue ou atteinte oculaire ne répondant à l'association bien conduite ou corticoïdes et immunosuppresseurs (3 à 6 mois d'immunosuppresseurs) ou en cas d'intolérance à ces traitements (janvier 2009).

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

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

- Neutropénie auto-immune (janvier 2009)
- Prévention des infections chez le grand prématuré (janvier 2009)
- Syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire à une infection à EBV, SAM dans le cadre d'un lupus en poussées (hors-infection), SAM associé à un cancer notamment un lymphome (janvier 2009).
- Échecs récidivants de FIV avec ou sans anticorps anti-phospholipides (janvier 2009).
- SEP secondairement progressive (décembre 2010)

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



Traitement de substitution de l'adulte et de l'enfant, atteint de déficit immunitaire primitif (DIP) tel que :

- agammaglobulinémie congénitale et hypogammaglobulinémie,
- déficit immunitaire commun variable,
- déficit immunitaire combiné sévère,
- déficits en sous-classe d'IgG avec infections récurrentes.

Traitement de substitution du myélome ou de la leucémie lymphoïde chronique avec hypogammaglobulinémie sévère secondaire et infections récurrentes.

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

Le Directeur général

Le Directeur général de la Santé

Dominique MARANINCHI

Jean-Yves Grall