

La question de l'accès aux immunoglobulines pour les patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP)



Martine Pergent
Présidente d'IPOPI



Les patients atteints de déficit immunitaire primitif (DIP) sont nombreux à recevoir un traitement substitutif en immunoglobulines (Ig). Ce traitement est vital, il est d'ailleurs inscrit dans la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé, tant pour les enfants¹ que pour les adultes². De plus, il est nécessaire tout au long de la vie et il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Grâce aux Ig, de nombreux patients atteints de déficit immunitaire primitif pourraient vivre une vie quasi normale : à condition d'y accéder ... Où en sommes-nous ?

Quand un patient est diagnostiqué précocement³, et qu'il n'a donc peu

ou pas de séquelles liées à sa pathologie⁴, s'il est traité de façon continue avec l'immunoglobuline qui lui convient, et selon une prescription personnalisée, alors il vit une vie normale, comparable à tout autre membre de la collectivité nationale. Il peut étudier et travailler, avoir une vie sociale, fonder une famille, payer ses impôts, ...

Ce médicament est donc vital, essentiel, pourtant, seule une petite partie des patients dans le monde peut en bénéficier : soit par manque de diagnostic, soit par manque d'accès, soit encore parce qu'il n'est pas remboursé par le système de santé en place, qu'il soit public ou privé. Si les situations diffèrent grandement d'un pays à l'autre dans le monde, les aléas d'approvisionnement concernent

désormais peu ou prou tous les pays.

Mise en œuvre des principes de prise en charge des DIP : une enquête dans 66 pays.

IPOPI a établi à l'aide d'un panel d'experts internationaux des principes de prise en charge des DIP⁵. L'un de ces principes concerne la prise en charge et les options de traitement des patients atteints de DIP. Afin de suivre la mise en œuvre de ces principes, IPOPI a lancé une enquête auprès de ses associations nationales membres et auprès de centres hospitaliers universitaires avec lesquels l'ONG coopère. 66 pays ont ainsi communiqué des données, offrant une approche mondiale de la situation de prise en charge de ces patients.

Accès aux immunoglobulines : oui mais ...

A la question « est-ce que le traitement substitutif en immunoglobulines (Ig) est disponible dans votre pays pour les patients atteints

1 <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf?ua=1>

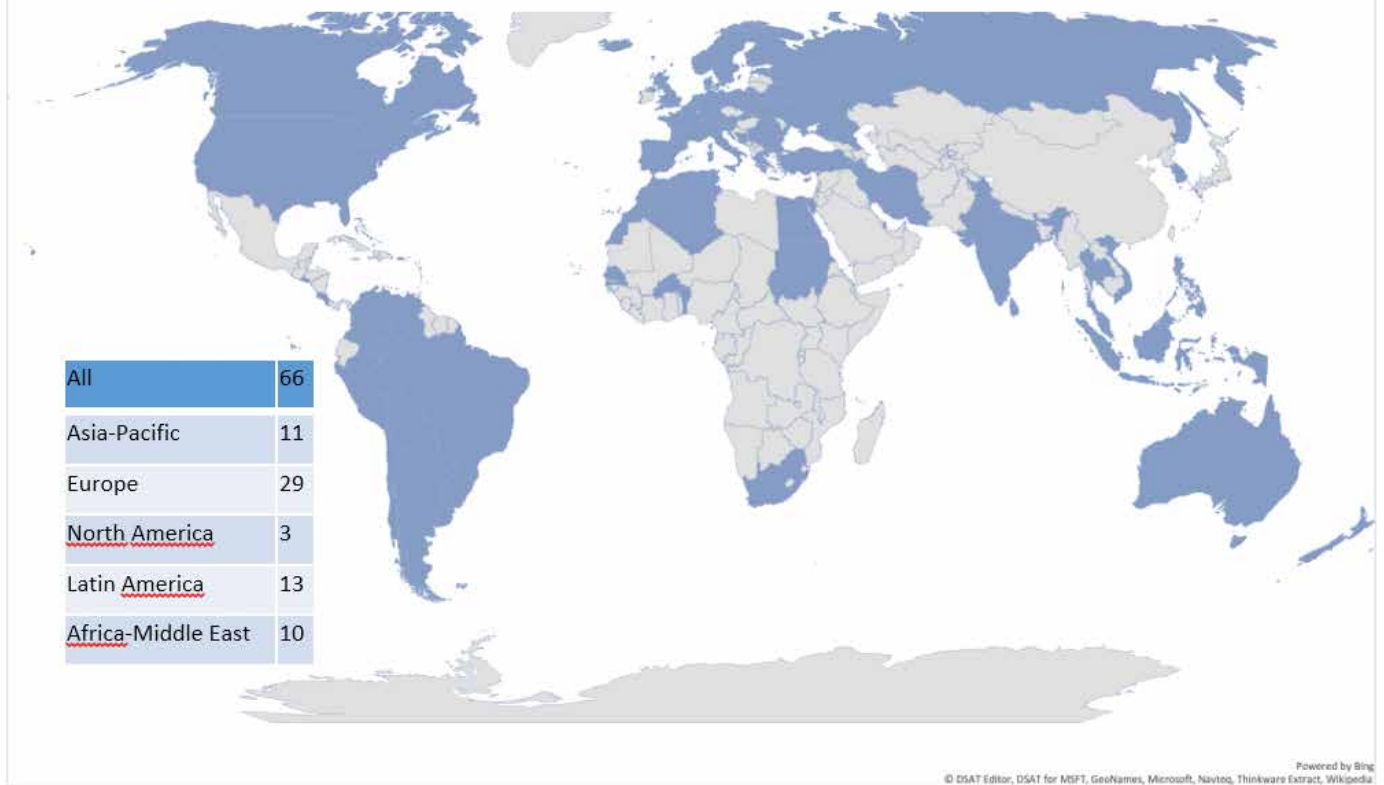
2 <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273826/EML-20-eng.pdf?ua=1>

3 "Prompt diagnosis and treatment can now lead to life-saving treatments (including replacement with stem cells and immunoglobulins) and result in marked improvements in the quality and length of life for persons with primary immune diseases" (Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Reports. Applying Public Health Strategies to Primary Immunodeficiency Diseases, January 16, 2004 / 53(RR01);1-29).

4 A long delay in diagnosis and a large number of infectious episodes can further negatively impact HQROL as well as lead to permanent functional impairments prior to initiation of treatment. A recent large-scale analysis of a cohort of 2212 patients with CVID found that each year of diagnostic delay and each year of increased age at diagnosis were associated with a 1.7 and 4.5 % increased risk of death, respectively (Jiang et al. Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency diseases. Allergy Asthma Clin Immunol (2015) 11 :27).

5 https://ipopi.org/wp-content/uploads/2017/09/IPOPI-Principles-of-Care-Implementation-Package_web.pdf

Enquête sur la mise en œuvre des principes de prise en charge des DIP : 66 répondants



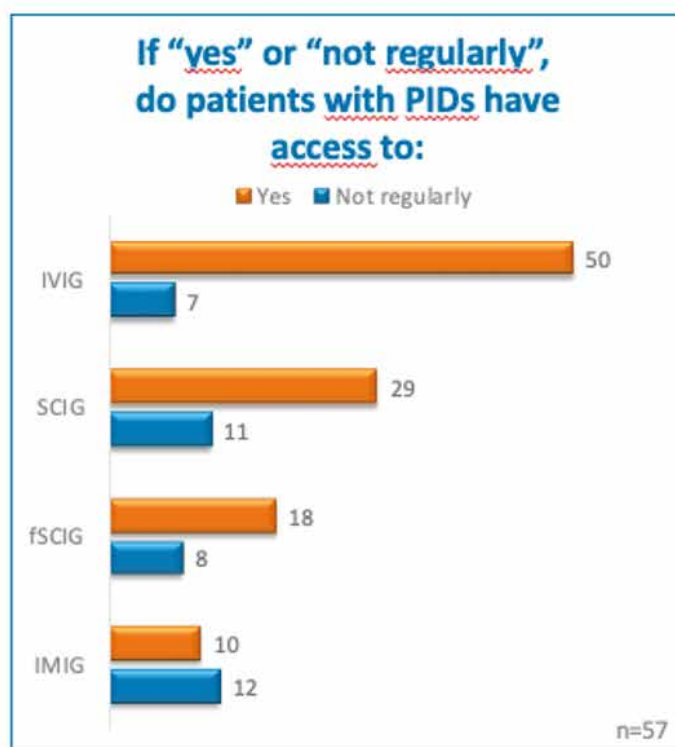
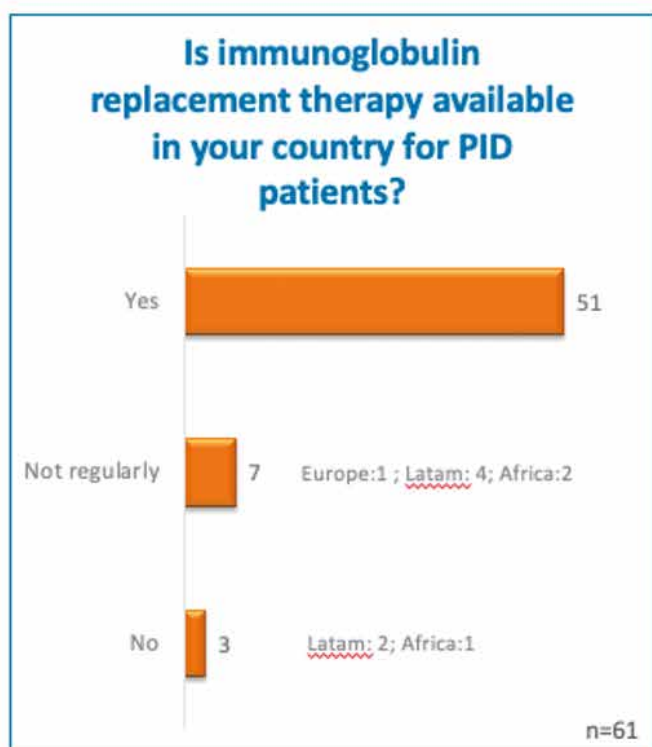
de DIP ? », une forte majorité des pays (51/61) déclarent avoir accès, 7 constatent que cet accès n'est pas régulier et 3 pays déclarent n'avoir aucun accès. Ces résultats sont à articuler avec l'observation terrain qui montre que les patients proches des grands centres universitaires ont plus facilement accès, quand les personnes qui vivent dans des régions plus reculées peuvent avoir un accès difficile, sinon nul. Les données proposées par MRB⁶ montrent par ailleurs que la consommation par pays ramenée au nombre d'habitants connaît de très fortes différences. Ainsi, en 2014, les Etats-Unis consommaient 200,1 kg par million d'habitants, suivis du Canada (179,5) et de l'Australie (174,0), quand des pays comme l'Espagne, (69,6), l'Ita-

lie (66,0) ou le Japon (34,0) étaient déjà en-deçà et des pays à très forte population, comme la Chine (11,1), le Brésil (9,4) ou la Russie (4,5) avaient une consommation encore plus faible.

Dans le cas des pays qui ont un accès aux Ig, même de façon irrégulière, on constate que la substitution par voie intraveineuse est dominante (57/57), que néanmoins 40 pays déclarent avoir accès à la voie sous-cutanée, que la version dite sous-cutanée facilitée⁷ est présente dans 26 pays et, que la voie intramusculaire, réputée douloureuse, est mentionnée pour ces

patients dans 22 pays. Le traitement substitutif en Ig par voie sous-cutanée offre plusieurs intérêts. Il permet aux personnes qui ont un mauvais accès veineux d'avoir ce traitement, c'est d'ailleurs pour cela que les IgSC sont disponibles dans certains pays en autorisation temporaire d'utilisation. Mais surtout, dans de nombreux pays, cette modalité a permis aux patients de se prendre en charge eux-mêmes et de gagner en autonomie pour la mise en œuvre de leurs cures à domicile. Pour de nombreux patients, notamment pour ceux qui vivent éloignés des centres hospitaliers, et qui ajoutent le transport (temps et coût) au traitement, ne plus dépendre d'horaires hospitaliers souvent compliqués à articuler avec une vie scolaire ou professionnelle constitue une amélioration considérable de leur qualité de vie. Pour

7 Substitution d'Ig par injection préalable d'hyaluronidase qui dégrade l'acide hyaluronique et dégage ainsi un espace sous-cutané permettant l'injection de doses très supérieures à la sous-cutanée classique et l'espace-ment des cures.



autant, certains patients préfèrent les IgIV, et le fait de disposer du choix de la modalité, et même de pouvoir en changer au cours de sa vie, reste une garantie d'observance du traitement et donc d'efficacité.

Le remboursement ou la prise en charge du traitement : beaucoup reste à faire

La présence d'immunoglobulines dans un pays, quelque qu'en soit la forme, ne garantit pas pour autant que les patients accèdent à leur traitement. De ce point de vue, le remboursement ou non du médicament, au-delà de l'autorisation de mise sur le marché, est un indicateur très utile de l'accès réel des patients et de leur prescripteur au médicament dont ils ont besoin.

A la question du remboursement, 33 pays déclarent que le traitement substitutif en immunoglobulines (Ig) est remboursé/gratuit pour les

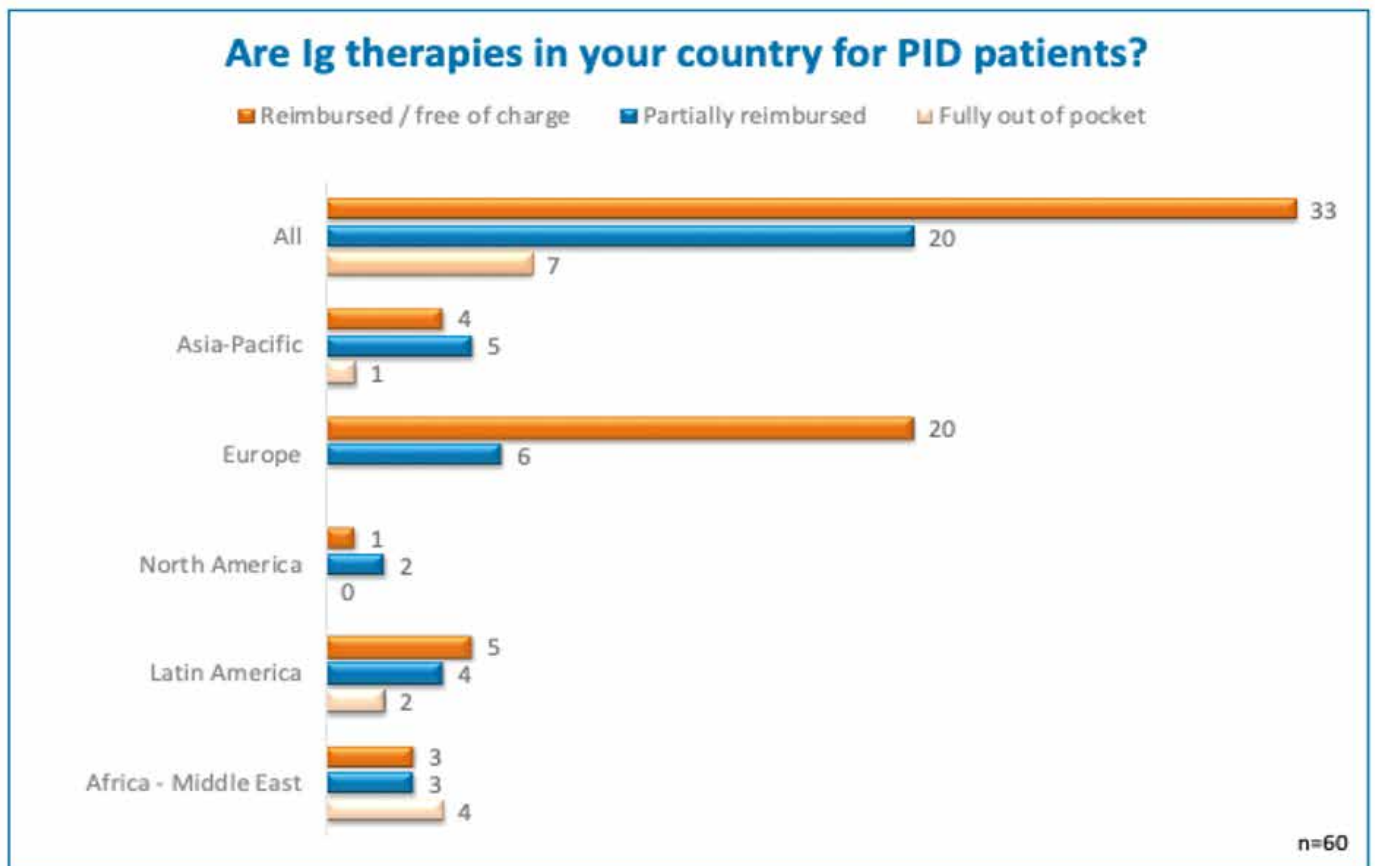
patients atteints de DIP, 30 pays qu'il est partiellement remboursé, 7 pays qu'il est à la charge du patient.

Des challenges pour accéder effectivement au traitement

L'accès effectif au traitement pour les patients présente différents types de défis dans la plupart des pays, notamment quand il s'agit de la disponibilité du médicament.

A la question « Est-ce que les patients dans votre pays rencontrent les défis suivants à propos de la disponibilité des Ig ? » 23 pays mentionnent le choix limité. La question du choix se pose sous plusieurs angles. Le premier, et médicalement le plus important, est celui du produit. Les Ig étant des médicaments biologiques, et donc sujet à variation, le fait d'offrir le choix de plusieurs préparations, permet au médecin et à son patient de trouver l'Ig qui offre la meilleure tolérance. La tolérance est clé en ce qu'elle réunit, en

plus de l'efficacité, les conditions d'une meilleure observance à un traitement chronique, qui est lourd à vivre au fil du temps. 19 pays mentionnent les difficultés liées aux politiques de remboursement, elles peuvent en effet être d'un poids administratif considérable qui s'ajoute au poids dû à la maladie et au traitement. 14 pays mentionnent un approvisionnement limité, et 13 parlent même de pénurie, qu'il s'agisse de rupture, de limitation dans le temps ou de fluctuation, ces aléas hypothèquent la santé des patients et dans certains cas mettent leur vie en danger. Ensuite d'autres aspects interviennent dans l'accès, 11 pays évoquent des prescriptions appuyées sur un taux résiduel d'IgG théorique, à l'encontre des besoins des patients, pour qui le taux résiduel est avant tout une variable personnelle, validée par une situation clinique, et qui de ce fait peut être supérieure, comme inférieure au taux théorique. Ce type de mesure standard se traduit pour certains patients par des limita-



tions de doses qui hypothèquent leur santé. Plusieurs études^{8,9} ont en effet étayé ce point. Enfin, 4 pays évoquent des limitations de prescription liées à l'âge, dans certains pays, en effet, seuls les enfants ont accès au traitement, cette situation est souvent associée au fait que les enfants sont considérés comme handicapés. Le passage à la majorité peut donc se traduire pour ces patients par une perte totale de

traitement, à un âge où commence la vie étudiante ou professionnelle, et donc une perte considérable de chance pour leur vie future.

Il est intéressant de noter que ces facteurs concernent tous les continents, et que si les pays en voie de développement sont généralement moins bien lotis que les pays développés, ces derniers ne sont plus à l'abri de difficultés d'approvisionnement comme l'ont montré des ruptures ou des tensions d'approvisionnement récentes dans des pays comme la Roumanie, le Royaume-Uni ou la France.

Ce qui inquiète les patients ? L'avenir ...

Les immunoglobulines sont des produits manufacturés à partir du plasma humain duquel on recueille différents composants pour élaborer

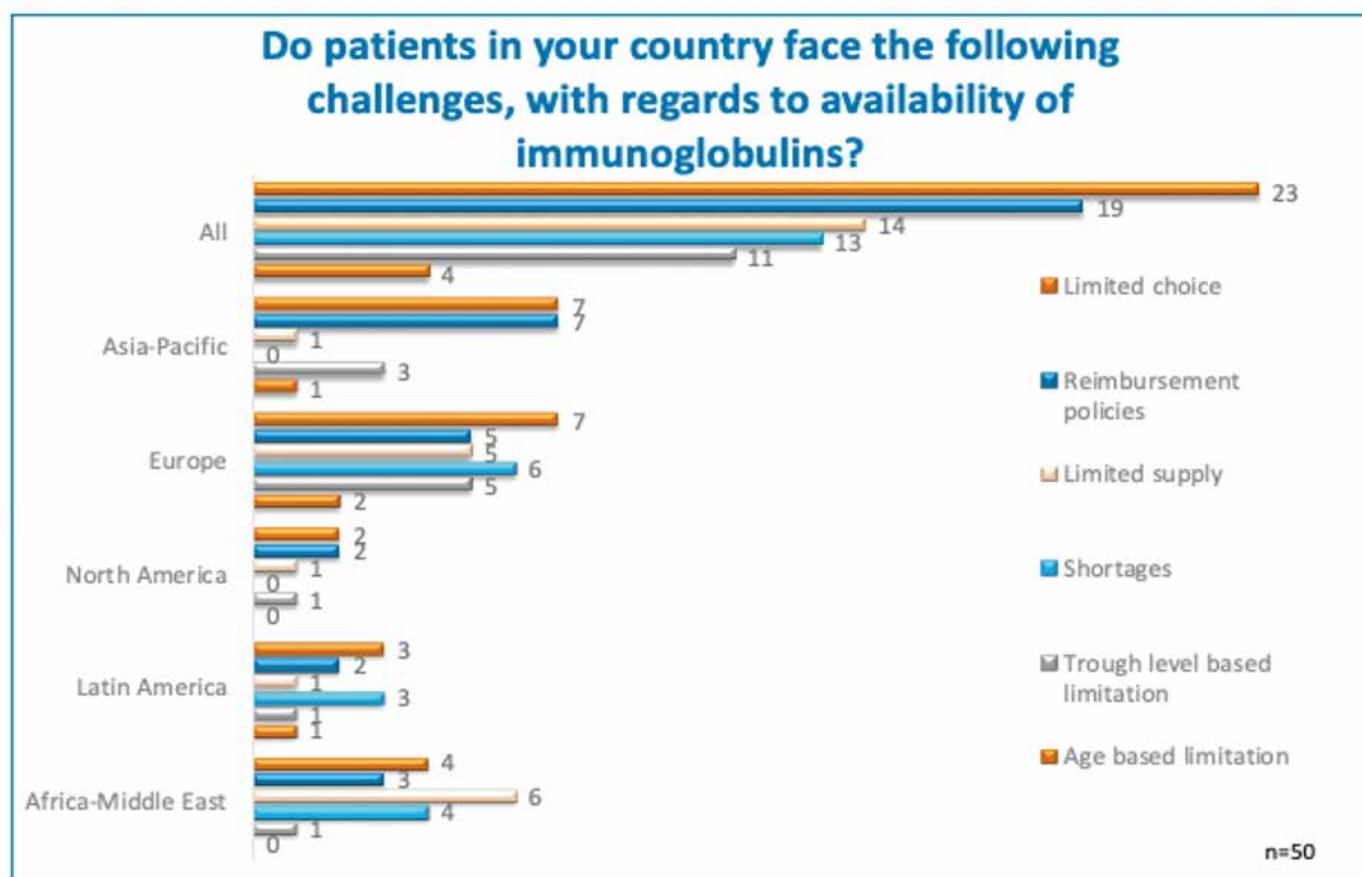
des médicaments. Il s'avère que depuis une dizaine d'années, ce sont les immunoglobulines qui connaissent la plus grande demande parmi les médicaments dérivés du plasma, soit une croissance considérable (10% en moyenne par an) de leur utilisation, sous l'effet de différents facteurs : amélioration du diagnostic, patients devenant adultes, nouvelles indications, émergence de classes moyennes qui accèdent au traitement.

Cette croissance est soumise à une tension majeure : la répartition mondiale des ressources en plasma de fractionnement – les donneurs de plasma- et des utilisateurs des médicaments dérivés du plasma, -les patients.

Aujourd'hui, 75% du plasma mondial destiné au fractionnement vient des Etats-Unis, et pour ce qui concerne l'Europe, seuls quatre pays

8 "The goal of replacement therapy should be to improve clinical outcome and not to reach a particular IgG trough level." ([https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)00506-3/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)00506-3/fulltext))

9 "the biologic IgG level is likely to be unique for each patient, always in the range of age-matched control subjects, and should be considered to be a moving target that can change with comorbid conditions/diseases. We recommend charting clinical infections against IgG levels over time to identify and maintain each patient's biologic IgG level." ([https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(08\)00942-1/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(08)00942-1/fulltext))



(Allemagne, Autriche, République tchèque et Hongrie) ont des systèmes de collecte de plasma par aphérèse qui permettent de faire face à une partie significative de leurs besoins. Les patients dépendent donc très fortement de la collecte américaine, et il y a un enjeu fort à développer des modalités de recueil de plasma sur les autres continents.

Dans le même temps, des mesures préventives sont nécessaires pour anticiper des tensions, et faire le meilleur usage possible des immunoglobulines. Des pays comme la France ont mis en place une circulaire de hiérarchisation des indica-

tions¹⁰, obtenant des résultats sur la rationalisation des prescriptions en faveur des maladies prioritaires en cas de tension, celles majoritairement où il n'y a pas d'alternative thérapeutique, comme les DIP. Le Royaume Uni a développé un programme de gestion de la demande en Ig11 qui, s'il ne résoud pas tous les

10 <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-des-immunoglobulines-humaines-polyvalentes-Ig-dans-un-contexte-de-fortes-tensions-d-approvisionnement-diffusion-d-une-note-d-information-relative-a-la-hierarchisation-des-indications-Point-d-Information>

11 Department of Health-initiated National Demand Management Programme for IG (available at <http://igd.mdsas.com/>).

problèmes, offre une méthode pour les prévenir et les gérer.

Les patients face à cette situation aspirent à ce que les autorités de santé nationales prennent toutes les dispositions qui favorisent le diagnostic de maladies pour lesquelles des options thérapeutiques existent, et dans le même temps garantissent l'accès de ces patients à ces thérapeutiques, dans une approche pragmatique, centrée sur les patients et leurs besoins, et dans la perspective que ces patients soient pleinement acteurs et contributifs de la société dans laquelle ils vivent.