

## **POSITION OFFICIELLE D'IPOPI**

### **Accès aux immunoglobulines pour les patients atteints d'un Déficit Immunitaire Primitif**

Ce document résume la position d'IPOPI sur l'importance d'assurer aux patients atteints d'un Déficit Immunitaire Primitif (DIP) un accès approprié au traitement substitutif en immunoglobulines (Ig). Ce, dans le cadre d'une décision prise lors d'un échange entre le médecin et son patient. IPOPI est en effet préoccupée par le fait que plusieurs pays tendent à restreindre l'accès à l'Ig la plus appropriée pour chaque patient ou contraignent des patients à changer d'Ig.

Les Ig sont des médicaments vitaux pour les patients atteints de ces maladies chroniques permanentes que sont les DIP. Ce sont des médicaments biologiques dérivés du plasma humain. Elles constituent le traitement le plus important pour une majorité de DIP, car elles améliorent la protection des patients contre les infections et réduisent les expressions d'auto-immunité. Les Ig sont utilisées pour traiter différents DIP, comme par exemple le déficit immunitaire commun variable (DICV), l'agammaglobulinémie liée à l'X (maladie de Bruton), le syndrome hyper-IgM, le syndrome de Wiskott-Aldrich, le déficit immunitaire combiné sévère (DICS) .... Les Ig sont un traitement vital, à vie qui doit être administré régulièrement. Il n'existe aucun traitement alternatif aux Ig pour la plupart des DIP.

Les Ig ne sont pas des médicaments génériques. Chaque préparation d'Ig est un médicament biologique unique, et en tant que tel, les Ig ne sont pas interchangeables. Contrairement aux médicaments chimiques, les médicaments biologiques sont composés de principes actifs obtenus à partir d'une source biologique (plasma humain dans le cas des Ig). Les principes actifs sont isolés en recourant à des processus complexes qui auront un impact sur les propriétés du produit fini. Il est bien établi que les différences dans les procédés utilisés pour fabriquer les Ig ont une incidence sur leur tolérance, le risque d'effets indésirables, le débit de perfusion, leur efficacité potentielle. Des facteurs tels que le volume, la nature et la concentration des excipients utilisés dans la préparation, la concentration en protéines, l'osmolarité, le pH et la formulation (liquide ou lyophilisée) affecte la tolérance du patient à une Ig donnée<sup>i</sup>.

Ces variations affectent le produit fini et les Ig peuvent causer des réactions anaphylactiques chez certains patients. C'est pourquoi seule une approche personnelle permet de répondre à des besoins spécifiques. Il existe plusieurs publications soulignant le fait que les Ig ne sont pas interchangeables et que les patients ont des réactions indésirables lorsqu'ils changent d'immunoglobuline<sup>ii, iii, iv, v, vi, vii</sup>. En outre, le mode d'administration peut également avoir un impact sur la façon dont un patient tolère une Ig. Certains patients peuvent tolérer une Ig intraveineuse, mais pas une Ig sous-cutanée ou le contraire<sup>viii</sup>. Les appels à la personnalisation du traitement des patients atteints de PID soulignent l'importance du point de vue du patient dans la décision de choix de l'Ig la plus appropriée<sup>ix</sup>.

Il convient également de noter qu'une Ig mal tolérée affecte non seulement la santé du patient, mais entraîne également des coûts inutiles. En effet, les patients nécessitent alors probablement des prises en charge supplémentaires (tels que des antihistaminiques, un traitement prolongé, des visites à l'hôpital, etc.), d'où l'importance de leur assurer le traitement le plus adapté à leur situation individuelle et à leur profil de tolérance. Cela garantit également aux patients une meilleure qualité de vie, moins d'épisodes infectieux et moins de médicaments supplémentaires.

Fait important, l'Organisation Mondiale de la Santé a reconnu que les patients atteints de DIP doivent avoir continuellement accès au traitement le mieux adapté à leurs besoins et a inclus les immunoglobulines dans la liste des médicaments essentiels pour adultes<sup>xi</sup> et en usage pédiatrique<sup>xii</sup>. En outre, lors d'une récente réunion du Wildbad Kreuth III organisée par la direction européenne de la qualité du médicament et des soins de santé du Conseil de l'Europe, les experts nommés par les 36 Etats membres, ainsi que des représentants de pays observateurs et d'organismes régulateurs (comme l'EMA et la FDA) se sont mis d'accord sur une déclaration de consensus reconnaissant, entre autres, que "les produits Ig diffèrent les uns des autres<sup>xiii</sup>". Il a également été reconnu que "l'efficacité et les effets indésirables [...] peuvent différer de produit à produit, et même d'un lot à l'autre (affection

thromboemboliques, hémolyse, ...) <sup>xiv</sup>. Ces effets indésirables ont été développés dans la littérature médicale et englobent, entre autres : les réactions anaphylactiques, thromboses, méningites aseptiques, accidents vasculaires cérébraux, crises épileptiques, pertes de connaissance et syndromes de détresse respiratoire aiguë <sup>xv</sup>.

IPOPI recommande fortement que les mesures nécessaires soient prises au niveau de chaque pays pour garantir aux patients atteints de DIP un accès continu et équitable à l'Ig qui leur convient le mieux. Les hôpitaux, les pharmaciens et les organismes de santé doivent proposer la gamme la plus large possible d'Ig sûres et efficaces, tant par voie intraveineuse que sous-cutanée, y compris le choix du dosage et de la concentration. Le choix de l'Ig pour les patients atteints de DIP, notamment celle qui convient le mieux à un patient individuel, doit toujours être réalisé dans une prise de décision partagée médecin-patient et non être dictée par des considérations financières. Les médecins prescripteurs et autres professionnels de la santé devraient toujours avoir la possibilité de choisir l'Ig qu'ils jugent la plus appropriée pour leurs patients.

<sup>i</sup> Kerr et al. Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe. Dec 2014. *Frontiers in Immunology*. Doi: 10.3389/fimmu.2014.00629.

<sup>ii</sup> American Academy of Allergy Asthma and Immunology Eight guiding principles for the safe, effective and appropriate use of IVIG for PI. Available at: <https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20Resources/IVIGguiding-principles.pdf> Accessed February 1, 2018

<sup>iii</sup> & XV Orange J, Hossny E, Weiler C, Ballou M, Berger M, Bonilla F, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer B, Nelson R, Patel D, Secord E, Sorenson R, Wasserman R, & Cunningham-Rundles R. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the primary immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 525-553.

<sup>iv</sup> Feldmeyer L, Benden C, Haile S, Boehler A, Speich R, French L & Hofmauer G. Not all intravenous immunoglobulin preparations are equally well tolerated. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 494-497.

<sup>v</sup> Dashti-Khavidak S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, Moazzami K, Cheraghi T, Mahdavi S, Saghafi S, Heydari G, Abdollahzade A, & Rezaei N. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; A 13 year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J investing Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 139- 145.

<sup>vi</sup> Amertunga R, Sinclair J & Kolbe J. Increased risk of adverse events when changing intravenous immunoglobulin preparations. *Clin Exp Immunol* 2004; 136: 111-113

<sup>vii</sup> Bonilla FA. IgG replacement therapy, no size fits all. *J Clin Immunol*. 2011;139:107–109.

<sup>viii</sup> Espanol T, Prevot J, Drabwell J, Sondhi S & Olding L. Improving current immunoglobulin therapy for patients with primary immunodeficiency: quality of life and views on treatment, Patient Preference and Adherence 2014;8 621–629

<sup>ix</sup> Bonilla FA. IgG replacement therapy, no size fits all. *J Clin Immunol*. 2011;139:107–109.

<sup>x</sup> Orange JS et al. Clinical update in immunoglobulin therapy for primary immunodeficiency diseases. *Clinical Focus on Primary Immunodeficiencies*. 2011;14:1–9. Available from: <http://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Clinical-Update-in-Immunoglobulin-Therapy-for-Primary-Immunodeficiency-Diseases.pdf> Accessed February 1, 2018

<sup>xi</sup> World Health Organisation. WHO Model List of Essential Medicines. 19h list (April 2015), final Disponible en: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)

<sup>xii</sup> World Health Organisation. WHO Model List of Essential Medicines for Children. 5th list (April 2015), Disponible en: [http://www.who.int/selection\\_medicines/committees/expert/20/EMLc\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)

<sup>xiii</sup> European consensus proposal for immunoglobulin therapies. *Eur J. Immunol*. 2014. 44 :2007-2234 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.201444700/epdf>

<sup>xiv</sup> Ibid.