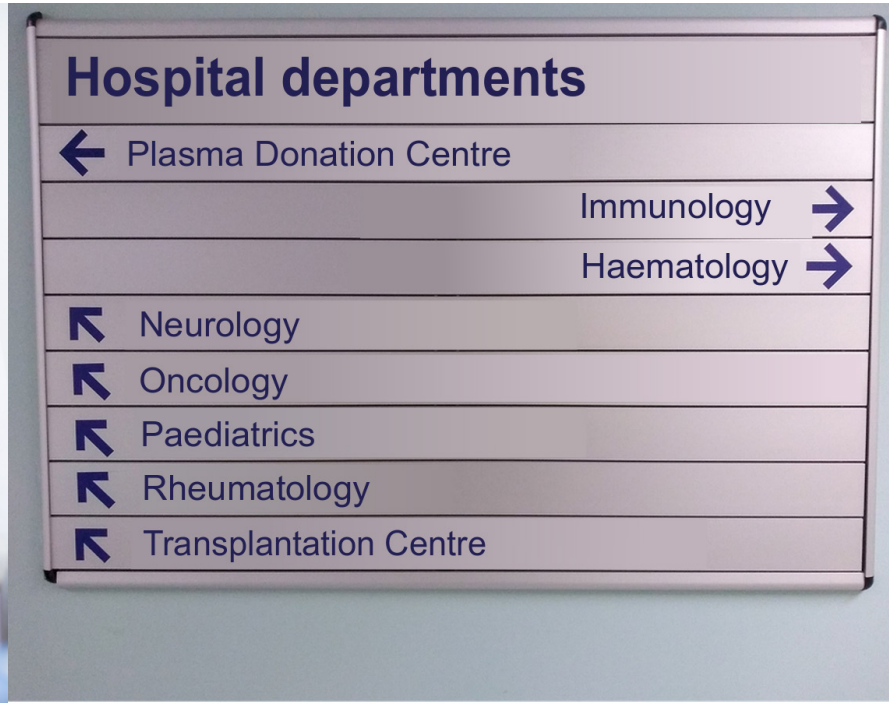
KCE REPORT 336Bs

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES – PARTIE 2 : UTILISATION EN BELGIQUE





KCE REPORT 336Bs
HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHÈSE

IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES – PARTIE 2 : UTILISATION EN BELGIQUE

CHRISTOPHE DE MEESTER, JOLYCE BOURGEOIS, STEPHAN DEVRIESE, LORENA SAN MIGUEL

PRÉFACE

Les immunoglobulines (Ig) sont produites à partir de plasma humain ; leur approvisionnement est donc forcément limité. Ce sont aussi des produits très onéreux. Or le nombre d'indications pour lesquelles elles peuvent être utilisées augmente fortement d'année en année et, souvent, il s'agit d'affections graves, voire mortelles.

Malheureusement, le marché mondial est en pénurie. Chez nous comme dans de nombreux pays européens, les Ig proviennent du plasma de donneurs volontaires mais, pour pouvoir répondre à la demande, il nous faut compléter ce stock avec des Ig provenant de plasma collecté au niveau international. Nous avons connu récemment des problèmes aigus d'approvisionnement, et il faut s'attendre à des pénuries supplémentaires liées à l'impact de la pandémie de COVID-19 sur la collecte internationale de plasma. Il est donc urgent de prendre des mesures.

Le KCE a été chargé par la Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique d'étudier le problème. Dans un premier rapport (rapport KCE 327), nous avions déjà discuté du rapport coût-efficacité des Ig pour les indications les plus importantes, ainsi que de la manière dont d'autres pays priorisent les différentes indications en cas de pénurie. Dans le présent rapport, nous nous focalisons sur la situation en Belgique et nous proposons, sur la base des données disponibles, une estimation prudente des quantités d'Ig dont notre pays devrait pouvoir disposer dans les années à venir pour faire face aux besoins de la population.

Régler un problème d'approvisionnement peut se jouer du côté de l'offre – augmenter les quantités de plasma disponible – ou du côté de la demande – s'assurer que les Ig disponibles vont aux personnes qui en ont le plus besoin. En tout état de cause, il est clair que le don volontaire de sang et de plasma reste essentiel et extrêmement précieux pour garantir notre approvisionnement, et qu'il doit être encouragé et soutenu afin de réduire notre dépendance vis-à-vis du marché international.

Mais pour anticiper les tendances et besoins futurs, il faut aller plus loin. Cette étude porte sur le versant de la demande, et formule des recommandations pour parvenir à une répartition aussi équitable que possible en cas de pénurie imminente. Ainsi par exemple, la Belgique, contrairement à d'autres pays, ne dispose pas d'un enregistrement centralisé de l'utilisation des Ig. Or, en période de pénurie potentielle, il est impératif de savoir pour quelles indications les Ig sont utilisées et d'avoir accès à des données transparentes sur les stocks disponibles. Un tel enregistrement nécessitera encore de régler d'importants aspects juridiques et pratiques, mais ce pourrait être un premier pas décisif si l'on veut garantir que, même en période de pénurie, ce médicament qui sauve des vies parvienne à ceux qui en ont le plus besoin.

Christophe JANSSENS
Directeur Général Adjoint a.i.

Marijke EYSSEN
Directeur Général a.i.

SYNTHÈSE

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE **1**
SYNTHÈSE **2**
1. INTRODUCTION **4**
2. LE MARCHÉ DES IG EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE **5**
2.1. COLLECTES DE PLASMA ET AUTOSUFFISANCE 5
2.2. PROBLÈMES D'APPROVISIONNEMENT 5
2.3. PRIX ET COÛTS 6
2.4. PRODUITS DISPONIBLES EN BELGIQUE 7
3. CONSOMMATION DES IG EN BELGIQUE **10**
3.1. CONSOMMATION GLOBALE 10
3.2. ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE OU SOUS-CUTANÉE 10
3.3. CONSOMMATION DANS LES HÔPITAUX 11
3.4. CONSOMMATION DANS LES OFFICINES DE VILLE 12
4. UTILISATION PAR INDICATION **12**
4.1. INDICATIONS FAISANT L'OBJET D'UN REMBOURSEMENT 12
4.2. UTILISATIONS *OFF-LABEL* 17
4.2.1. Indications off-label 17
4.2.2. Enquête auprès des pharmacies hospitalières 18
4.2.3. Exploitation des chiffres de vente de l'industrie 18
5. PRÉVISIONS SUR LES BESOINS EN IG À VENIR **19**
5.1. RÉSULTATS 19
6. CENTRALISATION DES DONNÉES **21**
7. CONCLUSIONS **23**

7.1. QUELLES SONT LES TENDANCES OBSERVÉES ? 23
7.2. COMMENT MIEUX FAIRE FACE À CES TENDANCES À L'AVENIR ? 24
7.2.1. Limiter la demande 24
7.2.2. Être plus transparents et plus proactifs dans la gestion des stocks 26
■ **RECOMMANDATIONS PARTIE 1 ..... 27**
■ **RECOMMANDATIONS PARTIE 2 ..... 30**

1. INTRODUCTION

Cette synthèse résume la seconde partie de la recherche menée par le KCE sur les immunoglobulines (Ig). La première partie de cette recherche fait l'objet du rapport KCE 327[a] qui était une revue rapide de la littérature sur l'efficacité clinique et le rapport coût-efficacité des Ig pour les 8 indications pour lesquelles elles sont remboursées en Belgique, ainsi que pour les principales indications reconnues dans d'autres pays.

Pour une courte introduction aux immunoglobulines et à leurs indications, nous invitons le lecteur à prendre connaissance de ce premier rapport. Retenons simplement ici que les immunoglobulines sont des protéines fabriquées naturellement par l'organisme, qui constituent nos anticorps. Elles circulent dans le sang (dans le plasma) et sont capables de reconnaître les antigènes portés par les virus et bactéries afin de les inactiver. Elles jouent donc un rôle majeur dans la réponse immunitaire, ainsi que dans la « mémoire » de notre système immunitaire.

Les Ig sont utilisées depuis longtemps chez les personnes dont le système immunitaire fonctionne mal à cause d'une production insuffisante d'anticorps, ce qui les expose à multiplier les infections (immunodéficiences primaires ou secondaires). Au départ, les Ig ont 'simplement' été utilisées pour pallier cette insuffisance en apportant à ces patients un cocktail d'anticorps variés (dose standard : 0,4-0,6 g/kg/mois, parfois durant toute la vie). Mais depuis les années 1980, d'autres propriétés des Ig ont été mises en évidence, en particulier, des propriétés immunomodulatrices et antiinflammatoires, ce qui a mené à les utiliser dans de nombreuses maladies auto-immunes et inflammatoires. Elles sont alors généralement administrées à plus fortes doses (1-2g/kg), parfois uniquement durant la phase aiguë de la maladie, parfois à plus long terme (traitement d'entretien). Dans certaines indications, les Ig sont la seule option thérapeutique, et leur utilisation est parfois vitale pour le patient.

La demande mondiale est en forte croissance (environ 10 % par an) et il devient de plus en plus difficile pour les pays de couvrir leurs besoins. Par conséquent, de nombreux pays ont lancé des initiatives visant à encadrer l'utilisation des Ig. Les descriptions détaillées de ces systèmes étrangers se trouvent également dans le premier rapport.

Cette seconde partie du rapport se focalise sur l'utilisation des Ig en Belgique. Elle vise à répondre à deux questions importantes pour la gestion de l'approvisionnement en Ig de notre pays :

- Quelle est la prévalence des principales affections pour lesquelles les Ig sont utilisées en Belgique ? (indications remboursées et non remboursées)
- Quelle est la consommation d'Ig en Belgique et quelles sont les tendances qui se dessinent pour les années à venir ?

Ce travail est donc essentiellement basé sur une analyse des données disponibles. Toutefois, comme il n'existe pas de base de données unique et exhaustive sur les Ig, nous avons dû combiner différentes sources pour pouvoir couvrir à la fois le secteur hospitalier et le secteur ambulatoire, et à la fois les indications éligibles pour un remboursement et celles qui ne le sont pas. C'est ainsi que nous avons analysé les informations provenant de l'Agence Intermutualiste (AIM) et de la cellule technique (TCT) commune de l'INAMI et du SPF Santé publique, ainsi que certains chiffres de ventes de l'industrie. Signalons d'emblée que des données plus détaillées sont disponibles pour les Ig délivrées par les hôpitaux et donnant lieu à un remboursement. Pour le secteur ambulatoire, seules des données globales sont enregistrées. Nous avons également mené des enquêtes par questionnaires auprès des médecins spécialistes, des pharmaciens hospitaliers et d'autres stakeholders. Les noms et éventuels conflits d'intérêt sont mentionnés dans le colophon.

[a] Bourgeois J, Fairon F, San Miguel L. Polyvalent immunoglobulins – Part 1: A rapid review. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 327.

2. LE MARCHÉ DES IG EN BELGIQUE ET DANS LE MONDE

2.1. Collectes de plasma et autosuffisance

Comme les immunoglobulines sont parfois le seul traitement possible pour certaines maladies graves (voire mortelles), chaque pays s'efforce d'être autosuffisant, c'est-à-dire de collecter suffisamment de plasma auprès de sa population pour produire le volume d'Ig nécessaire pour couvrir ses besoins nationaux. Dans beaucoup de pays, dont la Belgique, la collecte se fait grâce à une politique de don volontaire et non rémunéré, conformément aux recommandations de l'OMS et de l'UE.

Ce choix du don volontaire et non rémunéré est un sujet très débattu. Il se justifie notamment par des préoccupations concernant la sécurité des produits fabriqués à partir du plasma de donneurs rémunérés, par des questionnements éthiques au sujet de la marchandisation de produits d'origine humaine et par la crainte qu'une rémunération du don soit de nature à diminuer l'engagement des donneurs volontaires. La plupart des collectes de sang et de plasma sont actuellement organisées par des organisations à but non lucratif comme la Croix-Rouge.

Toutefois, **la plupart des pays qui ont fait le choix du don non rémunéré ne parviennent pas à couvrir l'entièreté de leurs besoins**. Ils dépendent donc également, dans une certaine mesure, de plasma 'commercial', c'est-à-dire provenant de donneurs rémunérés. Au sein de l'UE, la collecte commerciale de plasma est limitée à quelques pays qui autorisent à la fois la collecte rémunérée et non rémunérée, comme l'Allemagne, la République tchèque, la Hongrie et l'Autriche. Toutefois, la collecte de plasma de ces pays ne suffit pas à approvisionner le marché européen, raison pour laquelle il est fait appel au plasma provenant de donneurs rémunérés aux États-Unis (pour environ 35 % de l'approvisionnement). Les États-Unis sont les principaux pourvoyeurs du marché international : 5 % de la population de ce pays fournissent environ 70 % de l'approvisionnement mondial en plasma.

Le degré d'autosuffisance des pays en Ig est très variable : au Canada moins de 20 % des besoins en plasma sont couverts par des dons nationaux, en Australie ce pourcentage est de 48 %, en France de 33 % et aux Pays-Bas de 55 %. L'Italie atteint un très haut niveau d'autosuffisance avec 73 % de couverture de ses besoins (chiffres de 2017). **En Belgique, le plasma domestique permet de couvrir 50 % des besoins en Ig à administration intraveineuse (IVIg)**.

En Belgique, la loi de 1994 sur le sang et les dérivés sanguins d'origine humaine a été mise à jour en 2014 avec un article sur l'autosuffisance en dérivés du plasma. Une procédure nationale d'appel d'offres pour le fractionnement du plasma collecté au niveau national et la constitution d'un stock stratégique national a été mise en place. En 2018, la société CSL Behring a obtenu le marché, pour une durée de 4 ans. Les hôpitaux belges sont dès lors tenus d'acheter 50 % de leurs besoins en IVIg par le biais de cet appel d'offres national, au prix de 38,05 € par gramme (TVA comprise). Pour les 50 % restants des IVIg, les hôpitaux s'approvisionnent individuellement auprès des entreprises présentes sur le marché belge, via des appels d'offres dits 'commerciaux'. Pour les Ig à administration sous-cutanée (SCIg), aucun appel d'offres national n'est actuellement en place. Par conséquent, **pour 50 % des IVIg et 100 % des SCIg, la dépendance de notre pays vis-à-vis du marché international est très forte**.

2.2. Problèmes d'approvisionnement

La fourniture d'Ig est instable à l'échelle mondiale et les problèmes d'approvisionnement sont devenus de plus en plus fréquents ces dernières années. La crise du COVID-19 a un impact supplémentaire sur cette disponibilité, principalement parce que la collecte du plasma est impactée par la pandémie et peut-être aussi parce que les Ig pourraient représenter une option thérapeutique contre le virus (plus de 13 essais cliniques sont en cours au niveau international à l'heure d'écrire ce rapport). Or les fabricants vendent préférentiellement aux pays où les prix sont les plus élevés, ou dont le marché est important, ce qui n'est pas le cas de la Belgique.

Les problèmes d'approvisionnement se traduisent sur le terrain par des situations où les patients sont amenés à devoir changer de marque d'Ig ou même à changer de forme d'administration (IV et SCIg) ou même devoir reporter le traitement. Les autorités de santé belges ont tenté de prévenir ces pénuries par une série de recommandations introduites en 2019 : remplacer les administrations intraveineuses par des administrations sous-cutanées lorsque cela est cliniquement possible, prescrire de manière rationnelle et uniquement pour les indications admises au remboursement

et, pour les pharmaciens hospitaliers, ne pas stocker inutilement les produits.

Par ailleurs, les critères de remboursement ont été en grande partie harmonisés pour les IVIg dans les 8 indications remboursées, afin de permettre aux médecins de changer de produit en cas de rupture de stock (par exemple, en optant pour une Ig vendue par une autre firme pharmaceutique, voir Figure 1 et 2 pour un aperçu des différents produits sur le marché). Cette dernière mesure ne semble toutefois pas toujours réaliste, notamment parce que les produits ne sont pas nécessairement interchangeables (en fonction de problèmes de tolérance, administratifs ou logistiques).

Les informations d'indisponibilité temporaire des Ig sont consultables sur le site web de l'Agence fédérale du Médicament et des Produits de santé (AFMPS)[b], où les entreprises doivent signaler quand leur produit ne peut être approvisionné dans un délai de trois jours ouvrables (pour un aperçu de ces données, voir l'annexe 1 du rapport scientifique). Toutefois, les pharmaciens hospitaliers consultés dans le cadre de ce projet signalent un autre type de problème d'approvisionnement, qui découle des systèmes stricts de quotas qui régulent actuellement leurs appels d'offres commerciaux (p.ex. libération mensuelle par l'industrie). En effet, ces quotas sont souvent basés sur les données de vente des années précédentes, ce qui ne leur laisse pas assez de flexibilité pour réagir rapidement et efficacement aux fluctuations de ce marché dynamique (par ex. lorsqu'il y a un problème de livraison chez l'un des fournisseurs, ou lorsque l'utilisation des Ig dans l'hôpital change parce qu'un prescripteur n'y exerce plus). De plus, il faut tenir compte du fait que la production d'Ig dépend de la collecte de plasma et nécessite ensuite un processus de production qui dure environ 9 mois. C'est donc un produit qui ne permet que peu de flexibilité.

2.3. Prix et coûts

Les immunoglobulines sont des produits coûteux. Leur dosage se calcule en fonction du poids du patient et il faut généralement plusieurs grammes par administration, ce qui amène **le prix d'une administration entre 1300 et 7300 €**[c]. Les possibilités de remboursement de ces produits sont donc un aspect majeur de leur accessibilité, en particulier en cas de traitement à long terme. Pour l'année 2018, **le remboursement total des Ig par l'INAMI représentait environ 90 millions €.** Elles constituent la troisième dépense (4,8% en 2016) en médicaments en milieu hospitalier en Belgique, après les médicaments oncologiques et les immunosuppresseurs.

Sur la période analysée 2010-2018, le prix de vente départ-usine des IVIg est resté stable. En 2020, certaines augmentations ont été appliquées et il y a également quelques demandes en cours.

Les prix publics diffèrent entre le milieu hospitalier et les officines de ville, essentiellement en raison de différences dans les marges de distribution. De plus, les négociations de prix et les rabais sont pratique courante dans les pharmacies hospitalières, et les bénéfices réalisés sont souvent un pilier important du financement général des hôpitaux. Ainsi, l'appel d'offres national prévoit que le prix de vente départ-usine est de 38,05 € par gramme (TVA comprise), tandis que le prix remboursé par l'INAMI se situe entre 41,77 € et 47,27 € par gramme. En ce qui concerne les appels d'offres commerciaux, les prix accordés aux hôpitaux restent confidentiels.

[b] https://farmastatus.be/

[c] En Belgique, le prix d'une administration d'IVIg (pour un poids moyen de 75 kg), varie entre 1300 et 6600 €, selon la dose utilisée (0,4-2 g/kg). Pour les SCIg, le prix est légèrement plus élevé et se situe entre 1400 et 7300 € (Prix sur www.bcfi.be, consulté en avril 2020).

En officine de ville, le prix public est plus élevé car il faut y inclure la marge des grossistes, la marge des pharmaciens et un honoraire (indexé) par conditionnement (actuellement de 4,33 €), ce qui peut impacter les dépenses publiques étant donné que l'utilisation ambulatoire[d] des SCIg est en constante augmentation.

L'AFMPS a mis en place un système de suivi des chiffres de vente des IVIg en milieu hospitalier (mais pas pour les SCIg).

2.4. Produits disponibles en Belgique

Le marché dynamique des immunoglobulines a connu plusieurs retraits du marché et lancements de nouveaux produits au cours des 9 dernières années, les entreprises étant enclines à lancer de nouveaux produits pour remplacer les 'anciens'. Au cours des dernières années**, la gamme de produits et de fournisseurs a légèrement diminué sur le marché belge**. Jusque 2013, quatre firmes se partageaient le marché belge avec une gamme de 12 produits en 2013 ; en 2018, il n'y avait plus que 3 firmes et 9 produits. Cette tendance semble vouloir se confirmer (p.ex. la production de Sandoglobuline a été arrêtée et, depuis avril 2020, il n'y a plus qu'un seul conditionnement pour le Multigam).

[d] Dans ce rapport, le terme 'ambulatoire' désigne l'utilisation hors hôpital. L'utilisation en hôpital de jour est considérée comme une utilisation hospitalière.

Figure 1 – Quantités d'immunoglobulines remboursées, par fabricant et par produit entre 2010 et 2018 (IVIg)

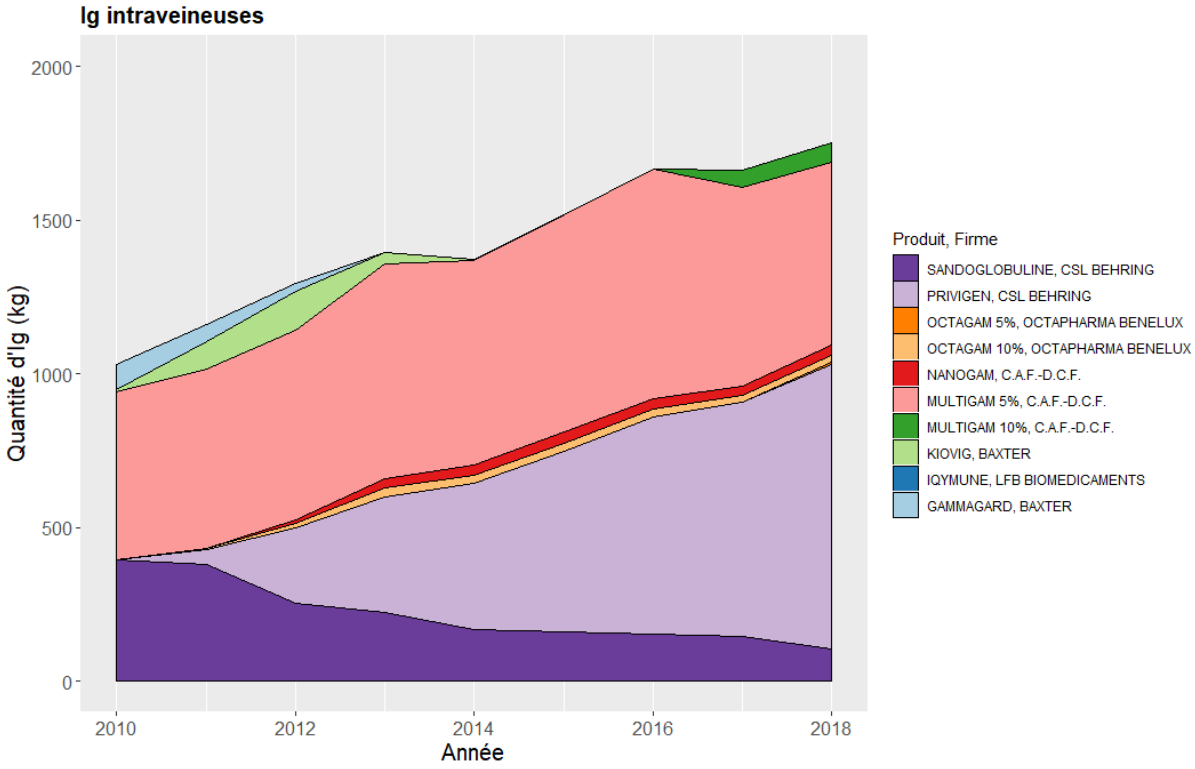
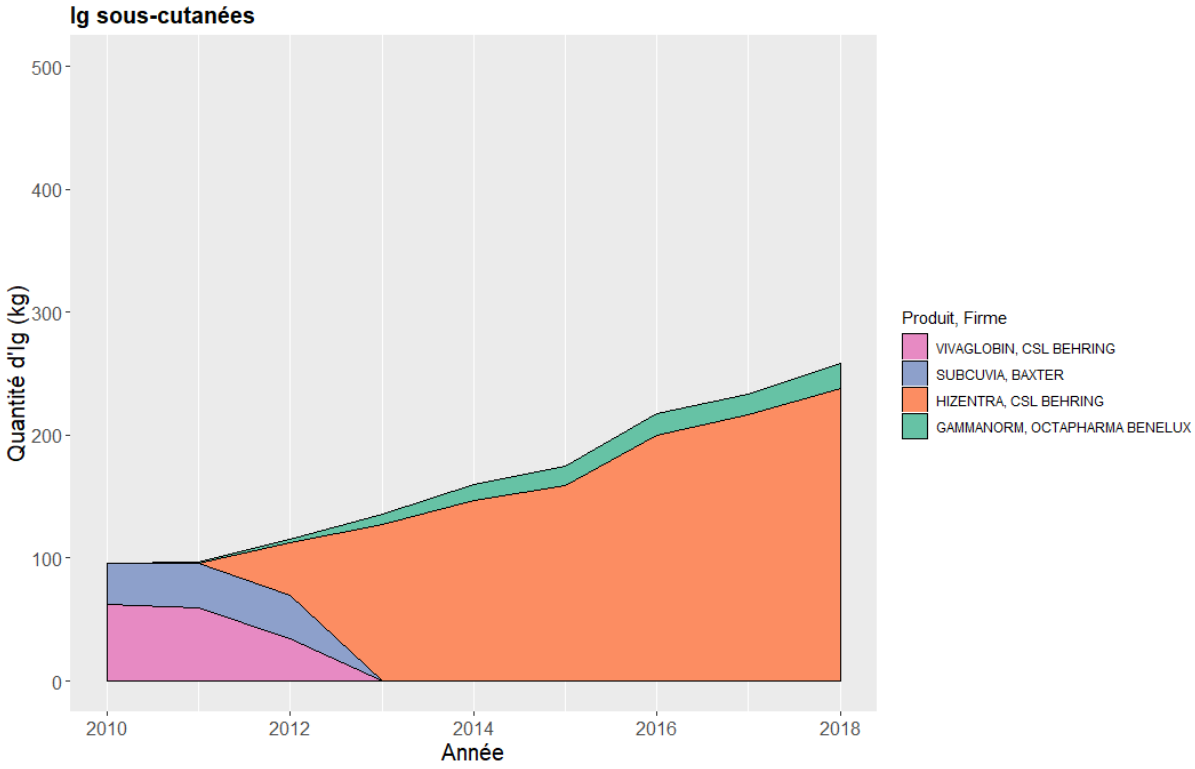


Figure 2 – Quantités d'immunoglobulines remboursées, par fabricant et par produit entre 2010 et 2018 (SCIg)



3. CONSOMMATION DES IG EN BELGIQUE

3.1. Consommation globale

La quantité **d'Ig remboursées** en Belgique a **augmenté de 79 %** entre 2010 (≈ 1126 kg) et 2018 (≈ 2010 kg) (voir Tableau 1). Cette croissance semble due à la fois à une augmentation du nombre de patients et aux quantités moyennes d'Ig utilisées par patient. Ce chiffre ne permet toutefois pas d'avoir une vue globale de la consommation d'Ig étant donné qu'une partie (inconnue) est utilisée **hors remboursement** et n'est donc pas reprise dans les quantités mentionnées ci-dessus.

L'augmentation de la consommation remboursée correspond à une **hausse de 80 % des dépenses de l'INAMI** qui sont passées d'environ 50 millions d'euros en 2010 à 90 millions d'euros en 2018.

3.2. Administration intraveineuse ou sous-cutanée

L'utilisation des Ig est globalement en hausse. Cette hausse est particulièrement marquée pour les produits à **administration sous-cutanée (SCIg),** souvent délivrés en dehors des hôpitaux, dans les officines de ville. Toutefois, les SCIg ne représentent qu'une petite partie (≈13 %) de la consommation totale d'Ig en Belgique. L'essentiel de la consommation d'Ig se fait dans les hôpitaux, et **99 % des Ig délivrées en milieu hospitalier sont des IVIg**. Les hôpitaux sont d'ailleurs les seuls à pouvoir les délivrer, parce que leur administration nécessite un équipement et un personnel spécifiques.

Alors que les IVIg sont remboursées pour les 8 indications (aiguës et chroniques) autorisées en Belgique, le remboursement des SCIg a longtemps été limité à deux indications : les immunodéficiences primaires (*Primary Immunodeficiency* – PID) et certaines formes d'immunodéficiences secondaires (*Secondary Immunodeficiency* – SID). Depuis septembre 2020, l'Hizentra® est également remboursé pour les patients atteints de polyneuropathie démyélinisante chronique (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP) stabilisée. Il s'agit donc **d'affections chroniques** (en général, une administration par semaine pour les SC vis-à-vis par mois pour les IV, parfois à très long terme). Les SCIg sont généralement considérées comme plus appropriées que les IVIg pour ces usages chroniques et elles semblent également générer moins de coûts. En effet, la revue de littérature économique présentée dans la première partie de cette recherche semblait montrer que même si les SCIg sont légèrement plus chères (coût par gramme) et nécessitent du matériel à domicile (pompes à perfusion, seringues) et une formation du patient à leur utilisation, leurs coûts restent inférieurs à ceux d'une perfusion mensuelle en milieu hospitalier.

Il est cependant important de rappeler ici que **les IVIg et les SCIg ne sont pas interchangeables** pour tous les patients.

Tableau 1 – Quantités d'immunoglobulines IV et SC délivrées dans les hôpitaux et les officines de ville entre 2010 et 2018

Année	Total (kg)	Croissance (%)	Ig intraveineuses		Ig sous-cutanées			
			Délivrées par la pharmacie hospitalière (Kg)	Croissance (%)	Délivrées par la pharmacie Hospitalière (Kg)	Délivrées en officine de ville (Kg)	Total	Croissance (%)
2010	1125.9		1030.5		21.7	73.6	95.4	
2011	1255.7	11.5 %	1159	12.5 %	20.5	76.1	96.6	1.3 %
2012	1409.4	12.2 %	1293.7	11.6 %	24.2	91.6	115.7	19.8 %
2013	1531.4	8.7 %	1395.3	7.9 %	13.3	122.8	136.1	17.6 %
2014	1530.6	-0.1 %	1370.4	-1.8 %	12.3	147.9	160.2	17.7 %
2015	1690.8	10.5 %	1516.4	10.7 %	10.6	163.9	174.5	8.9 %
2016	1881.6	11.3 %	1664.5	9.8 %	13	204.1	217.1	24.4 %
2017	1894.6	0.7 %	1661.2	-0.2 %	12	221.4	233.4	7.5 %
2018	2010.3	6.1 %	1751.4	5.4 %	12.4	246.5	258.9	10.9 %

Source: INAMI

3.3. Consommation dans les hôpitaux

Sur les 115 hôpitaux généraux que comptait la Belgique en 2018, 107 administraient des Ig remboursés. La consommation est très variable d'un hôpital à l'autre. Les données de remboursement de 2018 indiquent que 30 hôpitaux consomment plus de 20 kg/an (19 en Flandre, 8 en Wallonie et 3 à Bruxelles), dont 9 atteignent une consommation supérieure à 50 kg/an (5 hôpitaux universitaires, 2 hôpitaux à caractère universitaire et 2 hôpitaux généraux). Cette répartition a pu être influencée par l'introduction, en 2014, de nouveaux critères de remboursement :

- pour les PID, le diagnostic et le suivi clinique doivent être confirmés par un médecin spécialiste membre du "*Belgian primary immunodeficiency group*". La plupart de ces experts-cliniciens (29 au total en 2020) sont attachés à un centre universitaire.
- pour les CIDP et les *Multifocal Motor Neuropathy* (MMN), le diagnostic et le suivi clinique doivent se faire dans l'un des 7 centres de référence pour les maladies neuromusculaires[e], tous localisés dans un hôpital universitaire ou à caractère universitaire.

[e] Les 7 centres de référence pour les maladies neuromusculaires sont UZA, UZ Brussels, UCL St Luc, Erasme + HUDERF (collaboration), UZ Gent, UZ Leuven et CHR de la Citadelle

Toutefois, en ce qui concerne la *prescription*, il n'existe aucune règle précisant quelles sont les spécialités médicales habilitées à prescrire ces produits (à la seule exception du syndrome de Guillain Barré, pour lequel la prescription doit être faite par un neurologue ou un neuropsychiatre). Les principaux prescripteurs en milieu hospitalier semblent être les hématologues (26 % du volume total des Ig remboursées en 2018) et les neurologues.

Le volume d'utilisation d'Ig en hôpital est environ **trois fois plus important en hospitalisation de jour** que dans les services d'hospitalisation classiques.

3.4. Consommation dans les officines de ville

Les seuls chiffres disponibles sont ceux des ventes de SCIg au secteur ambulatoire (290 kg en 2017, 332 kg en 2018 et 391 kg en 2019), les volumes remboursés (voir Tableau 2) et le nombre de patients traités (de 482 patients en 2012 à 1118 patients en 2018). Il est toutefois impossible d'effectuer des analyses plus détaillées sur les indications pour lesquelles, les SCIg sont délivrées. Si l'on s'en remet aux règles de remboursement, il devrait exclusivement s'agir de PID et de SID.

Dans le secteur ambulatoire, ce sont principalement les médecins généralistes qui prescrivent les SCIg.

Pour plus de détails, voir le rapport scientifique.

4. UTILISATION PAR INDICATION

4.1. Indications faisant l'objet d'un remboursement

Les 8 indications des immunoglobulines éligibles pour un remboursement en Belgique sont détaillées dans le Tableau 2, de même que les critères restrictifs qui les accompagnent. Ces critères sont liés soit à la gravité de l'atteinte, soit à l'existence de traitements alternatifs. Ainsi par exemple, un purpura idiopathique thrombocytopénique (PIT) qui ne s'accompagne pas d'un risque sérieux de saignements graves n'entre pas en ligne de compte pour le remboursement des Ig. Pour une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (CIDP), les Ig ne seront remboursées que si le traitement par corticoïdes est contre-indiqué ou n'a pas donné d'effet. Par ailleurs, pour une grande partie des indications, il existe également des conditions au remboursement relatives à la pose ou à la confirmation du diagnostic (qualification du médecin, centre de référence).

Tableau 2 – Indications cliniques reconnues en Belgique, critères de prescription

Indications cliniques	Conditions de prescription	Produits remboursés
Traitement substitutif (immunodéficiences)		
Immunodéficience primaire (congénitale) (PID) **a/ par déficit congénital en anticorps (1)** **b/ par déficit sélectif en anticorps anti-polysaccharide** ***si* infections cliniquement significatives récurrentes nécessitant des antibiotiques**	1. Résultats de laboratoire documentés par un médecin spécialiste 2. Diagnostic et nécessité de traitement IV ou SC confirmés par un médecin du BPIDG (2) 3. Formulaire de demande de remboursement complété par un médecin spécialiste (3) 4. Efficacité du traitement documentée (4) Remboursement pour 12 mois renouvelable (réévaluation clinique par le médecin du BPIDG requise)	IVIg : Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®(7), Privigen®, Sandoglobuline® SCIg: Gammanorm®, Hizentra®
Immunodéficience secondaire (SID) suite à : **a – un cancer hématologique comme p.ex. un myélome multiple ou une leucémie lymphoïde chronique** **b – une chimiothérapie ou des anticorps monoclonaux (immunodéficience iatrogénique)** **c – dans le cadre d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (autologue ou allogénique)** ***si* infections cliniquement significatives récurrentes nécessitant des antibiotiques**	1. Résultats de laboratoire documentés par un médecin spécialiste 2. Formulaire de demande de remboursement complété par médecin spécialiste (3) Remboursement pour une période renouvelable maximale de 12 mois	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®(7), Privigen®, Sandoglobuline® SCIg: Gammanorm®, Hizentra® (pas en cas de greffe de cellules souches)
Traitement immuno-modulateur		
Purpura idiopathique thrombocytopénique (PIT) ***si* (risques sérieux de) saignements graves**	1. Résultats de laboratoire documentés par un médecin spécialiste 2. Formulaire de demande de remboursement complété par un médecin spécialiste (3) Remboursement, pour une période renouvelable maximale de 12 mois	IVIg : Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®(7), Privigen®, Sandoglobuline®
Maladie de Kawasaki		IVIg : Iqymune®, Multigam®, Nanogam®, Octagam®, Panzyga®(7), Privigen®, Sandoglobuline®
Syndrome de Guillain-Barré (ou variantes) ***si* affaiblissement musculaire progressif /aggravation des symptômes selon le score GBSDS (*Guillain-Barré Syndrome Disability Score*) (5)**	1. Diagnostic confirmé par ponction lombaire et score GBS DS 2. Formulaire de demande de remboursement complété par un neuro(pédiatre) ou un neuropsychiatre (3) et il est le prescripteur	

Indications cliniques	Conditions de prescription	Produits remboursés
	Remboursement, pour une période renouvelable maximale de 12 mois	
Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (CIDP) ***si* perturbation du fonctionnement quotidien** **et *si* contre-indication ou inefficacité du traitement par corticoïdes oraux**	1. Diagnostic posé par un centre de référence pour les maladies neuromusculaires (6), un électromyogramme exigé 2. Formulaire de demande de remboursement complété par un neurologue ou un neuropsychiatre (3) Remboursement, pour une période renouvelable maximale de 6 mois	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam® (8), Octagam®(8), Privigen®, Sandoglobuline® SCIg : Hizentra® en traitement de maintenance chez les patients CIDP stabilisés
Neuropathie motrice multifocale (MMN) ***si* perturbation du fonctionnement quotidien**		
Infection invasive par streptocoque du groupe A (choc toxique streptococcique) ***si* échec des autres traitements**	1 Diagnostic documenté par un médecin spécialiste 2. Formulaire de demande de remboursement complété par un médecin spécialiste (3) Remboursement, pour une période renouvelable maximale de 12 mois	IVIg: Iqymune®, Multigam®, Nanogam® (8), Octagam®(8), Privigen®, Sandoglobuline®

(1) Pour le PID, des spécifications diagnostiques supplémentaires sont mentionnées dans les critères de remboursement.

(2) BPIDG: The Belgian Primary Immunodeficiency Group.

(3) Pour les administrations IV : le formulaire de demande de remboursement doit être conservé à la pharmacie de l'hôpital à la disposition du médecin-conseil de l'organisme assureur. Pour les administrations SC : le formulaire de demande de remboursement doit être envoyé à l'avance au médecin de l'organisme assureur, qui délivre l'autorisation.

(4) Le médecin doit rédiger un rapport détaillé montrant que le traitement a été efficace et qu'il est nécessaire qu'il soit continué. Ce rapport doit être ajouté au dossier médical du patient.

(5) GBS DS: Guillain-Barre Syndrome Disability Score : score qui va de 0 (en bonne santé) à 6 (décédé) selon lequel un résultat ≥ 3 ou une régression clinique claire justifient l'utilisation d'Ig.

(6) Critères de diagnostic conformes aux plus récents guidelines de l'European Federation of Neurological Societies.

(7) Le Panzyga® est remboursé pour ces indications mais n'est pas disponible sur le marché belge.

(8) L'Octagam® 10 % et certains petits conditionnements de Nanogam® 5% ne sont pas remboursés pour le choc toxique, la MMN et la CIDP

Source: www.inami.fgov.be/ - consulté en Novembre 2020

Comme les données de l'INAMI et de la cellule technique (TCT) ne comportent pas de mention de l'indication pour laquelle les Ig sont prescrites, nous avons eu recours à des **indications de substitution** (*proxy indications* – voir Encadré 1) pour pouvoir établir le nombre de patients qui ont reçu des Ig pour chacune des huit indications remboursées. Rappelons ici que ces informations ne sont disponibles que pour les Ig administrées en milieu hospitalier. Pour les Ig vendues en officines de ville (SCIg uniquement), nous ne disposons pas d'informations sur les indications pour lesquelles elles sont prescrites. Si l'on s'en remet aux règles de remboursement, il devrait exclusivement s'agir de PID et de SID.

Encadré 1 – Les indications de substitution (*proxy indication*)

Pour établir les indications de substitution, deux types de données ont été utilisées :

- les indications identifiées dans notre revue de la littérature, c'est à dire les 8 indications éligibles au remboursement et 11 autres indications potentielles (*off-label*) pour lesquelles le remboursement est accordé dans plusieurs autres pays (p.ex. transplantation d'organes solides, myasthénie grave…) (voir rapport KCE 327) ;
- les données de la cellule technique, qui sont limitées aux données hospitalières (données TCT, où le spécialiste traitant doit enregistrer un ou plusieurs codes de diagnostic pour chaque patient).

Un code de diagnostic a été trouvé pour 19 084 patients (sur un total de 23 258 patients hospitalisés pour lesquels une utilisation d'Ig avait été enregistrée). Pour ces patients, les indications de substitution ont été désignées par les codes de diagnostic correspondants (classification ICD-9CM pour les séjours avant 2016 et ICD-10 BE pour les séjours après 2016). Dans les cas où plusieurs diagnostics étaient encodés, une seule indication de substitution a été attribuée. Pour plus de détails sur cette méthode de travail, voir la section 2.2.3.3. du rapport scientifique.

Le Tableau 3 montre que **les 5 indications les plus fréquentes** pour l'administration d'Ig en Belgique sont les immunodéficiences primaires (PID ≈ 40 % des patients), suivies par les immunodéficiences secondaires (SID ≈ 19 % des patients), le purpura thrombocytopénique idiopathique (*Primary Immune Thrombocytopenia* – PIT ≈ 10 %), les polyneuropathies démyélinisantes chroniques (*Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy* – CIDP ≈ 9 %) et le syndrome de Guillain-Barré (≈ 6 %).

Tableau 3 – Nombre de patients ayant reçu des Ig en milieu hospitalier pour les 8 indications reconnues en Belgique

Indication		Nombre de patients						Nombre de patients uniques
		2012	2013	2014	2016*	2017	2018	
PID		1901 (39.0 %)	2039 (41.1 %)	2029 (43.3 %)	2512 (44.2 %)	2319 (42.7 %)	2205 (40.2 %)	5894
SID	**- Myélome multiple**	284 (5.8 %)	285 (5.8 %)	269 (5.7 %)	333 (5.9 %)	327 (6.0 %)	383 (7.0 %)	1100
	- Leucémie Lymphatique chronique	183 (3.8 %)	165 (3.3 %)	152 (3.2 %)	160 (2.8 %)	170 (3.1 %)	166 (3.0 %)	586
	- Autre	363 (7.5 %)	377 (7.6 %)	342 (7.3 %)	391 (6.9 %)	418 (7.7 %)	470 (8.6 %)	1625
PIT		481 (9.9 %)	510 (10.3 %)	454 (9.7 %)	527 (9.3 %)	529 (9.7 %)	529 (9.7 %)	2414
CIDP		444 (9.1 %)	434 (8.8 %)	432 (9.2 %)	507 (8.9 %)	512 (9.4 %)	492 (9.0 %)	1294
Syndrome GB		237 (4.9 %)	226 (4.6 %)	212 (4.5 %)	271 (4.8 %)	281 (5.2 %)	309 (5.6 %)	1504
Maladie de Kawasaki		107 (2.2 %)	81 (1.6 %)	79 (1.7 %)	113 (2.0 %)	86 (1.6 %)	103 (1.9 %)	565
MMN		22 (0.5 %)	22 (0.4 %)	20 (0.4 %)	22 (0.4 %)	39 (0.7 %)	37 (0.7 %)	79
Choc toxique streptococcique		38 (0.8 %)	39 (0.8 %)	29 (0.6 %)	114 (2.0 %)	82 (1.5 %)	105 (1.9 %)	387

Source : TCT ; PID : Immunodéficience primaire ; SID : Immunodéficience secondaire ; PIT : Purpura idiopathique thrombocytopénique ; CIDP : Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; GB : Guillain-Barré ; MMN : Neuropathie motrice multifocale

Logiquement, la plus grande part de la consommation va à des **pathologies chroniques** ; à ce titre, des volumes importants sont nécessaires pour traiter les patients atteints de PID (≈38%), de CIDP (≈ 22%) et de SID (≈15%). Si l'on regarde l'utilisation par patient, ce sont les polyneuropathies démyélinisantes chroniques (CIDP) et les neuropathies motrices multifocales (MMN) qui consomment les volumes d'Ig les plus importants (environ 500g par patient et par an). En effet, contrairement aux immunodéficiences, où les doses administrées sont de 0,4g à 0,6g/kg toutes les 3-4 semaines, il s'agit ici d'obtenir un effet immunomodulateur et les dosages sont donc plus élevés (1-2 g/kg toutes les 6 semaines), du moins jusqu'à obtention de l'effet espéré. Ensuite, on peut passer à un traitement d'entretien, à doses plus faibles (0,4 à 1g/kg toutes les 4-6 semaines).

La tendance globale, déjà mentionnée, **à l'augmentation des quantités annuelles** d'Ig consommées se retrouve dans la plupart des indications (PID, CIDP, Guillain-Barré). Ceci va de pair avec une augmentation progressive des doses par patient et par séjour pendant la période étudiée : +6,4 % pour le PID, +17,1 % pour la CIDP, +18,5 % pour le syndrome de Guillain-Barré, +16,9 % pour la maladie de Kawasaki, +12,6 % pour la MMN et +236 % pour le syndrome de choc toxique. Les raisons de cette augmentation généralisée des doses administrées ne sont pas claires ; il se peut qu'elle corresponde à une tendance générale liée aux caractéristiques des patients (poids, âge, case-mix) ou à une évolution dans les dosages utilisés. Dans le cas du choc toxique, l'augmentation est très importante parce que, en 2012, la plupart des patients étaient des enfants tandis qu'en 2018, il y avait davantage d'adultes (or les doses dépendent du poids des patients).

4.2. Utilisations *off-label*

4.2.1. Indications off-label

On parle **d'utilisation *off-label*** lorsqu'un produit pharmaceutique est utilisé pour une maladie/indication pour laquelle il ne dispose pas d'une autorisation de mise sur le marché, délivrée par l'Agence européenne du médicament (EMA) ou l'AFMPS. Il est important de noter que la demande d'autorisation de mise sur le marché est une initiative qui doit venir de la firme qui souhaite commercialiser le produit. Ainsi, lorsqu'un produit s'est avéré efficace contre une maladie donnée, mais que la firme productrice n'a *pas* introduit de demande pour une autorisation dans cette indication, l'utilisation du produit dans cette indication est considérée comme *off-label*.

Chaque pays décide d'inclure ou pas des indications *off-label* dans sa politique de remboursement. Avec ses 8 indications reconnues pour les Ig, la Belgique est l'un des pays les plus stricts en la matière. Dans la plupart des autres pays, les Ig sont considérées comme des options thérapeutiques valables pour des indications telles que la prévention du rejet lors de la transplantation d'organes solides, la myasthénie grave, la thrombocytopénie allo-immune fœtale et néonatale (*Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia* - FNAIT) ou encore certaines myopathies inflammatoires (pour plus de détails, voir rapport KCE 327).

Toutefois, le remboursement *off-label* est parfois possible dans notre pays via le programme *Unmet Medical Need* de l'INAMI, ou via le Fonds Spécial de Solidarité, mais ces modalités ne sont que rarement activées (en moyenne 18 demandes par an – voir rapport KCE 327).

D'autres possibilités d'accès financier aux indications *off-label* sont les **programmes médicaux d'urgence** de l'AFMPS (où la firme pharmaceutique finance les Ig et reçoit en retour les données de pharmacovigilance) et les **essais cliniques**, qui permettent à certains patients de recevoir des Ig en dehors de tout cadre de remboursement. Un seul programme médical d'urgence est en cours pour le Privigen® dans le traitement des hémorragies chez les patients atteints du syndrome de von Willebrand acquis[f] et des essais cliniques sur la myasthénie grave, menés dans plusieurs centres belges, ont été récemment clôturés.[g]

En l'absence d'enregistrement centralisé de l'utilisation des Ig en Belgique**, il n'existe pas d'aperçu au sujet des utilisations *off-label*** dans notre pays. D'autres pays font état d'une utilisation *off-label* d'environ 20 à 30 % de la totalité des Ig prescrites.

On peut supposer que l'utilisation d'Ig remboursées en Belgique correspond aux huit indications autorisées, tandis que l'utilisation non remboursée porte sur des indications *off-label* ou sur des indications autorisées mais non entièrement conformes aux critères restrictifs (par exemple, un PIT sans risque majeur de saignement). Nous ne pouvons toutefois pas exclure qu'une proportion de patients traités par Ig ne soient pas couverts par l'assurance maladie obligatoire belge et donc absents des bases de données consultées.

Dans notre analyse des données d'utilisation des Ig dans les hôpitaux belges, il n'a pas été possible d'attribuer une indication spécifique[h] pour 10 à 14 % des patients traités avec des Ig remboursée (ce qui représente environ 600 patients par an). Parmi ces patients on trouve des personnes atteintes d'un cancer ou d'une maladie hématologique chez qui les Ig seraient administrées pour remédier à une hypogammaglobulinémie secondaire à un traitement immunosuppresseur. En outre, pour environ 2 % des patients qui ont reçu des Ig remboursées (en moyenne 120 patients par an), seul un code de diagnostic *off-label* a été identifié.

---

[f] https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/usage_compassionnel_-_programmes_medicaux_54

[g] Clinical.trials.gov number: NCT02473952, NCT02413580 and NCT02473965

[h] en lien avec l'une des 8 maladies admises au remboursement en Belgique, ou l'une des 11 autres indications *off-label* possibles admises au remboursement dans d'autres pays.

4.2.2. Enquête auprès des pharmacies hospitalières

Pour tenter d'obtenir un aperçu de l'utilisation off-label et/ou non remboursée d'Ig en Belgique, une **enquête en ligne a été envoyée aux pharmacies hospitalières** dans tout le pays. Les chiffres relatifs aux quantités d'Ig délivrées mais non facturées à l'INAMI (le volume non remboursé) ont été demandés pour les années 2017, 2018 et 2019. Les questions de cette enquête peuvent être consultées dans l'annexe 8 du rapport scientifique.

Quarante pharmacies hospitalières représentant 52 % de l'utilisation des Ig remboursées (en 2018) ont répondu à notre questionnaire. Parmi celles-ci, 19 signalaient des utilisations d'Ig non remboursées entre 2017 et 2019. Il s'agissait généralement d'hôpitaux de grande taille ayant un volume de prescriptions d'Ig remboursées important. Les principaux constats de cette enquête sont les suivants :

- Le volume d'Ig non remboursées représenterait (par extrapolation) **moins de 1% du volume total d'Ig** délivrées par les plupart des hôpitaux concernés.
- Dans l'ensemble, on constate une **hausse croissante** des utilisations non remboursées dans ces hôpitaux au cours de ces trois années (6831 gr en 2017, 9823 gr en 2018 et 10912 gr en 2019). Toutefois, comme la consommation globale a également augmenté, la proportion d'utilisations non remboursées est restée plus ou moins stable et n'a pas été perçue comme une source possible de pénurie par les pharmaciens.
- Dans la plupart des hôpitaux ayant répondu, l'utilisation non remboursée correspond à un **nombre limité de patients** (sur les trois ans examinés, moins de 10 dans 15 hôpitaux, et plus de 10 dans 4 hôpitaux seulement).

4.2.3. Exploitation des chiffres de vente de l'industrie

Nous avons également tenté d'estimer l'importance de l'utilisation *off-label* en Belgique à travers des **indicateurs indirects** comme le **volume d'Ig vendues mais non remboursées**. Lorsque nous comparons les chiffre de vente globaux de 2018 (IVIg et SCIg en milieu hospitalier et ambulatoire) et l'ensemble des remboursements d'Ig de la même année, les différences sont de 8 % (= 166,1 kg) en 2017 et de 6 % (= 122,6 kg).

Cependant, lorsque l'on examine séparément les chiffres de vente en milieu hospitalier et en officines de ville, on constate que les différences sont très faibles pour **les IVIg** (pour rappel, uniquement délivrées en milieu hospitalier), avec 5 % du volume vendu total d'IVIg (89 kg) en 2017 et 2 % (29 kg) en 2018) n'apparaissant pas dans les données de remboursement. Pour **les SCIg**, en revanche, les écarts sont beaucoup plus importants : en 2018, dans les officines de ville, il était de 25 % (85 kg) et en milieu hospitalier, il atteignait 40 % (mais seulement 8 kg en chiffres absolus). En d'autres termes, environ 40 % du total des SCIg vendues aux hôpitaux ne sont pas utilisées pour les indications remboursées ; il est toutefois possible qu'il s'agisse simplement d'une question de stockage. En ce qui concerne les officines de ville, il n'a pas été possible de mener une analyse approfondie car les données relatives aux ventes sont détenues par une société privée qui ne les partage que pour certaines analyses (nous n'avons pas pu obtenir davantage d'informations à ce sujet).

5. PRÉVISIONS SUR LES BESOINS EN IG À VENIR

L'objectif de l'exercice d'estimation présenté dans ce chapitre était d'offrir une approximation des besoins en Ig en Belgique au cours des prochaines années. Toutefois, étant donné les limitations des données existantes, les tendances actuelles à la hausse de la consommation et l'impact encore inconnu à ce jour de la pandémie de COVID-19, ces estimations ne peuvent être données qu'à titre indicatif.

Encadré 2– Deux approches différentes

Deux approches ont été mises en œuvre pour cet exercice : l'une se basant sur le nombre de patients par indication, l'autre se basant uniquement sur les volumes par indication.

Approche 1

Nous avons utilisé les données TCT de l'année 2018 (limitées à la consommation hospitalière) pour calculer le nombre de patients consommant des Ig remboursées. Dans les données 2012-2018, il n'a pas été possible d'identifier un code de diagnostic ICD pour tous les patients (n=19084 – voir Encadré 1). Afin de prendre en compte la totalité des patients (n=23258), nous avons procédé à des extrapolations en respectant les proportions par indication, telles qu'observées dans nos données. Les doses maximales et minimales recommandées au niveau international ont été multipliées par le nombre de patients traités afin d'estimer les besoins annuels en Ig (en gr) pour chaque indication.

Approche 2

Pour cette seconde procédure, nous nous sommes uniquement basés sur les volumes d'Ig consommées dans les hôpitaux (données TCT). L'analyse a été faite sur un total de 61,8 % des Ig remboursées consommées dans les hôpitaux en 2018 (Pour plus de détails sur la méthode, voir le rapport scientifique). Ici également, nous avons effectué des extrapolations afin de refléter la consommation globale au sein des hôpitaux. Ces extrapolations ont respecté les proportions par indication observées dans notre ensemble de données.

Dans les deux approches, les estimations ont porté sur les années 2021-2024, en utilisant les taux de croissance annuels observés pendant la période 2012-2018. Ont été prises en compte les 8 indications reconnues en Belgique, les indications couramment reconnues dans d'autres pays (voir rapport KCE 327), et l'encéphalite médiée par anticorps (indication ajoutée à la demande des experts cliniciens consultés pour cette étude). Puisque les données TCT ne portent que sur le milieu hospitalier, nous avons également pris en compte le volume global d'Ig délivré en officine de ville (INAMI, 2018), mais sans pouvoir établir de lien entre les patients et les indications (données indisponibles). Bien que nous ayons déjà appliqué un taux de croissance plus élevé pour les SCIg dans le secteur ambulatoire (sur base de leur croissance en 2012-2018), la récente approbation du remboursement des SCIg (Hizentra® pour les patients CIDP stabilisés) n'a pas encore été incluse dans l'estimation des quantités d'Ig nécessaires en ambulatoire. Toutefois, on peut supposer que si le passage aux SCIg augmente, cela ira de pair avec une diminution des besoins en matière d'IVIg, et qu'il n'y aura donc aucun impact sur les quantités totales d'Ig (IVIg + SCIg). D'autres tendances spécifiques sont décrites dans les conclusions.

Ces deux approches se basent sur une série d'hypothèses qui sont détaillées dans les chapitres 3.1.1 et 3.2 du rapport scientifique, de même que les résultats de l'approche 1.

5.1. Résultats

Le Tableau 4 présente les résultats de la deuxième approche, plus conformes aux chiffres globaux de l'INAMI pour l'année 2018. Dans l'ensemble, les **besoins hospitaliers à venir sont estimés à 2075 kg en 2021 et à 2499 kg en 2024**. Si l'on y ajoute l'utilisation en ambulatoire, les **besoins globaux seraient d'environ 2480 kg en 2021 et de 3162 kg en 2024.** Les **maladies chroniques** représentent environ **78 % des besoins hospitaliers** et **100 % des besoins extrahospitaliers.** Les besoins en Ig sont majoritairement liés à des indications qui donnent lieu à un remboursement (≈92 % des besoins hospitaliers).

Tableau 4 – Estimations des besoins (en grammes) sur la base des données d'utilisation pour la Belgique en 2018

	2018 (extrap.)	2021	2022	2023	2024	Besoins totaux 2021-2024
Indications officiellement remboursées en Belgique						
PID	676 699	809 042	858 677	911 356	967 268	3 546 342
SID	257 282	291 578	303 997	316 946	330 446	1 242 968
PIT	136 408	135 943	135 789	135 634	135 480	542 846
CIDP	394 822	483 777	517 678	553 955	592 773	2 148 183
Syndrome GB	87 540	104 804	111 284	118 166	125 472	459 726
Maladie de Kawasaki	6 634	7 062	7 211	7 363	7 518	29 155
MMN	27 023	32 509	34 576	36 773	39 110	142 968
Choc toxique streptococcique	16 828	44 811	62 110	86 087	119 321	312 328
Indications communément remboursées dans d'autres pays (*off-label*)						
Prévention du rejet lors de transplantation d'organes solides	8 252	7 826	7 688	7 553	7 421	30 488
Maladie hémolytique du nouveau-né	162	164	164	165	165	658
Myasthénie grave	2 589	2 540	2 524	2 508	2 492	10 064
Thrombocytopénie allo-immune foetale et néonatale (FNAIT)	162	164	164	165	165	658
Maladie de von Willebrand	485	601	646	693	745	2 685
Myopathies inflammatoires	1 942	1 263	1 094	948	822	4 128
Stiff-person syndrome	647	1 309	1 656	2 094	2 648	7 706
Erythroblastopénie	0	0	0	0	0	0
Pemphigus - dermatite bulleuse auto-immune	0	0	0	0	0	0
Purpura post transfusionnel	0	0	0	0	0	0
Encéphalite médiée par anticorps	1 133	1 237	1 274	1 312	1 351	5 175
Autres indications*	136 893	150 584	155 445	160 463	165 644	632 136
TOTAL HÔPITAL	1 755 502	2 075 214	2 201 977	2 342 181	2 498 841	9 118 213
TOTAL AMBULATOIRE	246 500	404 369	476 904	562 451	663 343	2 107 068
TOTAL	**2 002 002**	**2 479 582**	**2 678 881**	**2 904 633**	**3 162 184**	**11 25 281**

**Aucun code de diagnostic spécifique correspondant aux indications des Ig étudiées n'a été trouvé. PID : Immunodéficience primaire ; SID : Immunodéficience secondaire ; PIT : Purpura idiopathique thrombocytopénique ; CIDP : Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ; GB : Guillain-Barré ; MMN : Neuropathie motrice multifocale*

6. CENTRALISATION DES DONNÉES

Certains pays ont mis en place un contrôle centralisé de la consommation d'immunoglobulines et un enregistrement de données spécifiques pour chaque indication. Cela leur permet de suivre de près les nouvelles tendances d'utilisation, tout en répondant rapidement aux éventuelles menaces de pénurie. Une analyse des différents mécanismes mis en place à l'étranger peut être trouvée dans le rapport KCE 327.

En Belgique, malgré une réglementation stricte et des critères de remboursement explicites, il n'est pas possible d'avoir une vue d'ensemble de l'utilisation des immunoglobulines par indication car les détails ne sont pas saisis de manière centralisée. Les critères de remboursement sont en effet spécifiés dans 6 paragraphes différents de la loi sur l'Assurance Maladie-Invalidité : 4 pour les IVIg et 2 pour les SCIg.[i] Le système actuel prévoit un formulaire de demande spécial (valable pour les indications remboursées uniquement) qui doit être rempli par le médecin qui pose le diagnostic, le plus souvent un spécialiste hospitalier. S'il s'agit d'une administration intraveineuse, ce formulaire doit être conservé à la pharmacie de l'hôpital et mis à la disposition de l'INAMI (via le médecin-conseil de la mutualité) à des fins de contrôle a posteriori (de même que les justificatifs prouvant que le patient répond aux critères restrictifs). Pour les formes sous-cutanées, le formulaire de demande doit être envoyé au médecin-conseil de la mutualité pour approbation avant la délivrance du produit (contrôle a priori).

Par ailleurs, même si l'industrie communique une partie de ses chiffres de vente à l'AFMPS, cette dernière ne dispose d'aucune information sur les indications (reconnues ou non) à l'origine des prescriptions. Il n'y a donc aucun contrôle ou suivi centralisé de l'utilisation des Ig dans notre pays.

Pour certaines maladies spécifiques, il existe cependant des **registres nationaux** (p.ex. le registre belge des maladies neuromusculaires) **ou européens** (p.ex. le registre ESID pour les immunodéficiences primaires). Ces registres ne sont pas toujours axés sur les traitements et nécessiteraient donc des saisies de données supplémentaires pour pouvoir être exploités en lien avec l'utilisation des Ig.

Bien que cela ne fasse pas partie des questions de cette recherche, nous avons profité de cette étude pour questionner quelques stakeholders sur les **possibilités de mettre en place un enregistrement plus systématisé de l'utilisation des Ig en Belgique**. Par ailleurs, l'enquête en ligne envoyée aux pharmaciens hospitaliers comportait quelques questions sur la manière dont les indications sont enregistrées dans leur hôpital (ces questions peuvent être consultées dans l'annexe 8 du rapport scientifique). Quarante hôpitaux (38%) y ont répondu.

- Dans 14 des 40 pharmacies hospitalières ayant répondu à l'enquête, seules les versions papier des formulaires de demande de remboursement sont disponibles à la pharmacie de l'hôpital. Mais pour la majorité des répondants (26/40), ces données sont disponibles dans le logiciel de la pharmacie (souvent aussi par saisie manuelle par le pharmacien et parfois il directement capturables lors de la prescription électronique).
- Les paragraphes relatifs au remboursement incluent globalement plusieurs indications (p.ex. 6790100 inclut PID, SID, Kawasaki, PIT, Guillain Barré) et par conséquent, le détail de l'indication n'est pas enregistré. Or, dans la grande majorité des cas, seul le paragraphe relatif au remboursement est complété, de sorte que les détails sur l'indication exacte font généralement défaut. Dans trois pharmacies hospitalières seulement, les indications ont été systématiquement enregistrées dans le logiciel de la pharmacie.

[i] Par exemple le §6790100 est consacré aux IVIg dans les indications PID, SID +SID après transplantation de cellules souches, maladie de Kawasaki, syndrome de Guillain Barré et PIT. Le §3410000 porte pour sa part sur les SCIg pour les PID et les SID.

- La numérisation des processus en milieu hospitalier est vue comme une priorité, et pour cela, l'interopérabilité entre les dossiers médicaux informatisés, les logiciels des pharmacies hospitalières et ceux des mutualités est une condition essentielle.

De façon plus générale, les pharmaciens interrogés dans le cadre de cette étude sont d'avis que la vague de numérisation actuelle et les applications développées dans ce contexte devraient être suffisantes pour capter les données souhaitées (sans devoir créer de nouveaux registres).

En particulier, deux projets actuellement en développement dans le cadre de la **plateforme eHealth** pourraient potentiellement faciliter l'enregistrement des indications : CIVARS (*Chapter IV Information Consultation System*) et TARDIS (*Tool for Administrative Reimbursment Drugs Information Sharing*).

- **CIVARS** est une application d'échange de données administratives relatives aux médicaments à remboursement conditionnel (chapitre IV et chapitre VIII). Les médecins peuvent l'utiliser pour demander le remboursement d'un médicament et envoyer une demande au médecin-conseil de la mutualité qui, à son tour, peut transmettre l'autorisation ou le refus par la même voie. Actuellement, les pharmaciens peuvent le consulter pour vérifier si la demande est acceptée ; à un stade ultérieur, ils pourront enregistrer la prescription en ligne.
- **TARDIS** est une application permettant de saisir des données administratives et cliniques de patients dans le cadre de certaines pathologies, tout en demandant le remboursement d'un traitement spécifique (elle ne fonctionne actuellement que pour les anti-TNF utilisés contre la polyarthrite rhumatoïde).

En ce qui concerne la **délivrance d'Ig non remboursées**, il n'y a actuellement aucun enregistrement des indications, même si ces informations sont généralement disponibles dans le dossier médical du patient. Les pharmaciens ont convenu que l'enregistrement de ces indications serait intéressant à titre informatif, mais que cela devrait pouvoir se faire de manière anonyme étant donné qu'il s'agit souvent d'indications *off-label*.

L'analyse des différentes options ainsi que l'étude des étapes nécessaires à leur implémentation (juridiques, techniques et de protection des données) sortent du cadre de ce rapport.

7. CONCLUSIONS

La consommation d'immunoglobulines (Ig) augmente au fil du temps en Belgique comme dans les autres pays. Les dépenses publiques liées à leur remboursement ont quasi doublé entre 2010 (50 millions d'euros) et 2018 (90 millions d'euros). Cette hausse reflète une augmentation à la fois du nombre de patients et du volume annuel d'Ig délivré par patient.

Notre analyse montre également un glissement net, d'année en année, des administrations d'Ig du milieu hospitalier vers le domicile. Dans ce dernier cas, il s'agit uniquement de formes à administration sous-cutanée (SCIg). L'utilisation des SCIg croît à un rythme plus élevé que celle des IVIg, mais elles continuent à ne représenter qu'une faible proportion (environ 13 % en 2018) de la consommation globale d'Ig. Les IVIg sont quant à elles exclusivement administrées en milieu hospitalier, principalement en hospitalisation de jour (>70% des Ig administrées en milieu hospitalier). On observe de larges variations entre hôpitaux dans l'utilisation des Ig ; les hôpitaux universitaires consomment une part substantielle du volume global, mais ils accueillent également une grande partie des patients (affections rares).

Cinq indications principales représentent ensemble 83% des patients traités par Ig dans les hôpitaux belges : les PID (≈40%), les SID (≈19%), les PIT (10%), les CIDP (9%) et les syndromes de Guillain-Barré (6%). En termes de volume, les 8 indications remboursées représentent plus de 90 % de l'utilisation des Ig dans les hôpitaux, principalement les PID (≈ 38 %) et les CIDP (≈ 22 %).

Le risque de pénurie en immunoglobulines semble bien réel partout dans le monde, mais la Belgique est particulièrement vulnérable étant donné que la gamme de produits et le nombre de fournisseurs présents sur le marché intérieur sont en diminution. Le problème pourrait donc devenir aigu et il est urgent de prendre des mesures, et ce d'autant plus que nos estimations montrent que les volumes nécessaires resteront importants.

7.1. Quelles sont les tendances observées ?

À la hausse

- La transition des IVIg vers les SCIg pour les maladies chroniques s'inscrit dans la tendance globale des soins centrés sur le patient et des prises en charge les plus proches possibles du milieu de vie. Cette tendance explique probablement en grande partie l'augmentation de l'utilisation des SCIg en ambulatoire et elle va se poursuivre. De plus, la récente approbation du remboursement de l'indication CIDP pour l'Hizentra® (SCIg) va renforcer cette croissance, car il s'agit de patients qui nécessitent des doses importantes d'Ig. Ce glissement vers l'ambulatoire devrait avoir un impact budgétaire car le prix de vente des SCIg est légèrement plus élevé (2,75 euros par gramme) dans les officines de ville.
- En ce qui concerne les immunodéficiences secondaires (SID), il faut s'attendre à ce que la demande continue à augmenter car les traitements immunosuppresseurs pouvant induire une hypogammaglobulinémie secondaire sont de plus en plus utilisés (cancers, maladies auto-immunes). D'autres pays disposant d'un système de monitoring des indications confirment cette augmentation des SID.
- Ces pays mettent également en évidence une tendance à l'augmentation des cas de certaines maladies chroniques comme la CIDP et les myopathies inflammatoires, ainsi que de la myasthénie grave (ces deux dernières ne figurent pas parmi les indications remboursées en Belgique).
- Plusieurs essais cliniques évaluent actuellement l'effet des Ig sur diverses maladies (relativement rares). Si ces essais donnent des résultats positifs, cela pourrait également faire augmenter l'utilisation des Ig (et pourrait entraîner la nécessité d'envisager un remboursement pour ces indications).

- L'utilisation d'Ig semble augmenter chez les patients de plus de 60 ans, qui représentaient 45% des utilisateurs en 2010 et 51% en 2018. Cela reflète le vieillissement de la population, à son tour susceptible de faire augmenter la prévalence des maladies chroniques, avec des durées de traitement plus longues.

À la baisse

- Pour certaines indications, de nouveaux traitements s'avéreront peut-être efficaces pour remplacer les Ig, comme par exemple l'eltrombopag (Revolade®) pour le PIT. En Belgique, ce médicament fait l'objet d'un programme médical d'urgence de l'AFMPS depuis juin 2020 pour les patients souffrant d'un PIT réfractaire.[j]
- Les pénuries semblent se poursuivre à l'heure actuelle dans notre pays et ne devraient pas disparaître dans un avenir proche. La gamme d'Ig disponibles et le nombre de fournisseurs ont diminué, souvent parce que l'industrie se tourne préférentiellement vers des marchés plus vastes et plus rentables. Ces pénuries devraient limiter la croissance de la consommation d'Ig, mais on ne connaît pas l'impact qu'auront les mesures prises par les gouvernements, les entreprises, les hôpitaux et les prescripteurs pour y remédier.
- La pandémie de COVID-19 aura un impact considérable sur l'approvisionnement en plasma (en particulier au niveau international) et comme des essais cliniques utilisant le plasma de patients guéris sont actuellement en cours dans le monde entier, cela pourrait également faire grimper la demande. . L'utilisation des Ig polyvalentes comme option thérapeutique est également en cours d'évaluation (13 essais cliniques) mais il est peu probable qu'elles deviennent un traitement standard du COVID-19.

7.2. Comment mieux faire face à ces tendances à l'avenir ?

Les immunoglobulines sont des produits précieux et chers ; leur utilisation est parfois la seule réponse possible à une urgence vitale. Les risques de pénurie sont tels que l'on peut craindre de ne pas pouvoir traiter tous les patients dans un avenir relativement proche. Il est donc devenu crucial soit d'augmenter l'offre, soit de limiter la demande.

L'examen de stratégies visant à accroître l'offre sort du cadre de cette recherche, mais il est néanmoins utile de mentionner ici que la plupart des pays tentent de maintenir une gamme la plus large possible d'options de fabrication et d'approvisionnement, et évitent de se concentrer sur un seul produit Ig (un contrat unique). Par ailleurs, miser sur l'autosuffisance et l'indépendance vis-à-vis du marché international exigerait de renforcer la collecte de plasma au niveau national ou européen.

Ce rapport se focalise sur l'autre versant, à savoir limiter la demande, par exemple via une hiérarchisation des indications. Une telle démarche s'inscrit de toute évidence dans une réflexion éthique que chaque pays aborde à sa manière, et qui sort également du cadre de cette étude.

7.2.1. Limiter la demande

Partout dans le monde, les recommandations et critères de remboursement soulignent aujourd'hui à quel point chaque indication de traitement par Ig doit être soigneusement réfléchie (critères de gravité de la maladie, approbation/confirmation du diagnostic par des experts, etc.). Des stratégies sont mises en place pour tenter de limiter les volumes d'Ig consommés en cherchant pour chaque patient la dose la plus faible permettant d'obtenir le résultat clinique recherché. Le NHS England a ainsi mis en œuvre un projet visant à réduire la dose recommandée pour le PIT (de 2g/kg à 1g/kg), ce qui a permis de réduire considérablement la consommation d'Ig et entraîné près de 5 millions de livres sterling d'économies en 2018-2019.

j https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/recherche_developpement/usage_compassionnel_-_programmes_medicaux_109

Les guidelines internationaux soulignent également que les effets des traitements par Ig doivent être réévalués tous les 6 mois ou tous les ans afin de ne pas poursuivre inutilement l'utilisation de produits aussi précieux et coûteux. Cette précaution a déjà été intégrée dans les critères de remboursement belges (voir table 2 et rapport KCE 327).

Notre analyse par indication montre cependant que les quantités annuelles moyennes d'Ig par patient sont en augmentation en Belgique, surtout pour les IVIg (doses et fréquences d'administration plus élevées). Il n'est pas possible de déterminer dans quelle mesure ces augmentations sont le reflet de changements dans les caractéristiques des patients traités (âge, poids…) ou d'une évolution dans les stratégies de dosage. La même tendance a été observée dans d'autres pays disposant de données plus détaillées, comme l'Angleterre.

À côté de ces stratégies visant à limiter autant que possible les volumes d'Ig utilisés, certains pays ont mis en œuvre un système de hiérarchisation des indications. En France, une liste appelée « *Hiérarchisation des indications des immunoglobulines humaines en situation de forte tension d'approvisionnement* », régulièrement remise à jour, classe les indications selon l'ordre suivant : prioritaires, réservées aux situations d'urgence vitale ou pour lesquelles il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques, non prioritaires et inacceptables ou injustifiées en l'absence de nouvelles preuves. Cette liste comprend aussi bien des indications autorisées que des indications *off-label,* ce qui veut dire que, en cas de pénurie, certaines indications *off-label* qui sont des urgences vitales peuvent avoir la priorité sur certaines indications autorisées.

La législation belge prévoit déjà d'établir une telle liste de priorités[k]. Mais actuellement, le remboursement des indications *off-label* se fait essentiellement via des procédures d'exception comme le *Fonds Spécial de Solidarité* ou les programmes *Unmet Medical Need* de l'INAMI. Inclure des indications off-label dans une même liste que des indications autorisées – voire donner à certaines d'entre elles une priorité – serait un changement de cap difficile à envisager dans notre pays. C'est cependant un pas qu'il est nécessaire de franchir si nous ne voulons pas passer à côté de besoins non satisfaits. Cela pourrait se faire en développant un outil d'aide à la décision sur le principe des *Unmet Medical Needs*, comme recommandé dans le rapport KCE 327.

7.2.2 Mieux cerner les utilisations non remboursées et off-label

Il est important de rappeler ici que toutes nos analyses ne portent que sur la partie remboursée de la consommation d'Ig en Belgique. Le volume global des utilisations non remboursées, et donc de l'usage *off-label,* reste inconnu à ce jour. Nous avons fait appel à certaines méthodes d'estimation indirectes, mais nos résultats comportent trop d'incertitudes pour être entièrement fiables. Nous ne disposons donc pas encore d'une vision globale des éventuels besoins médicaux non satisfaits en Belgique.

Nos données semblent indiquer que les utilisations non remboursées se situent entre 1% (en hospitalier) et 6 à 8% au total, en fonction des sources de données utilisées. Une analyse plus fine distinguant IVIg et SCIg d'une part, secteurs hospitalier et ambulatoire d'autre part, nous a permis de constater des écarts importants (surtout pour les SCIg) entre les chiffres de ventes fournis par les firmes actives sur le marché belge et les volumes d'Ig remboursés saisies dans la base de données de l'INAMI. Il est difficile de déterminer si ces différences reflètent une utilisation non remboursée (indications *off-label*, patients non couverts par l'assurance maladie belge), un stockage excessif ou un marché parallèle (ce dernier uniquement possible dans le secteur ambulatoire, via les grossistes).

Les demandes de remboursement adressées au Fonds spécial de solidarité n'ont pas augmenté au cours des trois dernières années. Il n'a toutefois pas été possible d'obtenir les volumes exacts d'Ig financés par cette source.

---

[k] Article 20/1 dans la loi 5 JUILLET 1994. - Loi relative au sang et aux dérivés du sang d'origine humaine : Le Roi est habilité à prendre toutes les mesures en vue de l'exécution du présent article. A cet effet, il détermine notamment les conditions et les modalités concernant 1° la hiérarchie des indications pour lesquelles les dérivés plasmatiques stables sont prescrits en cas de pénurie de dérivés plasmatiques stables sur le marché afin de répondre à la demande des hôpitaux (ci-après : "dysfonctionnement du marché").

Par ailleurs, pour une certaine proportion de patients dont les Ig sont remboursées en milieu hospitalier, le code de diagnostic ICD ne correspond à aucune indication officiellement remboursée (c'est-à-dire un code correspondant aux 8 indications remboursées). Cette proportion varie d'une année à l'autre entre 12 et 16 % environ. Il n'a pas été possible de déterminer si ces chiffres reflètent des erreurs ou des lacunes dans l'encodage des données ou s'ils sont révélateurs d'indications pour lesquelles il existe un besoin médical non satisfait en Belgique.

L'utilisation des Ig fait l'objet de monitorings divers (INAMI, AFMPS, SPF Santé publique), mais les informations actuellement saisies via leurs systèmes respectifs restent partielles. Comme nous l'avions déjà recommandé dans la première partie de cette recherche, un **enregistrement centralisé** des différentes données relatives à l'utilisation des Ig serait utile afin de permettre une vision plus globale de la consommation dans notre pays.

7.2.2. Être plus transparents et plus proactifs dans la gestion des stocks

Avoir une vision globale et transparente des stocks d'Ig disponibles permettrait de mieux anticiper les éventuels problèmes d'approvisionnement, que ce soit au niveau du pays (en cas de véritable pénurie nationale pour laquelle la firme est en rupture de stock, qui doit alors être signalée sur le site web *FarmaStatus* de l'AFMPS) ou au niveau local (en cas de rupture au niveau d'un hôpital qui dépasse son quota). L'exemple de la France peut être inspirant à ce sujet. Depuis 2008, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) publie tous les mois sur son site web la « Couverture prévisionnelle des besoins en Médicaments Dérivés du Sang au niveau national » sur la base des données de ventes et de consommation. Un code couleur indique s'il existe un risque de pénurie dans les 15 jours, dans les 30 jours ou si aucune menace réelle n'est prévue pour le mois suivant. Ce système est le résultat d'une collaboration entre les autorités publiques et l'industrie pharmaceutique. Un système similaire pourrait être envisagé pour la Belgique.

Disposer d'une vision globale et transparente des stocks disponibles permettrait également de répondre à un problème que nous avons identifié sur le terrain, à savoir que les quotas qui régissent les appels d'offres commerciaux des hôpitaux sont basés sur les données de l'année précédente. Les pharmaciens interrogés estiment que ce système ne leur permet pas de réagir rapidement et efficacement aux fluctuations du marché. Il serait sans doute souhaitable qu'ils disposent de méthodes plus réactives et détaillées pour la prévision de leurs besoins, ce qui nécessiterait, à nouveau, un enregistrement rapide des données spécifiques aux indications (idéalement couplé à un enregistrement des volumes utilisés, de façon à pouvoir quantifier plus précisément les besoins par indication). En cas de pénurie généralisée, il serait alors envisageable de prévoir une base légale permettant une distribution centralisée contrôlée des Ig. Mais la manière dont cela devrait être mis en œuvre, en particulier les clés de répartition pour les hôpitaux (et si nécessaire vers les soins ambulatoires), n'est pas si simple. La transparence sur les stocks disponibles dans les hôpitaux pourrait aider, mais la définition du besoin (par hôpital) sans données spécifiques par indication reste difficile.

À signaler également que, si les SCIg ont jusqu'à présent été moins touchées par les pénuries, la hausse déjà décrite du recours à cette voie d'administration les expose également à des risques à l'avenir (la pandémie de COVID-19 a accéléré ce processus car l'administration à domicile est recommandée plutôt que les admissions à l'hôpital). Récemment, la firme Octapharma a appelé les médecins belges et français à arrêter temporairement l'initiation de nouveaux traitements avec son produit Gammanorm® (SCIg) afin d'économiser les stocks actuels. Il est donc également nécessaire de mettre en place des mécanismes permettant d'obtenir une vision transparente de l'utilisation des SCIg dans le secteur ambulatoire.

RECOMMANDATIONS PARTIE 1[I]

La première partie de ce projet sur les immunoglobulines (Ig) visait à identifier et à évaluer les données probantes cliniques et économiques disponibles pour un certain nombre d'indications.

Les recommandations formulées sur la base de cette première partie (Rapport KCE 327) étaient les suivantes :

À l'INAMI :

1. L'utilisation des Ig dans les huit groupes d'indications actuellement remboursées en Belgique est soit étayée par les preuves limitées disponibles, soit bien établie (mais sur la base de données observationnelles), auquel cas il est considéré comme contraire à l'éthique de ne pas les prescrire. Par conséquent, **nous recommandons de continuer à accorder ce remboursement**.
2. Toutefois, pour certaines indications, les **données probantes** restent **très rares** pour certains sous-groupes spécifiques (p.ex. après greffe de cellules souches hématopoïétiques pour immunodéficience secondaire iatrogène ou en cas de résistance au traitement chez des patients atteints de maladie de Kawasaki) ; dans ces cas, **un suivi attentif de la littérature et une remise en question régulière du remboursement sont conseillés**.
3. Plusieurs **indications actuellement non remboursées en Belgique**, font l'objet d'un remboursement dans d'autres pays. Pour certaines d'entre elles, il existe des données probantes limitées, tandis que d'autres sont des maladies très rares. La possibilité d'ouvrir le remboursement **pourrait être considérée** pour certaines de ces indications. Il serait souhaitable de développer à cet effet **un outil d'aide à la décision**. Cet outil consisterait en une liste de possibles indications, élaborée sur le principe des *Unmet Medical Needs*. Les critères habituellement utilisés dans cette procédure, détaillant le niveau de **besoins**, devraient idéalement être complétés par des d'autres données probantes sur **l'efficacité,** le **dosage et la durée** de traitement, et le niveau **de consommation**.

   Il faut également considérer :

   - Que pour les **affections** qui sont relativement **fréquentes** (p.ex. transplantation d'organes solides), il est souhaitable **d'encourager la tenue d'essais cliniques** afin de renforcer les données probantes existantes concernant l'efficacité des Ig.

[I] Le KCE reste seul responsable des recommandations. Les recommandations de la Partie 1 ont déjà été publiées dans le rapport KCE 327

- Que pour les **affections très rares**, il peut être considéré comme non-éthique de refuser le traitement par Ig, mais alors il faudrait exiger un enrôlement des patients dans un registre clinique.

4. Alternativement, pour les indications qui correspondent à ses critères d'intervention (p. ex. affection rare portant atteinte aux fonctions vitales)[m], **continuer à faire appel au Fonds Spécial de Solidarité** peut également être une option, en faisant encore mieux connaître son existence auprès des patients et des médecins.

À la Ministre fédérale de la santé publique et des Affaires sociales, au Service public fédéral Santé publique, à l'INAMI, à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé et à Sciensano :

5. Dans le contexte actuel d'approvisionnement limité, en anticipation de pénuries potentielles à l'avenir et dans le but de renforcer le travail qui serait réalisé par l'INAMI afin de déterminer la **consommation d'Ig**, il est recommandé de **rendre obligatoire l'enregistrement de données spécifiques**, y compris les détails sur les dosages et la durée totale des traitements :
   - Pour les indications actuellement remboursées, certaines de ces données sont déjà disponibles via le formulaire actuel de demande de remboursement.
   - Pour les utilisations non remboursées, ces données devraient être capturées afin de permettre d'avoir une vision d'ensemble de la consommation d'Ig et d'évaluer les coûts et l'impact sur les stocks disponibles d'un éventuel remboursement de (une partie de) ces indications à l'avenir.
   - L'enregistrement de ces données devrait être centralisé sur une plateforme d'enregistrement facilement accessible (healthdata.be) afin de permettre un monitoring, d'autoriser des remises à jour régulières et de faciliter une meilleure compréhension des tendances émergentes dans l'utilisation des Ig, tout en permettant une réaction rapide en cas de risque de pénurie.
   - Ces données constitueraient un complément utile lors de l'établissement et de l'interprétation de la liste des indications potentiellement remboursables par l'INAMI. Cette liste pourrait également servir aux autorités et aux cliniciens (notamment durant les pénuries), et donnerait

[m] Plus d'info : https://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/fonds-solidarite/Pages/default.aspx#Quels_critères_votre_prestation_médicale_doit-elle_remplir

une plus grande visibilité aux indications pour lesquelles les Ig semblent apporter un bénéfice, tout en soulignant celles pour lesquelles la valeur clinique est moins bien établie.

À la communauté scientifique :

6. Le **développement de données probantes** sur les **posologies** minimales efficaces et les **durées** idéales de traitement, ainsi que sur l'**efficacité** pour les indications pour lesquelles des manques de données probantes ont été identifiés, devrait être encouragé.

Aux cliniciens :

En prévision des pénuries potentielles à venir et de la hausse des coûts des immunoglobulines :

7. **Continuer/renforcer les évaluations régulières de l'efficacité du traitement** chez tous les patients et envisager de le stopper dès que l'on ne constate plus d'effet.
8. **Envisager de diminuer les doses** (en recherchant la dose minimale efficace pour chaque patient) car des données récentes indiquent que des doses plus faibles sont aussi efficaces que des doses plus élevées (p. ex. dans la polyneuropathie démyélinisante chronique, le purpura thrombocytopénique, la myasthénie grave, la thrombocytopénie foeto-neonatale). Ceci fait aussi l'objet d'études encore en cours.

Aux hôpitaux, cliniciens et pharmaciens d'hôpitaux :

9. Par analogie avec la recommandation du groupe de travail de l'AFMPS mis en place dans le cadre de la disponibilité limitée des Ig intraveineuses, éviter de constituer de stocks inutiles.

À la Ministre fédérale de la santé publique et des Affaires sociales, au Service public fédéral Santé publique et à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé :

10. Seuls 2 produits sont actuellement disponibles pour usage sous-cutané sur le marché belge. Leur utilisation est en augmentation et notre étude a identifié un nombre important d'études portant sur cette voie d'administration. Il serait donc nécessaire **d'envisager d'inclure ces produits dans les futurs appels d'offres.**

RECOMMANDATIONS PARTIE 2n

La seconde partie de cette recherche sur les immunoglobulines vise à décrire leur utilisation en Belgique et à informer sur les tendances émergentes.

Nous avions déjà souligné dans la première partie de cette recherche (Rapport KCE 327), la nécessité de mettre en place un monitoring de l'utilisation d'un produit aussi précieux et coûteux que les immunoglobulines. Cette nécessité a été confirmée par les recherches rapportées dans cette seconde partie. Dans le contexte actuel d'offre limitée et de pénuries fréquentes (quelles que soient leurs causes) et qui risquent encore de se multiplier dans un avenir proche, il est indispensable d'améliorer la transparence sur les indications pour lesquelles les Ig sont utilisées et celles où elles présentent un intérêt pour les patients. Pour cela, il est nécessaire de mettre en place 1/ un suivi étroit des stocks d'Ig disponibles, 2/ un enregistrement centralisé des données sur leur utilisation et 3/ l'outil d'aide à la décision (liste des indications prioritaires) élaboré sur le principe d'*Unmet Medical Need* mentionné dans notre premier rapport. Ces trois éléments devraient permettre à notre pays de réagir rapidement et efficacement aux fluctuations du marché.

Les recommandations formulées sur la base de cette seconde partie sont les suivantes :

À l'AFMPS, à l'INAMI et au SPF Santé publique

1. Le contrôle (limité) de l'utilisation des Ig est actuellement réparti entre plusieurs acteurs nationaux (AFMPS, SPF, INAMI), et leur collaboration se décide au cas par cas. Afin de permettre des réponses proactives et rapides, cette collaboration doit être structurée de manière à offrir une vision d'ensemble de la situation (sans se limiter aux Ig remboursées, à un milieu spécifique ou aux Ig provenant du plasma domestique). La publication régulière de données statistiques pourrait également être envisagée (comme p.ex. les rapports annuels en Angleterre, en Australie et en cours de préparation en France).

Au Ministre de la Santé, à l'AFMPS, au SPF santé publique, à l'industrie, aux grossistes et aux hôpitaux

Concernant le suivi des **stocks d'Ig**

2. Mettre en place **un système** offrant une vision **globale** des stocks de produits disponibles (ou réservés), **avec des alertes** (idéalement automatiques) **anticipant les éventuelles pénuries**. Une réflexion est en cours à l'AFMPS sur la mise en place d'un tel outil pour les médicaments essentiels/critiques.

- Mettre en place un **suivi du stock des firmes pharmaceutiques et des grossistes**. Une collaboration pourrait être envisagée entre les autorités de santé, l'industrie et les grossistes dans le cadre du nouveau pacte entre le gouvernement et l'industrie pharmaceutique (voir Note de Politique Générale) afin de créer un système performant de suivi des stocks pour tous les produits sensibles à des pénuries. Pour les Ig en particulier, ce suivi devrait porter à la fois sur le stock de plasma domestique (appel d'offres national) et sur celui résultant des appels d'offres commerciaux.
- Établir un inventaire national des **stocks d'Ig de tous les hôpitaux** et le maintenir à jour en permanence afin d'accroître la transparence.

Au Ministre de la Santé, à l'INAMI, aux mutualités/médecins-conseils et à l'AFMPS

Concernant le monitoring de **l'utilisation des Ig**

3. Mettre en place un **monitoring** de l'utilisation **des Ig par indication**, couvrant idéalement les indications remboursées et non remboursées, et tenant compte des aspects juridiques, techniques et de protection des données, afin de parvenir à une vision globale de l'utilisation des Ig en Belgique, d'identifier les tendances émergentes et de permettre une **prévision efficace des besoins**.

   Toutefois, étant donné le temps et les ressources nécessaires pour mettre en place un système d'enregistrement centralisé performant (comme recommandé dans le Rapport KCE 327), des **approches temporaires** pourraient être envisagées dans l'intervalle pour capturer des données supplémentaires pertinentes pouvant éclairer les décisions de priorisation :

   - Pour les **utilisations remboursées,** adapter la loi sur l'Assurance Maladie-Invalidité (subdivision des paragraphes §6790100 et §3410000 afin de permettre l'enregistrement spécifique de toutes les indications) et rendre obligatoire l'enregistrement des indications dans tous les paragraphes relatifs au remboursement. Les outils actuels d'eSanté en cours de développement (p.ex. CIVARS, TARDIS) pourraient être explorés à cette intention.
   - En l'absence de données sur les **utilisations non remboursées** et compte tenu des difficultés à en obtenir une vision claire à court terme, il devrait être possible d'en obtenir une approximation en comparant les données de ventes d'Ig en Belgique et les données de remboursement des utilisations autorisées. Afin de pouvoir effectuer cette analyse, le

[n] Le KCE reste seul responsable des recommandations.

monitoring actuel des données de ventes par l'AFMPS devrait être étendu à l'ensemble des Ig (IVIg et SCIg) sur le marché belge. La prudence serait toutefois de rigueur dans l'interprétation de ces données car les écarts constatés pourraient également être dus à d'autres facteurs (p.ex. un commerce parallèle).

- Une étape supplémentaire pourrait être d'intégrer les informations provenant du Fonds Spécial de Solidarité et des programmes *Unmet Medical Need* afin d'obtenir une vision plus complète des utilisations actuelles des Ig.

4. Les données relatives à l'utilisation des Ig dans les indications spécifiques devraient être partagées de façon régulière avec les différents stakeholders. Cela permettrait une identification plus efficace et plus précise des besoins, afin d'ajuster la production d'Ig par les firmes pharmaceutiques et leur utilisation.

Au Ministre de la santé, à l'AFMPS et à l'INAMI, le Conseil Supérieur de la Santé

5. Établir et communiquer des priorités en cas de pénurie

   - Établir une liste complète des indications pertinentes des Ig, selon les recommandations de la première partie de cette recherche (Rapport KCE 327). Cette liste devrait inclure les 8 indications remboursées et considérer des indications off-label. Dans un premier temps, cette liste devrait être établie avec l'aide d'experts cliniques belges, sur la base des données existantes et d'initiatives similaires récentes dans d'autres pays. À plus long terme, elle devra être adaptée de façon régulière, ce qui nécessitera des données plus détaillées spécifiques à chaque indication.
   - Cette liste devra être diffusée auprès des prescripteurs (p.ex. via des lettres d'information comme en France ou des guidelines comme au Royaume-Uni). Le but de cette diffusion serait de les encourager à limiter l'utilisation des Ig aux indications considérées comme hautement prioritaires pendant les périodes de pénurie et à recourir à des traitements alternatifs lorsqu'ils sont disponibles.
   - Un effort de communication similaire devrait être déployé pour encourager la prescription du dosage minimal efficace, en particulier pour les indications chroniques.

COLOPHON

Titre :	Immunoglobulines polyvalentes – partie 2 : Utilisation en Belgique – Synthèse
Auteurs :	Christophe De Meester (KCE), Jolyce Bourgeois (KCE), Stephan Devriese (KCE), Lorena San Miguel (KCE)
Coordinateur de projet :	Nathalie Swartenbroekx (KCE)
Rédaction de la synthèse :	Karin Rondia (KCE); Gudrun Briat (KCE)
Relecture :	Marie Dauvrin (KCE); Céline Ricour (KCE)
Experts externes :	Frédéric Baron (CHU Liège); Véronique Bissay (UZ Brussel); Jan De Bleecker (UZ Gent / AZ St. Lucas Hospital); Kristel Claeys (UZ Leuven); Joël Daems (INAMI/RIZIV); Els Devriese (CSL.Behring); Marc Dooms (University Hospitals Leuven/Flemish Society of Hospital Pharmacists); Laure Geslin (FAGG-AFMPS); Filomeen Haerynck (UZ Gent); Ann Janssens (UZ Leuven); Annemie Lesage (FOD Volksgezondheid – SPF Santé Publique); Philippe Lewalle (Instituts Jules Bordet); Isabelle Meyts (UZ Leuven); Jean-Marc Minon (CHR de la Citadelle); Thomas De Rijdt (UZ Leuven / ABPH BVZA); Matthias Wallaert (AZ Delta); Jutte van der Werff ten Bosch (UZ Brussel/ ZNA Paola kinderziekenhuis);
Validateurs externes :	Rob Coster (NHS Improvement, England); Jean-Christophe Goffard (Hôpital Erasme, Cliniques universitaires de Bruxelles); Michel Moutschen (CHU Liège)
Remerciements :	Tous les 40 pharmaciens hospitaliers qui ont participé à l'enquête en ligne. Marina van den Bosch-Vos (Ministerie van Gezondheid, Welvaart en Sport, Pays-Bas); Jo Cameron (National Blood Authority, Australia); Tjonglie Ching (Ministerie van Gezondheid, Welvaart en Sport, Pays-Bas); Irina Cleemput (KCE); Carl Devos (KCE); Martine Dewitte (RIZIV-INAMI); Kris Doggen (Sciensano); Anaïs Fauche (FAGG-AFMPS); Gaelle Guyader (ANSM, France); Jillian Harrison (KCE); Celine Pouppez (KCE); Eva Priem (Octapharma); Sabine Stordeur (KCE); Paul Van Rijn (Sanquin, the Netherlands); Karen Vermis (UZ Gent); Irm Vinck (KCE); Lieven Zwaenepoel (APB).
Intérêts déclarés :	Tous les experts et stakeholders consultés pour ce rapport ont été sélectionnés en raison de leur implication dans le domaine. A ce titre, il est possible que chacun d'eux présente, jusqu'à un certain point, un inévitable conflit d'intérêt. Appartenance à un groupe de stakeholders pour lequel les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Els Devriese (travaillant à CSL Behring), Eva Priem (travaillant à Octapharma) Participation à une étude scientifique ou expérimentale en qualité d'initiateur, de chercheur principal ('principal investigator') ou de chercheur : Jan De Bleecker (CSL Behring sponsored study on IVIg use in CIDP)

	Consultance ou emploi dans une société, association ou organisation à laquelle les résultats de ce rapport peuvent apporter des gains ou des pertes : Jan De Bleecker (CSL Behring, conseils consultatifs sur Ig traitement dans myasthenia gravis et myositis) Rémunération pour une communication, subside de formation, prise en charge de frais de voyage ou paiement pour participation à un symposium : Isabelle Meyts (Séminaire pour les pédiatres sur PID – sponsorisé par CSL Behring), Présidence ou fonction de responsable au sein d'une institution, d'une association, d'un département ou d'une autre entité pour lequel/laquelle les résultats de ce rapport pourraient avoir un impact : Jean-Marc Minon (Président); Kristel Claeys (Chaire pour les maladies neuromusculaires et neurodégénératives - CSL Behring)
Layout :	Ine Verhulst
Disclaimer :	• **Les experts externes ont été consultés sur une version (préliminaire) du rapport scientifique. Leurs remarques ont été discutées au cours des réunions. Ils ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et n'étaient pas nécessairement d'accord avec son contenu.** • **Une version (finale) a ensuite été soumise aux validateurs. La validation du rapport résulte d'un consensus ou d'un vote majoritaire entre les validateurs. Les validateurs ne sont pas co-auteurs du rapport scientifique et ils n'étaient pas nécessairement tous les trois d'accord avec son contenu.** • **Finalement, ce rapport a été approuvé à l'unanimité par le Conseil d'administration (voir http://kce.fgov.be/fr/content/le-conseil-dadministration-du-centre-dexpertise).** • **Le KCE reste seul responsable des erreurs ou omissions qui pourraient subsister de même que des recommandations faites aux autorités publiques.**
Date de publication :	23 décembre 2020
Domaine :	Health Technology Assessment (HTA)
MeSH :	Immunoglobulins, Intravenous, Infusions, Subcutaneous, Medicine/therapeutic use
Classification NLM :	QW 601
Langue :	Français
Format :	Adobe® PDF™ (A4)
Dépot légal :	D/2020/10.273/37
ISSN :	2466-6440

Copyright :

Les rapports KCE sont publiés sous Licence Creative Commons « by/nc/nd »
http://kce.fgov.be/fr/content/a-propos-du-copyright-des-publications-du-kce.



Comment citer ce rapport ?

De Meester C, Bourgeois J, Devriese S, San Miguel L. Immunoglobulines polyvalentes – partie 2 : Utilisation en Belgique – Synthèse. Health Technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2020. KCE Reports 336Bs. D/2020/10.273/37.

Ce document est disponible en téléchargement sur le site Web du Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé.