



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Département fédéral de l'économie,
de la formation et de la recherche DEFR

**Office fédéral pour l'approvisionnement
économique du pays**
Domaine Produits pharmaceutiques

Août 2019

Classe ATC J06: Sérums immuni- sants et immunoglobulines

**Rapport sur les risques de sous-approvisionnement
en médicaments classés J06 selon le code ATC:
première évaluation 2018**

Sommaire

1	Résumé	5
2	Objectif.....	5
3	Analyse.....	5
3.1	Contexte	5
3.2	Démarche méthodologique	6
4	Classe ATC J06A Immunosérums	6
5	Classe ATC J06B Immunoglobulines.....	7
5.1	Classe ATC J06BA Immunoglobulines humaines non spécifiques.....	7
5.1.1	Utilisation et consommateurs	7
5.1.2	Situation en matière d’approvisionnement	8
5.1.3	Substitution par des génériques	8
5.1.4	Substitution thérapeutique.....	8
5.1.5	Analyse de la chaîne d’approvisionnement.....	9
5.1.6	Analyse des risques	9
5.2	Classe ATC J06BB Immunoglobulines spécifiques	9
5.2.1	Classe ATC J06BB01 Immunoglobuline anti-D.....	9
5.2.1.1	Utilisation et consommateurs	9
5.2.1.2	Situation en matière d’approvisionnement	9
5.2.1.3	Substitution par des génériques	9
5.2.1.4	Substitution thérapeutique	9
5.2.1.5	Analyse de la chaîne d’approvisionnement.....	9
5.2.1.6	Analyse des risques	10
5.2.2	Classe ATC J06BB02 Immunoglobuline antitétanique	10
5.2.2.1	Utilisation et consommateurs	10
5.2.2.2	Situation en matière d’approvisionnement	10
5.2.2.3	Substitution par des génériques.....	10
5.2.2.4	Substitution thérapeutique.....	10
5.2.2.5	Analyse de la chaîne d’approvisionnement.....	10
5.2.2.6	Analyse des risques	10
5.2.3	Classe ATC J06BB03 Immunoglobuline antivaricelle-zona	10
5.2.3.1	Utilisation et consommateurs	10
5.2.3.2	Situation en matière d’approvisionnement	11
5.2.3.3	Substitution par des génériques.....	11
5.2.3.4	Substitution thérapeutique.....	11
5.2.3.5	Analyse de la chaîne d’approvisionnement.....	11
5.2.3.6	Analyse des risques (prophylaxie de la varicelle après exposition).....	11
5.2.4	Classe ATC J06BB04 Immunoglobuline anti-hépatite B.....	11
5.2.4.1	Utilisation et consommateurs	11
5.2.4.2	Situation en matière d’approvisionnement	12
5.2.4.3	Substitution par des génériques.....	12
5.2.4.4	Substitution thérapeutique.....	12
5.2.4.5	Analyse de la chaîne d’approvisionnement.....	13
5.2.4.6	Analyse des risques	13

5.2.5 Classe ATC J06BB5 Immunoglobuline antirabique	13
5.2.5.1 Utilisation et consommateurs	13
5.2.5.2 Situation en matière d'approvisionnement	13
5.2.5.3 Substitution par des génériques	13
5.2.5.4 Substitution thérapeutique	13
5.2.5.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement	13
5.2.5.6 Analyse des risques	13
5.2.6 Classe ATC J06BB09 Immunoglobuline anticytomégalovirus	13
5.2.6.1 Utilisation et consommateurs	13
5.2.6.2 Situation en matière d'approvisionnement	14
5.2.6.3 Substitution par des génériques	14
5.2.6.4 Substitution thérapeutique	14
5.2.6.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement	14
5.2.6.6 Analyse des risques	14
5.2.7 Classe ATC J06BB16 Palivizumab	14
5.2.7.1 Utilisation et consommateurs	14
5.2.7.2 Situation en matière d'approvisionnement	15
5.2.7.3 Substitution par des génériques	15
5.2.7.4 Substitution thérapeutique	15
5.2.7.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement	15
5.2.7.6 Analyse des risques	15
5.2.8 Classe ATC J06BB21 Bezlotoxumab	15
5.2.8.1 Utilisation et consommateurs	15
5.2.8.2 Situation en matière d'approvisionnement	16
5.2.8.3 Substitution par des génériques	16
5.2.8.4 Substitution thérapeutique	16
5.2.8.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement	16
5.2.8.6 Analyse des risques	16
6 Discussion/conclusions	16
6.1 Immunoglobulines humaines non spécifiques, s.c. (J06BA01) et immunoglobulines humaines non spécifiques, i.v. (J06BA02)	16
6.2 Immunoglobulines spécifiques (J06BB)	17
6.2.1 Immunoglobuline anti-D (J06BB01)	17
6.2.2 Immunoglobuline antitétanique (J06BB02)	17
6.2.3 Immunoglobuline antivaricelle-zona (J06BB03)	17
6.2.4 Immunoglobuline anti-hépatite B (J06BB04)	17
6.2.5 Immunoglobuline antirabique (J06BB05)	17
6.2.6 Immunoglobuline anticytomégalovirus (J06BB09)	17
6.2.7 Palivizumab (J06BB16)	18
6.2.8 Bezlotoxumab (J06BB21)	18
Annexe 1: Immunodéficiences primaires (mise à jour IUIS 2011)	19
Annexe 2: Produits commercialisés (état avril 2019)	20

1 Résumé

Les produits classés J06 selon le code ATC sont utilisés pour le traitement et la prophylaxie d'affections très diverses du système immunitaire. L'analyse ne tient pas compte des sérums immunisants classés ATC J06A, étant donné qu'ils n'ont pas d'importance vitale pour les patients. Les sérums antivenimeux et analogues figurent dans la classe des antidotes. La classe J06B Immunoglobulines totalisait 19 produits lorsque l'analyse a débuté en septembre 2018. Seul le principe actif immunoglobuline anti-hépatite B (J06BB04) figure dans l'ordonnance sur le bureau de notification pour les médicaments vitaux à usage humain (RS 531.215.32) et est donc soumis à l'obligation de notifier.

Vu les résultats obtenus, nous recommandons d'étendre l'obligation de notifier à l'immunoglobuline antivaricelle-zona (J06BB03). Nous confirmons le stockage obligatoire pour les immunoglobulines humaines non spécifiques (administration extravasculaire/s.c. J06BA01 et intravasculaire/i.v. J06BA02), l'immunoglobuline anti-D (J06BB01), l'immunoglobuline antitétanique (J06BB02), l'immunoglobuline anti-hépatite B (J06BB04) et l'immunoglobuline antirabique (J06BB05). En l'état, nous ne recommandons aucune mesure supplémentaire pour les autres produits analysés.

2 Objectif

L'Approvisionnement économique du pays (AEP) a pour mandat de garantir l'approvisionnement en biens et en services vitaux. En vertu de ce mandat, nous avons analysé la situation des sérums immunisants et des immunoglobulines (code ATC J06).

3 Analyse

3.1 Contexte

La classe ATC J06 regroupe les médicaments utilisés pour le traitement d'affections très diverses du système immunitaire et la prophylaxie de certaines maladies. Actuellement, seule l'immunoglobuline de l'hépatite B doit être déclarée, les autres produits de ce groupe ne faisant l'objet d'aucune autre mesure. Le tableau 1 répertorie les indications et les principes actifs de la classe ATC J06.¹

Code ATC	Indication	Principe actif
J06 Sérums immunisants et immunoglobulines		
J06A Immunosérums		
J06AA01	Antitoxine diphtérique	
J06AA02	Antitoxine tétanique	
J06AA03	Sérum antivenimeux	
J06AA04	Antitoxine botulique	
J06AA05	Sérum anti-gangrène gazeuse	
J06AA06	Sérum antirabique	
J06AA99	Immunosérums (divers)	
J06B Immunoglobulines		
J06BA Immunoglobulines, humaines normales		
J06BA01 Immunoglobulines humaines non spécifiques (administration s.c., i.m.)		
J06BA01	Déficit immunitaire primaire, hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes lors de myélome ou de leucémie lymphatique chronique	Immunoglobulinum humanum normale (160mg/ml, 165mg/ml, 200mg/ml)
J06BA02 Immunoglobulines humaines non spécifiques (administration i.v.)		
J06BA02	Déficits immunitaires primaires, hypogammaglobulinémie secondaire sévère et infections récurrentes lors de myélome ou de leucémie lymphatique chronique, infections récurrentes chez l'enfant porteur d'une infection congénitale par le VIH, Purpura thrombopénique idiopathique chez l'enfant ou l'adulte en présence de risque hémorragique important, syndrome de	Immunoglobulinum humanum normale (50mg/ml, 100mg/ml)

¹ Pharmavista, Enquête sur les médicaments disponibles dans le commerce en mai 2018, consulté en ligne le 3.4.2019

	Kawasaki, syndrome de Guillain-Barré, hypogammaglobulinémie après greffe de cellule souche hématopoïétique (HSCT)	
J06BB Immunoglobulines spécifiques		
J06BB01 Immunoglobuline anti-D		
J06BB01	Prophylaxie de la sensibilisation rhésus	Immunoglobulinum humanum anti-D
J06BB02 Immunoglobuline antitétanique		
J06BB02	Prophylaxie du tétanos après exposition, traitement du tétanos	Immunoglobulinum humanum anti-tétanus
J06BB03 Immunoglobuline antivarielle-zona		
J06BB03	Prophylaxie de la varicelle après exposition, traitement adjuvant du zona	Immunoglobulinum humanum anti-varicellae
J06BB04 Immunoglobuline anti-hépatite B		
J06BB04	Prophylaxie de l'hépatite B	Immunoglobulinum humanum hepatitis B
J06BB05 Immunoglobuline antirabique		
J06BB05	Prophylaxie de la rage en cas d'exposition suspectée, toujours avec une immunisation active	Immunoglobulinum humanum anti-rabies
J06BB09 Immunoglobuline anticytomégalo-virus		
J06BB09	Prévention des manifestations cliniques d'une infection à cytomégalo-virus chez les patients sous traitement immunosuppresseur	Immunoglobulinum gamma humanum
J06BB16 Palivizumab		
J06BB16	Prophylaxie contre l'infection au VRS des voies respiratoires inférieures	Palivizumabum
J06BB21 Bezlotoxumab		
J06BB21	Prévention des récurrences d'infection à <i>Clostridium difficile</i> (ICD) chez les patients de >18 ans sous antibiothérapie et présentant un haut risque de récurrence d'ICD	Bezlotoxumabum

Tab. 1: Liste des principes actifs classés J06 selon le code ATC

3.2 Démarche méthodologique

Premièrement, il s'agit de déterminer les produits de la classe ATC J06 qui relèvent de l'AEP du point de vue de leur nécessité vitale (nécessité médicale). Les autres produits sont écartés.

Deuxièmement, les produits retenus sont analysés en fonction de différents critères définis sur la base de la matrice de risques développée pour analyser systématiquement les risques de sous-approvisionnement en médicaments. Ces critères sont les suivants:

- analyse du marché sur la base des chiffres IQVIA 08/2018 (reflétant les 12 derniers mois)
- nécessité médicale (évaluée sur la base des directives thérapeutiques et par des experts)
- possibilités de substitution (évaluées par des experts)
- chaîne d'approvisionnement (informations des fabricants)

Enfin, cette analyse sert de base à la réflexion menée au sein du groupe de travail pour circonscrire le risque de sous-approvisionnement. Les sociétés ci-après nous ont apporté leur expertise médicale:

- Société suisse d'allergologie et d'immunologie
- Société suisse d'infectiologie

4 Classe ATC J06A Immunosérums

La catégorie des immunosérums ne comporte qu'un seul produit enregistré au moment de l'analyse. Il s'agit de Sérocytol[®], suppositoire à globulines équine (J06AA99; Sérocytol[®]). Les 26 produits différents sont utilisés pour le traitement complémentaire en cas de troubles ou de problèmes fonctionnels des organes correspondants. Ces médicaments ne satisfont pas au critère de nécessité vitale et ne relèvent pas de l'AEP. Ils sont donc écartés de l'analyse.

Certains immunosérums d'importance vitale tels que sérums antivenimeux, sérums antirabiques, etc. sont certes commercialisés en Suisse, mais plus comme produits autorisés. Toutefois, ces produits figurent toujours au nombre des antidotes. La liste correspondante est gérée en Suisse en commun par le Centre toxicologique et la GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux). Ces produits n'entrent donc pas dans le domaine de compétence de l'AEP. Nous entretenons toutefois une collaboration avec le Centre toxicologique.

5 Classe ATC J06B Immunoglobulines

Les immunoglobulines (anticorps) sont des composants vitaux de notre système immunitaire. Il s'agit de protéines produites par les lymphocytes B en réaction aux antigènes (protéines étrangères à l'organisme). L'organisme humain possède plusieurs classes d'anticorps, la plus abondante étant l'IgG.

Un déficit d'immunoglobulines peut être inné (primaire) ou acquis (à la suite d'une autre maladie ou d'un traitement inhibant le système immunitaire). Les immunoglobulines sont obtenues à partir de dons de sang humain. Les fabricants s'approvisionnent sur le marché mondial en pool de plasma humain. On distingue les immunoglobulines non spécifiques et les immunoglobulines spécifiques.

Les immunoglobulines non spécifiques englobent le spectre complet des immunoglobulines et sont utilisées en cas d'affections immunitaires caractérisées par un déficit général d'immunoglobulines. Étant donné que la composition des immunoglobulines varie selon les régions, on tient compte de la provenance régionale du principe actif (Immunglobulin humanum) pour les immunoglobulines non spécifiques. Plusieurs milliers de dons sanguins étant nécessaires pour fabriquer un lot, il faut s'adresser à plusieurs fournisseurs de plasma enregistrés sur le marché international pour répondre à la demande.² L'immunisation passive consiste à administrer des immunoglobulines spécifiques pour bloquer un antigène bien défini. Cela déclenche une protection immédiate contre l'infection, mais cet effet est limité dans le temps. L'immunisation passive sert à la prophylaxie à court terme et au traitement de patients déjà infectés (p. ex. tétanos, rage).

L'immunisation active procède par contact avec l'antigène. La vaccination consiste à administrer des agents pathogènes affaiblis ou morts pour développer une protection immunitaire à effet prolongé. Cette méthode fait appel aux vaccins. Ceux-ci sont écartés de l'analyse.

5.1 Classe ATC J06BA Immunoglobulines humaines non spécifiques

5.1.1 Utilisation et consommateurs

Le traitement aux immunoglobulines non spécifiques est notamment indiqué en cas d'immunodéficiences dites primaires (c'est-à-dire acquises).³ Une immunodéficiency peut avoir plusieurs conséquences: prédisposition pathologique aux infections en présence d'agents infectieux (bactéries, mycobactéries, virus, mycoses, parasites), troubles affectant le développement de l'immunité ou de la vaccination, affections rhumatismales ou autoimmunes, réactions allergiques, fièvre spontanée, réactions inflammatoires spontanées, ou apparition de tumeurs malignes.⁴ D'après le classement des immunodéficiences primaires par l'IUIS (International Union of Immunological Societies) (voir annexe 1), les „immunodéficiences essentiellement imputables à un déficit d'anticorps“ („pathologies immunodéficientes primaires“) sont la forme la plus fréquente des immunodéficiences primaires. Les pathologies immunodéficientes primaires forment un groupe hétérogène de troubles de pathogénèses différentes. Les signes cliniques des syndromes d'immunodéficiency sont des infections bactériennes récurrentes, touchant en particulier les voies respiratoires et le tractus gastro-intestinal. La rareté de ces pathologies et le polymorphisme de leurs manifestations cliniques expliquent pourquoi leur diagnostic et leur traitement sont souvent tardifs, ce qui peut conduire à une morbidité grave (lésions des organes) et une mortalité prématurée. Le traitement par substitution d'immunoglobulines réduit incontestablement le taux d'infection. Il permet de réduire les taux d'infections bactériennes, les doses d'antibiotiques, les réactions fiévreuses, ainsi que le nombre et la durée des séjours hospitaliers.⁵

La fréquence des immunodéficiences primaires n'est pas connue avec précision. Elle varie selon le type et la région entre 1:10'000 et 1:500'000. Actuellement, on connaît déjà plus de 350 anomalies génétiques responsables d'immunodéficiences primaires.⁶ Dans le cas de l'**agammaglobulinémie** (préva-

² Selon avis des entreprises

³ Tab. 1: Liste de la classe ATC J06

⁴ https://www.kinderblutkrankheiten.de/content/e97222/e167728/e196975/e197441/Angeborene_Immundefekte.pdf, consulté le 3.4.2019

⁵ Directive S3 „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“, consulté le 22.5.2018

⁶ <http://www.deficiency-immunitaire-suisse.ch>, consulté le 3.4.2019

lence estimée à 1:200'000) associée à l'absence de cellules B matures, la substitution d'immunoglobulines est parfaitement indiquée du fait de l'absence totale de production d'anticorps. L'**hypogammaglobulinémie** (forme la plus fréquente de la „common variable immunodeficiency“, CVID; prévalence estimée à 1:20'000-1:50'000) associée à un déficit d'anticorps spécifiques pour un nombre normal ou réduit de cellules B est la forme d'immunodéficience primaire la plus fréquente. La substitution d'immunoglobulines est indiquée en cas de prédisposition pathologique aux infections.⁵

Les autres indications du traitement par substitution sont l'hypogammaglobulinémie secondaire grave, les infections récidivantes en cas de myélome ou de leucémie lymphatique chronique ainsi que les traitements immunomodulateurs des maladies auto-immunes.

S'agissant des immunoglobulines non spécifiques, il existe des produits administrés par voie intraveineuse (intravasculaire; ATC J06BA02) ou sous-cutanée (extravasculaire; ATC J06BA01). L'administration intraveineuse d'immunoglobulines a lieu selon un intervalle de trois à cinq semaines et nécessite plusieurs heures dans un centre médical spécialisé. L'administration sous-cutanée (extravasculaire) d'immunoglobulines est un traitement qui consiste à injecter la solution d'immunoglobulines dans le tissu adipeux sous la peau. Ce mode d'administration nécessite une instruction intensive du patient, qui peut ensuite le pratiquer de manière autonome, en tout lieu, hebdomadairement dans la plupart des cas.

Les immunoglobulines (anticorps) sont éliminées par l'organisme après un certain temps, de sorte que les patients doivent généralement se soumettre à un traitement à vie pour pouvoir vivre de manière quasi normale.

Les conclusions suivantes sont formulées d'après la directive S3 «Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen». Le traitement par substitution d'immunoglobulines est recommandé en cas d'immunodéficience primaire associée à un défaut total ou partiel de production d'anticorps IgG et à une prédisposition pathologique aux infections. Les préparations d'immunoglobulines polyvalentes doivent être considérées comme quasi équivalentes sur le plan de l'efficacité. L'administration sous-cutanée d'une préparation d'immunoglobulines polyvalentes dosées à 16% ou à 20% a une efficacité considérée comme équivalente par rapport à l'administration intraveineuse. L'administration d'immunoglobulines polyvalentes par voie sous-cutanée dans le cadre d'un traitement à domicile doit être considérée comme équivalente en termes d'efficacité et de sécurité par rapport à l'injection intraveineuse sous surveillance médicale.⁷ Du point de vue thérapeutique, les produits peuvent être en principe substitués l'un à l'autre, indépendamment de la forme galénique, sauf en cas d'éventuelles intolérances individuelles. Les préparations administrées par voie sous-cutanée peuvent également être remplacées par les préparations administrées par voie intraveineuse, mais l'inverse est exclu.

5.1.2 Situation en matière d'approvisionnement

En Suisse, il existe 5 préparations i.v. (concentrations: 50g/l, 100g/l), à savoir Vena Kedrion®, Intratect®, Kiovig®, Octagam® et Privigen®, ainsi que 4 préparations s.c. (concentrations: 160mg/ml, 165mg/ml, 200mg/ml), à savoir Hizentra®, Subcuvia®, Cuvitru® et Gammanorm®. Le marché est nettement dominé par un produit dans chacun des deux groupes, les autres produits se partageant le reste.

5.1.3 Substitution par des génériques

(même principe actif, autre titulaire de l'autorisation)

Les immunoglobulines sont des principes actifs biologiques (substances biologiques). La substitution par des génériques est impossible.

5.1.4 Substitution thérapeutique

Les produits peuvent être en principe substitués l'un à l'autre, sauf en cas d'éventuelles intolérances individuelles. Les préparations administrées par voie sous-cutanée peuvent également être remplacées par les préparations administrées par voie intraveineuse, mais l'inverse est exclu.

Les antibiotiques, les antimycotiques et les virostatiques sont administrés à titre prophylactique ou dans le cadre d'un traitement, mais ne sont pas considérés comme alternatives thérapeutiques. Il en va de même pour la transplantation de cellules souches, pratiquée dans les cas d'immunodéficience très grave, et pour la thérapie génique, qui en est encore au stade expérimental et dont les risques sont considérables.

⁷ Directive S3 „Therapie primärer Antikörpermangelkrankungen“, consulté le 22.5.2018

5.1.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est moyen. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.1.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est moyen, tout comme la nécessité médicale.

5.2 Classe ATC J06BB Immunoglobulines spécifiques

5.2.1 Classe ATC J06BB01 Immunoglobuline anti-D

5.2.1.1 Utilisation et consommateurs

L'administration d'immunoglobulines anti-D à une femme rhésus négatif vise à empêcher la sensibilisation rhésus. En cas d'incompatibilité rhésus avérée (mère rhésus négatif, fœtus rhésus positif), le passage transplacentaire d'érythrocytes fœtaux dans le sang maternel peut déclencher une sensibilisation et la formation d'anticorps anti-D. Ceux-ci traversent à leur tour la barrière placentaire et provoquent chez l'enfant à naître (première grossesse ou grossesse ultérieure) une destruction des érythrocytes (hémolyse) et un *morbus haemolyticus neonatorum*. L'administration d'immunoglobulines anti-D permet de bloquer les antigènes D fœtaux, avant l'amorçage de la sensibilisation.⁸ L'absence de traitement est fatale pour les fœtus concernés.

Une prophylaxie prénatale est recommandée pour chaque femme enceinte rhésus négatif (le facteur rhésus étant hérité de manière dominante, le marqueur de groupe sanguin rhésus négatif est relativement rare dans la population, sa part étant de 15 %⁹). En cas de complications durant la grossesse, l'administration d'immunoglobulines anti-D doit être répétée toutes les 12 semaines jusqu'à la naissance. Une prophylaxie post partum est indiquée pour chaque mère rhésus négatif avec un bébé rhésus positif. Les immunoglobulines anti-D doivent être administrées dans les 72 heures suivant la naissance.¹⁰ Les mères rhésus négatif et les bébés rhésus positif représentent quelque 10% des grossesses en Europe.¹¹ Reporté à la Suisse, ce taux représente quelque 9000 traitements sur un total de 87'743 naissances en 2017¹².

En cas d'administration de sang ou de produits sanguins tels que thrombocytes et granulocytes (de dons rhésus positif ou provenant d'un pool) et après transfusions incompatibles de sang rhésus positif sur une personne rhésus négatif, il faut administrer une dose d'immunoglobulines anti-D par perfusion.¹⁰

5.2.1.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit d'immunoglobulines anti-D (ATC J06BB01).

5.2.1.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.1.4 Substitution thérapeutique

Il est possible de procéder à une exsanguino-transfusion à titre de substitution thérapeutique.

5.2.1.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est élevé. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

⁸ <https://www.pschyrembel.de/Anti-D-Prophylaxe/K02HP/doc/> consulté le 3.4.2019

⁹ https://de.wikipedia.org/wiki/Rhesus-Inkompatibilität#Häufigkeit_bei_Rh-negativen_Schwangeren, consulté le 3.4.2019

¹⁰ Prophylaxie anti-D de la sensibilisation Rhésus; Recommandations; Forum Med Suisse; 2006;6: 749-751

¹¹ Herrmann U. Sidiropoulos D.; Rhesusprophylaxe und Verlauf nach Amniozentese in der Frühschwangerschaft; Gynäkol Rundsch 1983;23:153–159

¹² <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/population/naissances-deces/naissances.html>, consulté le 3.4.2019

5.2.1.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est élevé et la nécessité médicale également.

5.2.2 Classe ATC J06BB02 Immunoglobuline antitétanique

5.2.2.1 Utilisation et consommateurs

Le tétanos est une maladie infectieuse mortelle causée par la bactérie *Clostridium tetani*. Les portes d'entrée de l'agent pathogène sont des blessures ouvertes, souvent des plaies souillées. Les spores résistantes de la bactérie se trouvent presque partout, même dans la poussière des routes ou la terre du jardin. Si elles pénètrent dans une plaie, elles peuvent s'y multiplier et former une toxine qui atteint et endommage les cellules nerveuses activant les muscles, causant ainsi des paralysies et des crampes musculaires caractéristiques. Une transmission directe d'humain à humain n'est pas possible. Des problèmes circulatoires et des arrêts respiratoires sont responsables d'une létalité élevée, malgré l'accès aux soins intensifs les plus modernes. Dans les pays occidentaux (Allemagne, France, Italie, etc.), le taux de décès en cas de maladie généralisée est de 20 à 50 %. Le tétanos est présent partout dans le monde; cependant, grâce à la vaccination, il ne survient plus que rarement dans les pays industrialisés. Un à deux cas par an sont déclarés à l'Office fédéral de la santé publique.¹³ Le traitement du **tétanos cliniquement manifeste** combiné à des immunoglobulines anti-T est très rare, mais salvateur. En cas de **blessure avec un risque élevé de tétanos**, il est recommandé d'administrer une dose de vaccin antitétanique combinée avec des immunoglobulines anti-T aux personnes pour lesquelles le nombre de doses de vaccin est inférieur à 3 ou inconnu ou en cas d'immunodéficience humorale importante ou d'immunosuppression médicamenteuse (indépendamment du nombre de doses reçues).¹⁴ Cette prophylaxie combinée doit être réalisée sans délai et concerne en Suisse quelque 100-5000 patients.

5.2.2.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit à base d'immunoglobuline humaine tétanique (ATC J06BB02).

5.2.2.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.2.4 Substitution thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

5.2.2.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est élevé. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.2.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est élevé, tout comme la nécessité médicale.

5.2.3 Classe ATC J06BB03 Immunoglobuline antivarielle-zona

5.2.3.1 Utilisation et consommateurs

La varicelle est une maladie très contagieuse, provoquée par le virus varicelle-zona. Ces virus se transmettent facilement de personne à personne, par l'émission dans l'air de gouttelettes provenant des voies respiratoires d'un malade (ou par le contact avec du liquide contenu dans les vésicules). La varicelle s'attrape le plus souvent déjà durant l'enfance, âge dans lequel elle constitue une maladie désagréable, mais généralement légère et bénigne. Des complications comme une infection bactérienne de la peau peuvent parfois survenir. Des complications sévères, comme une pneumonie, une méningite ou une encéphalite sont rares, mais peuvent avoir des conséquences graves, voire mortelles. Le risque de complications est plus élevé chez les adultes que chez les enfants. En particulier, la varicelle représente un risque important pour les nouveau-nés et les malades dont le système immunitaire est affaibli

¹³ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tetanus.html>, consulté le 3.4.2019

¹⁴ Office fédéral de la santé publique, Plan de vaccination suisse 2018, consulté le 3.4.2019

ainsi que pendant une grossesse, tant pour les femmes enceintes (pneumonies) que pour le fœtus (malformations). En Suisse, la varicelle survient pendant toute l'année. La quasi-totalité de la population adulte (98 %) possède des anticorps contre le virus, parce qu'elle a été touchée par la varicelle durant l'enfance.¹⁵ En Suisse, on estime chaque année à environ 3'000 les cas de varicelle chez des personnes de plus de 16 ans, dont 60 – 70 doivent être hospitalisés à cause de complications. Si l'on considère 100 000 malades, 2 enfants mourront des complications liées à la varicelle - le nombre de décès s'élevant à 30 lorsque les malades ont plus de 16 ans.¹⁶

Selon les recommandations actuelles de la Commission permanente de vaccination de l'Institut Robert Koch (RKI), une **prophylaxie postexpositionnelle** par immunoglobulines varicelle-zona (VZIG) est recommandée dès que possible entre 3 et 10 jours après exposition chez les personnes à risque accru de complications graves. Une telle prophylaxie permet d'empêcher le déclenchement d'une maladie ou d'en affaiblir fortement les effets.¹⁷ En Suisse, on estime qu'une trentaine de femmes sont atteintes chaque année par la varicelle durant la grossesse.¹⁸ Comme alternative après exposition durant la grossesse chez les femmes enceintes séronégatives, des IG non spécifiques sont indiquées en cas d'urgence.¹⁹ (On part du principe que la concentration en IG antivarielle dans les IG non spécifiques est suffisante bien qu'elle ne soit pas spécifiée en clair).

Les VZIG sont aussi indiquées comme **traitement adjuvant du zona**, en particulier chez des patients souffrant d'une déficience immunitaire et des patients à risque d'une extension du zona sur l'ensemble du corps.²⁰ En Suisse, près de 17'000 personnes souffrent d'un zona²¹. Chaque année, 21'400 personnes consultent pour un zona.²² Les infections au virus varicelle-zona sont traitées par virostatiques. L'évaluation de la nécessité médicale se fonde sur l'indication prophylaxie de la varicelle après exposition et non sur l'indication herpès-zona parce que la nécessité médicale est plus élevée pour la première indication.

5.2.3.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit à base d'immunoglobuline antivarielle-zona (ATC J06BB03).

5.2.3.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.3.4 Substitution thérapeutique

Selon le groupe de patients, il est possible d'administrer des virostatiques ou, en cas d'urgence, des IG non spécifiques si les virostatiques sont contre-indiqués (p. ex. femmes enceintes).

5.2.3.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est élevé. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.3.6 Analyse des risques (prophylaxie de la varicelle après exposition)

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est élevé et la nécessité médicale moyenne.

5.2.4 Classe ATC J06BB04 Immunoglobuline anti-hépatite B

5.2.4.1 Utilisation et consommateurs

L'hépatite B est une maladie inflammatoire du foie d'origine infectieuse, provoquée par le virus de l'hépatite B. L'évolution clinique est très variable. Chez environ un tiers des patients, la maladie évolue sans symptôme. L'hépatite B aiguë guérit le plus souvent complètement et spontanément. Cependant, 5 à 10 % des malades infectés à l'âge adulte et 90 % des nourrissons infectés à la naissance développent

¹⁵ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/windpocken.html>, consulté le 3.4.2019

¹⁶ www.infovac.ch, consulté le 3.4.2019

¹⁷ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/34_18.pdf?__blob=publicationFile, consulté le 3.4.2019

¹⁸ http://www.sohf.ch/Themes/RORV/SOHF_VZV_F.pdf, consulté le 3.4.2019

¹⁹ <https://www.guidelines.ch/page/1878/varizellen-in-der-schwangerschaft>, consulté le 3.4.2019

²⁰ www.compendium.ch, consulté le 3.4.2019

²¹ <https://www.toppharm.ch/krankheitsbild/guertelrose>, consulté le 3.4.2019

²² Bulletin OFSP 47 du 20 novembre 2017

une hépatite B chronique. Celle-ci peut conduire à une cirrhose ou à un cancer du foie. L'hépatite B sévit dans le monde entier, mais surtout en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique et dans certaines parties d'Amérique. En Suisse, une quarantaine de cas d'hépatite B aiguë est déclarée par année.²³ Il y a en Suisse quelque 40'000 personnes qui vivent avec une hépatite B.²⁴ La vaccination est recommandée à titre prophylactique pour différents groupes de patients.²⁵

La **prophylaxie postexpositionnelle** combine des immunoglobulines anti-hépatite B et un vaccin contre l'hépatite B. Pour les nouveau-nés de mère AgHBs positive, les immunoglobulines spécifiques et le vaccin contre l'hépatite B doivent être administrés simultanément dans les 12 heures après la naissance. Si le statut sérologique de la mère est inconnu et que le résultat du test n'est pas obtenu dans les 12 heures post-partum, la vaccination active doit être initiée sans tarder.

Au cas où la mère se révèle être positive pour l'AgHBs après la mise en route de la vaccination, les HBIG doivent être administrées dans les plus brefs délais, avant le 7^e jour de vie. La prévalence de l'antigène HBs a été estimée à 0,77 % chez les femmes enceintes en Suisse en 1990–1991 et à 0,73 % dans le cadre de la dernière étude approfondie réalisée en 2005–2006 dans 4 cliniques.²⁶ Rapportée au nombre annuel de naissances, cette prévalence permet de calculer que, chaque année, 400 à 500 femmes sont susceptibles de transmettre une infection VHB à leur nouveau-né. Connaissant la probabilité de transmission de l'infection au nouveau-né, il est possible d'estimer que près de 100 enfants seraient chaque année infectés à la naissance par le VHB, en l'absence d'un traitement prophylactique. Plus de la moitié de ces enfants resteront ensuite chroniquement infectés (porteurs).²⁷

Après exposition percutanée ou muqueuse, si le patient-source est AgHBs positif ou avec une sérologie non connue et qu'il est non vacciné ou avec une vaccination incomplète, une vaccination et des immunoglobulines anti-hépatite B sont recommandées. Il en va de même pour les non-répondeurs et les faibles répondeurs et si la réponse immunitaire est inconnue ou indéterminée et que la concentration des anti-HBs est < 10 UI/l.²⁸ Cette recommandation s'applique aussi aux patients séropositifs recevant une greffe.

La seringue préremplie (Zutectra® s.c.) n'est autorisée que pour les adultes. Avant l'instauration du traitement sous-cutané par Zutectra®, les taux sériques suffisants d'anti-HBs doivent être stabilisés par une immunoglobuline adéquate de l'hépatite B administrée par voie intraveineuse jusqu'à atteindre un taux supérieur ou égal à 400 UI/l.²⁹ Zutectra® est l'unique produit ayant pour indication la «prévention de la réinfection par le virus de l'hépatite B après transplantation hépatique». Hepatect® peut être administré par voie intraveineuse, tandis que Hepatitis B-Immunglobulin Behring® est administré par voie intramusculaire.

Hepatect® Solution pour perfusion peut être utilisé avant et directement après une transplantation, Zutectra® ne peut être utilisé qu'après une semaine et stabilisation du taux sérique par voie intraveineuse. En revanche, Zutectra® est le seul produit pouvant être utilisé par le patient lui-même ou des personnes dûment formées.

5.2.4.2 Situation en matière d'approvisionnement

Les fabricants Biotest et CSL Behring sont représentés sur le marché avec trois produits (Hepatect®, Hepatitis B-Immunglobulin Behring®, Zutectra®). L'un des trois recouvre une très grande part de marché, tandis que les deux autres ne détiennent que de faibles parts.

5.2.4.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.4.4 Substitution thérapeutique

Hepatitis B-Immunglobulin Behring® (i.m.) peut être remplacé par les autres produits dans certains cas. La substitution n'est par contre pas possible dans tous les cas pour Hepatect®, solution pour perfusion, et pour Zutectra®, étant donné leurs indications spécifiques.

²³ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hepatitis-b.html>, consulté le 3.4.2019

²⁴ <https://www.hepatitis-schweiz.ch/fr/hepatitis-b>, consulté le 3.4.2019

²⁵ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/hepatitis-b.html>, consulté le 3.4.2019

²⁶ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erreger-krankheiten/hepatitis/hepatitis-b-empfehlungen.pdf.download.pdf/hepatitis-b-empfehlungen-fr.pdf>, consulté le 3.4.2019

²⁷ <https://docplayer.org/21002254-Empfehlungen-zur-hepatitis-b-lmpfung.html>, consulté le 3.4.2018

²⁸ Office fédéral de la santé publique (OFSP), Commission suisse pour les vaccinations (CSV), Groupe suisse d'experts pour l'hépatite virale (SEVHEP). Recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B. Directives et recommandations (anciennement Supplementum II). Berne: Office fédéral de la santé publique, 1997

²⁹ www.compendium.ch, consulté le 3.4.2019

5.2.4.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement des divers fabricants. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est élevé dans deux cas et moyen dans un cas. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.4.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est élevé dans deux cas et moyen dans un cas. La nécessité médicale est jugée moyenne à élevée.

5.2.5 Classe ATC J06BB5 Immunoglobuline antirabique

5.2.5.1 Utilisation et consommateurs

La rage est une maladie pratiquement toujours mortelle par paralysie des voies respiratoires, provoquée par le virus du même nom. La transmission à l'homme se fait par des morsures ou griffures d'animaux malades ou par contact des muqueuses avec leur salive. La rage est présente presque partout dans le monde. Seuls quelques pays du nord de l'Europe, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et le Japon en sont exempts. En Suisse, la rage a pu être éradiquée chez le renard. Elle peut toutefois encore survenir dans de rares cas chez des chauves-souris ou des animaux importés illégalement (surtout des chiens). Les derniers cas chez les animaux autochtones (à l'exception des chauves-souris) ont été observés en 1996. La Suisse est officiellement considérée comme exempte de rage terrestre depuis 1999. En Europe occidentale, plusieurs cas mortels sont survenus ces dernières années chez des personnes qui ont contracté la maladie lors de voyages dans des régions à risque (Asie, Afrique).³⁰ Pour la prophylaxie postexpositionnelle contre la rage, la recommandation pour les personnes non ou insuffisamment vaccinées (<3 doses) consiste à administrer, après traitement des plaies, des immunoglobulines antirabiques et une vaccination active.³¹ En Suisse, le Centre suisse de la rage a réalisé en 2018 une sérologie antirabique auprès de 615 personnes dans le cadre du contrôle d'une prophylaxie postexpositionnelle (PEP).³² Ce chiffre est pris en compte pour indiquer le nombre de patients concernés en Suisse.

5.2.5.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit contenant l'immunoglobuline antirabique (ATC J06BB05).

5.2.5.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.5.4 Substitution thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.

5.2.5.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est élevé. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.5.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est élevé et la nécessité médicale également.

5.2.6 Classe ATC J06BB09 Immunoglobuline anticytomégalovirus

5.2.6.1 Utilisation et consommateurs

L'immunoglobuline anticytomégalovirus est indiquée pour la prévention des manifestations cliniques d'une infection à cytomégalovirus chez les patients sous traitement immunosuppresseur, en particulier

³⁰ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tollwut.html>, consulté le 3.4.2019

³¹ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-spezifische-erreger-krankheiten/tollwut/tollwut-anpassung-schema-postexpositionelle-tollwutprophylaxe-aktualisierung.pdf.download.pdf/tollwutprophylaxe-bu-06-12-d1-2.pdf>, consulté le 3.4.2019

³² http://www.ivu.unibe.ch/unibe/portal/fak_vetmedizin/b_dept_infidipath/inst_ivv/content/e236965/e237249/files763644/Ja18TWBKWebA_ger.pdf, consulté le 3.4.2019

les receveurs d'une greffe.³³ Le traitement n'est appliqué que dans des cas spéciaux et ne fait pas partie des traitements standard.

Le cytomégalovirus (CMV) appartient à la famille des virus de l'herpès. Répandu dans le monde entier, le CMV est l'agent viral le plus fréquent d'une infection congénitale. L'analyse de 24'260 dons de sang à Giessen entre 1992 et 2002 a révélé une séroprévalence de 46 %. Le virus est transmis par les liquides corporels, les produits du sang et les organes transplantés. Chez les sujets immunocompétents, l'infection au CMV se déroule en général de manière asymptomatique ou avec des symptômes non spécifiques (tels que symptômes respiratoires de type grippal, fatigue, fièvre, toux). L'infection à CMV durant la grossesse ne présente aucun symptôme dans env. 75 % des cas. Chez les nouveau-nés ou les sujets avec une immunodéficience innée ou acquise ainsi que sous traitement immunosuppresseur, l'infection peut déclencher des complications et léser divers organes, dont notamment les poumons avec un risque de pneumonie, le foie, l'intestin et l'œil, avec un risque de rétinite pouvant conduire à la cécité. Les infections à CMV sont largement répandues dans la population et associées au risque d'excrétion intermittente du virus. Des mesures préventives générales (hygiène soigneuse des mains, pas de baiser sur la bouche, aucune utilisation commune de la vaisselle, des services ni des brosses à dents, des serviettes de toilette et des lavettes) permettent de protéger les catégories de personnes particulièrement vulnérables, dont les femmes enceintes séronégatives et les personnes immunosupprimées.³⁴ Quelque 20'000 personnes vivent avec le VIH en Suisse³⁵ et env. 4'000 – 5'000 personnes avec un organe transplanté.³⁶

L'administration de l'immunoglobuline anticytomégalovirus en cas de primo-infection au cours de la grossesse en est actuellement au stade des essais cliniques. Selon les recommandations de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), tous les receveurs d'une greffe rénale (sauf en cas de séronégativité à CMV du donneur et du receveur) doivent bénéficier d'une chimioprophylaxie orale par ganciclovir ou valganciclovir pendant trois mois au moins après transplantation et d'un anticorps déplaçant les cellules T pendant six semaines après traitement.³⁴

5.2.6.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit contenant l'immunoglobuline anticytomégalovirus (ATC J06BB09).

5.2.6.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.6.4 Substitution thérapeutique

Les virostatiques constituent une alternative thérapeutique.

5.2.6.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est moyen. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.6.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est moyen et la nécessité médicale faible.

5.2.7 Classe ATC J06BB16 Palivizumab

5.2.7.1 Utilisation et consommateurs

Le palivizumab n'est pas une immunoglobuline, mais un anticorps monoclonal humanisé contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Il est indiqué pour la prévention des graves infections respiratoires basses dues au VRS qui nécessiteraient une hospitalisation pour

- l'enfant prématuré (né à 35 semaines ou moins de grossesse) et âgé de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière de VRS,
- l'enfant de moins de 2 ans souffrant de dysplasie broncho-pulmonaire (BPD) ayant dû subir un traitement anti-DBP au cours des 6 derniers mois, ainsi que

³³ www.compendium.ch, consulté le 3.4.2019

³⁴ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Zytomegalievirus.html, consulté le 3.4.2019

³⁵ <https://www.aids.ch/fr/questions/tes-vih/chiffres.php>, consulté le 3.4.2019

³⁶ Selon informations de Swisstransplant

• l'enfant atteint d'une cardiopathie congénitale importante sur le plan hémodynamique.³⁷

Le virus respiratoire syncytial humain (VRS) est responsable de la plupart des cas de bronchites aiguës chez les nourrissons et les enfants en bas âge. Chaque automne et hiver, le VRS provoque des épidémies. En Suisse, des épidémies plus fortes surviennent selon un rythme bisannuel. Il se transmet de personne à personne par les gouttelettes de salive lors d'un contact rapproché; la conjonctive et les muqueuses nasales représentant les portes d'entrée. En outre, une transmission par des objets et des surfaces contaminées (également les mains) est aussi possible. Les symptômes sont le rhume, une forte toux, la fièvre et souvent aussi des conjonctivites. Une otite bactérienne est souvent associée. Les pneumonies représentent les complications les plus courantes; elles se déclarent dans près de 40 % des cas nécessitant une hospitalisation, en particulier chez les nouveau-nés et les enfants âgés de moins de 2 ans. Le VRS sévit dans le monde entier. L'infection par le VRS est de loin la plus répandue des infections touchant les voies respiratoires inférieures chez les nourrissons; elle conduit à l'hospitalisation de 1 à 2 % des enfants en bas âge en raison de difficultés respiratoires, de dénutrition ou de déshydratation. En Suisse, cela se traduit par environ 1000 admissions à l'hôpital par année. Il n'existe pas de vaccin et les traitements ne contribuent qu'à atténuer les symptômes (apport suffisant de liquide pour stimuler la mobilisation des sécrétions et libérer le nasopharynx à l'aide de solutions ou de gouttes NaCl ainsi qu'administration de l'oxygène). Une infection par le VRS ne confère aucune immunité durable; par conséquent, le virus peut contaminer une nouvelle fois des personnes de tout âge. L'unique moyen de protection consiste donc à éviter aux nouveau-nés et aux enfants en bas âge tout contact avec des personnes souffrant de toux et de fièvre et à procéder à une désinfection régulière des mains.³⁸ Sur la base des données actuelles ne démontrant pas d'efficacité du palivizumab (Synagis®) sur la mortalité ou sur le taux d'intubation des prématurés exposés au virus respiratoire syncytial (VRS) et sur des coûts très importants, la prophylaxie par palivizumab n'est pas recommandée de routine aux prématurés nés en Suisse (2017: 6'117). Son administration peut cependant être considérée pour diminuer le risque d'hospitalisation (d'environ 40 %) chez les nourrissons de moins de 12 mois avec dysplasie bronchopulmonaire (DBP) oxygène-dépendante à domicile ou avec une DBP modérée à sévère à la sortie de l'hôpital.³⁹ L'immunisation apporte une protection durant quelques semaines et doit donc être répétée pendant la saison du VRS.

5.2.7.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit contenant l'anticorps monoclonal (anti-VRS) palivizumab (ATC J06BB16).

5.2.7.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.7.4 Substitution thérapeutique

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique à titre prophylactique.

5.2.7.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est moyen. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.7.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est moyen, tout comme la nécessité médicale.

5.2.8 Classe ATC J06BB21 Bezlotoxumab

5.2.8.1 Utilisation et consommateurs

Le bezlotoxumab est un anticorps monoclonal humain dirigé contre la toxine B (cytotoxine) de *Clostridium difficile* (ICD) et dont il neutralise l'activité. Il est indiqué dans la prévention des récurrences d'infection à ICD chez les patients de 18 ans et plus sous antibiothérapie d'une ICD et présentant un haut risque de récurrence d'ICD. L'indication de Zinplava® doit être posée et ce médicament doit être administré en

³⁷ www.compendium.ch, consulté le 3.4.2019

³⁸ <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/rsv.html>, consulté le 3.4.2019

³⁹ <https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/i-und-b/richtlinien-empfehlungen/empfehlungen-risikosituationen/impfung-fruehgeborene.pdf.download.pdf/bag-impfung-fruehgeborene.pdf>, consulté le 3.4.2019

milieu hospitalier et sous le contrôle d'un spécialiste, par exemple d'un infectiologue.⁴⁰ Dépourvu d'action antibactérienne, ce médicament ne peut être administré que conjointement avec un antibiotique intestinal.

Clostridium difficile est une bactérie sporulée à Gram positif en forme de bâtonnet. Cette bactérie se retrouve partout dans l'environnement (p. ex. sol, eaux de surface) ainsi que dans le tractus intestinal humain ou animal.⁴¹ C'est l'un des pathogènes nosocomiaux les plus fréquents. *Clostridium difficile* pose problème, parce que ses spores résistent aux mesures d'hygiène standard et peuvent survivre pendant des semaines, voire de mois à l'intérieur des patients et dans l'environnement. Le respect de normes élevées d'hygiène est donc essentiel.⁴² Une infection à *Clostridium difficile* (ICD) provoque diarrhée aiguë et colite. Le principal facteur de risque du développement d'une ICD est une précédente exposition antibiotique. Ces substances modifient la composition de la flore intestinale normale et offrent ainsi à *C. difficile*, résistant à une multitude d'antibiotiques différents, un avantage de survie. Les infections à *C. difficile* sont associées à une morbidité et une mortalité élevées, et s'accompagnent d'un large spectre de symptômes cliniques – allant de la diarrhée légère à la colite toxique sévère. Avec des taux de récurrence allant jusqu'à 20 %, les traitements courants ne sont toutefois pas encore optimaux.⁴³ En Allemagne, l'incidence de l'ICD atteint 5 à 20 cas pour 100'000 habitants. Au cours des dernières années, une augmentation constante d'ICD graves soumise à déclaration a été observée.⁴⁴ Le taux de mortalité est d'environ 2 % et augmente jusqu'à 30 % en cas de forte inflammation de la paroi intestinale.⁴⁵

5.2.8.2 Situation en matière d'approvisionnement

Il existe un seul produit contenant l'anticorps monoclonal humain bezlotoxumab (ATC J06BB21), Zinplava® de MSD Merck Sharp & Dohme.

5.2.8.3 Substitution par des génériques

La substitution par des génériques est impossible.

5.2.8.4 Substitution thérapeutique

La vancomycine et la fidaxomicine constituent un traitement substitutif.

5.2.8.5 Analyse de la chaîne d'approvisionnement

Le domaine Produits thérapeutiques a analysé en détail la chaîne d'approvisionnement du fabricant. Il en ressort que le risque de sous-approvisionnement est faible. Nous disposons de données détaillées, mais elles sont confidentielles.

5.2.8.6 Analyse des risques

L'analyse des risques révèle que le risque de sous-approvisionnement est faible et la nécessité médicale moyenne.

6 Discussion/conclusions

6.1 Immunoglobulines humaines non spécifiques, s.c. (J06BA01) et immunoglobulines humaines non spécifiques, i.v. (J06BA02)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est moyenne et le risque de sous-approvisionnement moyen pour la majorité des produits. S'agissant des deux entreprises couvrant la plus grande part de marché des produits i.v. et s.c., le risque de sous-approvisionnement est moyen. Les stocks sont encore relativement importants par rapport à la situation actuelle, ce qui reflète la complexité du processus de production et l'importance de ces produits. Ces trois dernières années, aucune rupture de stock ni pénurie n'a été signalée, ni sur base volontaire, ni par les hôpitaux. Ce constat montre la relation directe entre couverture des stocks et sécurité d'approvisionnement. D'après les informations fournies par les entreprises interrogées concernant leur planification pluriannuelle, il faut toutefois s'attendre à l'émergence progressive de difficultés d'approvisionnement au cours de ces prochaines années. Aujourd'hui

⁴⁰ www.compendium.ch, consulté le 3.4.2019

⁴¹ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html, consulté le 3.4.2019

⁴² <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-162016/therapie-mit-pausen/> consulté le 3.4.2019

⁴³ SWISS MEDICAL FORUM – SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 2016;16(10):236–240

⁴⁴ <https://www.aerzteblatt.de/archiv/162935/Clostridium-difficile-Infektion>, consulté le 3.4.2019

⁴⁵ <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-162016/therapie-mit-pausen/> consulté le 3.4.2019

déjà, la couverture de la demande globale est satisfaite à 80% seulement⁴⁶, et les allocations internationales sont régies par la situation des prix sur les différents marchés nationaux. Les entreprises seraient favorables à la constitution de stocks supplémentaires. La raréfaction progressive des produits est conditionnée non seulement par l'augmentation de la demande⁴⁷ liée au vieillissement de la population et à l'élargissement des indications, mais aussi par la stagnation des quantités de sang brut et les retards pris dans le développement des capacités de fabrication. La sensibilisation croissante des médecins non immunologues tels que neurologues, oncologues, infectiologues, néphrologues, hématologues, médecins spécialistes de la transplantation et des grands brûlés se traduit par un recours plus immédiat aux immunoglobulines en lieu et place de traitements antibiotiques.⁴⁸ De plus, on relève également l'apparition constante de nouvelles indications telles que la neuropathie motrice multifocale (NMM). Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques recommande l'instauration du **stockage obligatoire** à titre préventif.

6.2 Immunoglobulines spécifiques (J06BB)

6.2.1 Immunoglobuline anti-D (J06BB01)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est élevée, tout comme le risque de sous-approvisionnement. Il existe un seul produit. Vu son importance pour le traitement prénatal chez les femmes enceintes rhésus négatif, le traitement à la naissance des enfants rhésus positif de mère rhésus négatif, les dons de sang (par des donateurs rhésus positif ou provenant d'un pool) et le traitement après une transfusion incompatible de sang rhésus positif sur une personne rhésus négatif, le domaine Produits thérapeutiques recommande le **stockage obligatoire**.

6.2.2 Immunoglobuline antitétanique (J06BB02)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est élevée et le risque de sous-approvisionnement, élevé. Il existe un seul produit d'importance vitale, tant du point de vue prophylactique que thérapeutique. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques recommande le **stockage obligatoire**.

6.2.3 Immunoglobuline antivaricelle-zona (J06BB03)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est moyenne et le risque de sous-approvisionnement, élevé. Il existe un seul produit indiqué pour la prophylaxie postexpositionnelle de différents groupes de patients. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques recommande l'**obligation de notifier**.

6.2.4 Immunoglobuline anti-hépatite B (J06BB04)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est élevée et le risque de sous-approvisionnement est élevé pour deux des trois produits. L'évaluation différenciée de la nécessité médicale découle du fait que la seringue préremplie (autorisée seulement pour les adultes) et le produit i.v. ne peuvent pas faire l'objet d'une substitution thérapeutique générale à cause de leurs indications particulières. En revanche, une telle substitution est possible pour le produit i.m. Jusqu'ici, les produits classés J06BB04 étaient soumis à l'obligation de notifier. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques recommande d'introduire le **stockage obligatoire**.

6.2.5 Immunoglobuline antirabique (J06BB05)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est élevée et le risque de sous-approvisionnement, élevé. Il existe un seul produit, qui est vital pour la prophylaxie postexpositionnelle des personnes non ou partiellement vaccinées. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques recommande le **stockage obligatoire**.

6.2.6 Immunoglobuline anticytomégalovirus (J06BB09)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est faible et le risque de sous-approvisionnement, moyen. Il existe un seul produit, qui est indiqué pour la prophylaxie de différents groupes de patients, mais qui ne fait pas partie des traitements standard. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques ne voit actuellement **aucune nécessité d'intervenir**.

⁴⁶ Selon entretiens avec différentes entreprises fabriquant des immunoglobulines non spécifiques

⁴⁷ Selon données de la pharmacie des HUG, ordonnances 2016 et 2017, et réponses de la Société suisse d'allergologie et d'immunologie ainsi que de deux fabricants

⁴⁸ Selon entretien avec un représentant de la Société suisse d'allergologie et d'immunologie

6.2.7 Palivizumab (J06BB16)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est moyenne et le risque de sous-approvisionnement, moyen. Il existe un seul produit, qui est indiqué pour la prophylaxie de différents groupes de patients, mais qui ne fait pas partie des traitements standard. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques ne voit actuellement **aucune nécessité d'intervenir**.

6.2.8 Bezlotoxumab (J06BB21)

Selon l'analyse des risques, la nécessité médicale est moyenne et le risque de sous-approvisionnement faible. Il existe un seul produit, qui est indiqué pour la prophylaxie de différents groupes de patients, mais qui ne fait pas partie des traitements standard. Vu ces constats, le domaine Produits thérapeutiques ne voit actuellement **aucune nécessité d'intervenir**.

ANNEXE

Annexe 1: Immunodéficiences primaires (mise à jour IUIS 2011)

Pathologie	Immunoglobulines sériques	Tableau clinique
Réduction grave de tous les isotypes d'immunoglobulines sériques avec taux cellules B déficient ou nul	Agammaglobulinémie / taux réduit pour tous les isotypes	Infections bactériennes graves
Réduction grave d'au moins deux isotypes d'immunoglobulines sériques avec taux cellules B normal ou déficient	Hypogammaglobulinémie / taux IgA et IgG réduit, év. IgM réduit	Infections bactériennes, maladies auto-immunes, granulomateuses, lymphoprolifératives
Réduction des immunoglobulines sériques IgG et IgA avec taux IgM normal ou accru et taux cellules B normal	Taux IgA et IgG réduit, taux IgM accru (hyper-IgM)	Infections opportunistes, neutropénie, immunodéficiences
Erreur d'isotypes ou de chaînes légères avec taux cellules B normal	Déficit en sous-classes IgG ou déficit sélectif IgA	Asymptomatique ou infections bactériennes récurrentes
Immunodéficiences spécifiques avec taux IgG et cellules B normal	Taux normal	Incapacité de synthétiser les anticorps spécifiques (après vaccination)
Hypogammaglobulinémie transitoire de l'enfant	Taux IgA et IgG réduit	Asymptomatique

Tab. 13: Immunodéficiences primaires (mise à jour IUIS 2011)⁴⁹

⁴⁹ Krudewig, J., Dücker, G. & Niehues, T. pädiatr. hautnah (2014) 26(Suppl 1): 62.

Annexe 2: Produits commercialisés (état avril 2019)

Au début de l'analyse, la classe ATCJ06B comptait 19 produits commercialisés.