



Immunoglobulines humaines normales (IgHN)

Réunion régionale OMEDIT Ile-de-France – 11.03.2014

Mélisande LE JOUAN - Catherine MONTAGNIER PETRISSANS



LIENS D'INTERET DES ORATEURS

OMEDIT

- **Aucun lien d'intérêt avec les laboratoires commercialisant des immunoglobulines humaines normales.**

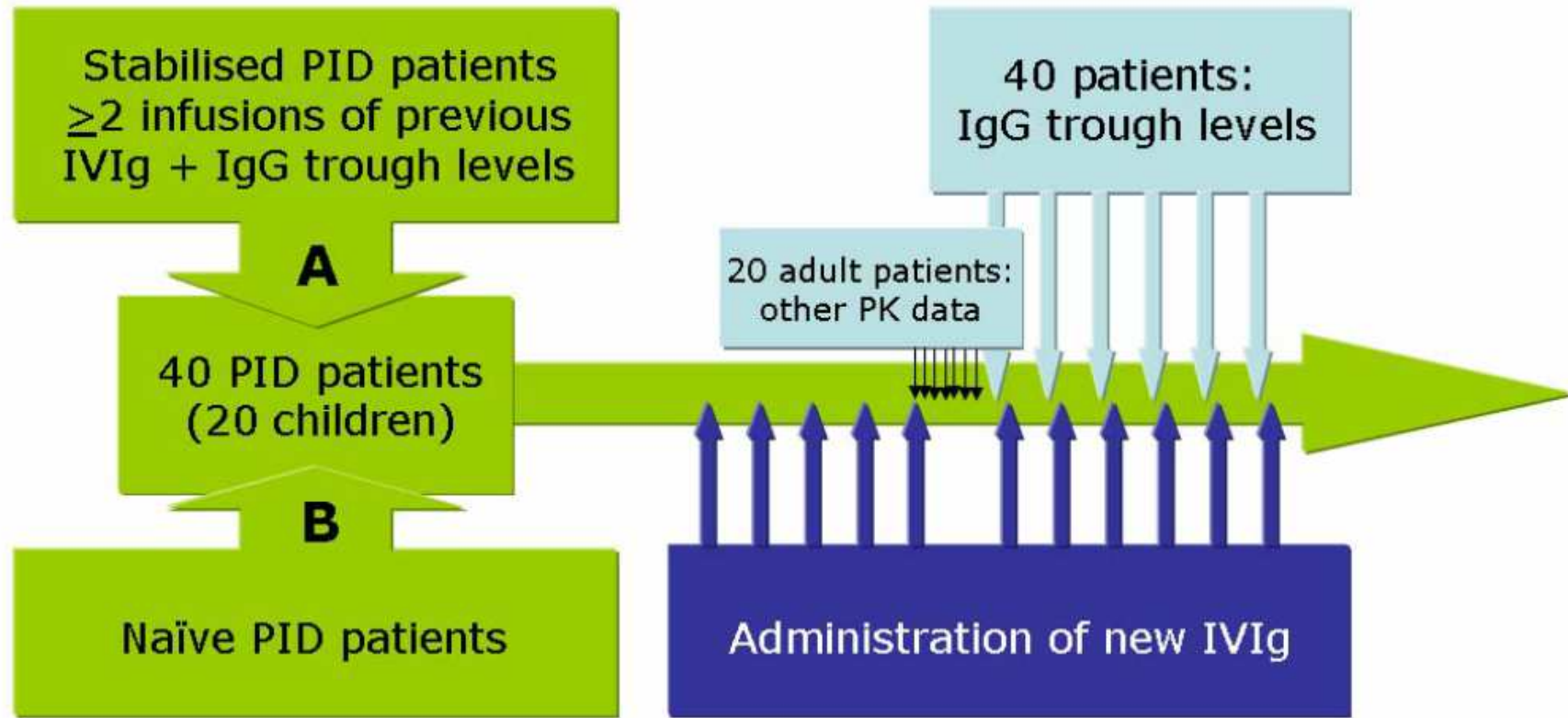


Agence Européenne du Médicament - Attentes réglementaires

- Préparations à partir de pools de plasma issus d'un très grand nombre de dons
- ➔ richesse en anticorps (Pharmacopée Européenne)
- Depuis 1952 ➔ traitement des déficits immunitaires primitifs (DIP)
- EMA¹ : nouvelles spécialités et spécialités existantes si changement majeur dans process de fabrication.
- **AMM des IGIV/Indications « établies » :**
 - **Immunosubstitution** pour pathologies associées à des infections bactériennes et après échec des antibiotiques : déficits immunitaires I et II, hypogammaglobulinémie : LLC et MM ou associée à une greffe de CSH, VIH pédiatrique (infections bactériennes récurrentes).
 - **Immunomodulation** : PTI, Guillain-Barré, Kawasaki.
- **Etudes spécifiques /autres maladies auto-immunes : PIDC, NMM...**



PK study chart



From : EMA « Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) » (Rév2, 07.2010)



EMA - ESSAIS CLINIQUES/IMMUNOSUBSTITUTION

OMEDIT

- **AMM pour DIP**
 - **N ≥ 40 patients DIP** (50 % de pop. pédiatrique)
 - Essai clinique **ouvert**, durée **1 an**
 - **Objectif principal** : nombre d'infections sévères bactériennes (reco : < 1,0 infection/sujet/an) avec détail des ces infections (bactériémie/sepsis, méningite bactérienne, ostéomyélite/arthrite septique, pneumonie bactérienne, abcès viscéral).
 - **Objectifs secondaires** : taux résiduels d'IgG, autres infections, antibiothérapie, jours non travaillés/non scolarisés, hospitalisations et épisodes fébriles.
- **AMM pour autres déficits immunitaires (cf libellés AMM) : incluses dès lors qu'un essai pour DIP est concluant (poso standard : 0,2 – 0,4 g/kg/3 à 4 semaines).**
- **Si posologie ≠ posologie standard → essai clinique à réaliser.**



EMA - ESSAIS CLINIQUES/IMMUNOMODULATION

- **AMM : Purpura Thrombopénique Idiopathique**
 - N ≥ **30 patients** Ad (PTI chronique > 12 mois et Plq < 30 000/μL)
 - Essai clinique **ouvert**,
 - **Posologie standard** : 0,8 - 1 g/kg à J1, pouvant être répétée une fois dans les 3 jours suivants, ou 0,4 g/kg/j pendant 2-5 jours.
 - Autre schéma posologique → essai clinique **spécifique**.
 - **Objectif principal** : % de patients (réponse, réponse complète, absence de réponse, perte de réponse), temps avant réponse et durée de la réponse.
- **AMM : Guillain-Barré et Maladie de Kawasaki**
 - **Pas d'essai clinique spécifique !**
 - AMM octroyée sur la base des résultats obtenus pour **DIP** et **PTI**.
- **AMM : Autres maladies auto-immunes (PIDC, NMM...)**
 - Efficacité déjà démontrée dans **DIP** et **PTI**,
 - Analyse de la littérature,
 - **Données obtenues au cours d'un essai** en justifiant les choix réalisés (comparateur, taille de l'échantillon, doses, échelles...)



DONNEES QUANTITATIVES – ILE-DE-FRANCE (1)

Médicament facturable en sus des GHS

Données financières (année 2013, PMSI, hospitalisations) :

- 4^{ème} rang des dépenses médicaments liste en sus de la région : *Bévacizumab* > *Infliximab* > *Trastuzumab* > *IGHN*
- Assurance maladie :
- 44,3 millions € remboursés
- 8,9 % des dépenses liste en sus

Éléments tarifaires :

Spécialités	Tarif/gramme (€, TTC)	Date application
CLAIRYG [®] , KIOVIG [®] , OCTAGAM [®] , PRIVIGEN [®] , TEGELINE [®]	42,58	01/01/2011
GAMMAGARD [®]	56,16	01/09/2012
GAMMANORM [®] , HIZENTRA [®]	45,95	23/11/2011, 01/01/2010

Vivaglobin[®] et Subcuvia[®] ne sont plus commercialisées depuis fin 2012.



Point GAMMAGARD®

Rappel du contexte : **Tension d'approvisionnement /Réduction des quantités fournies par le laboratoire BAXTER.**

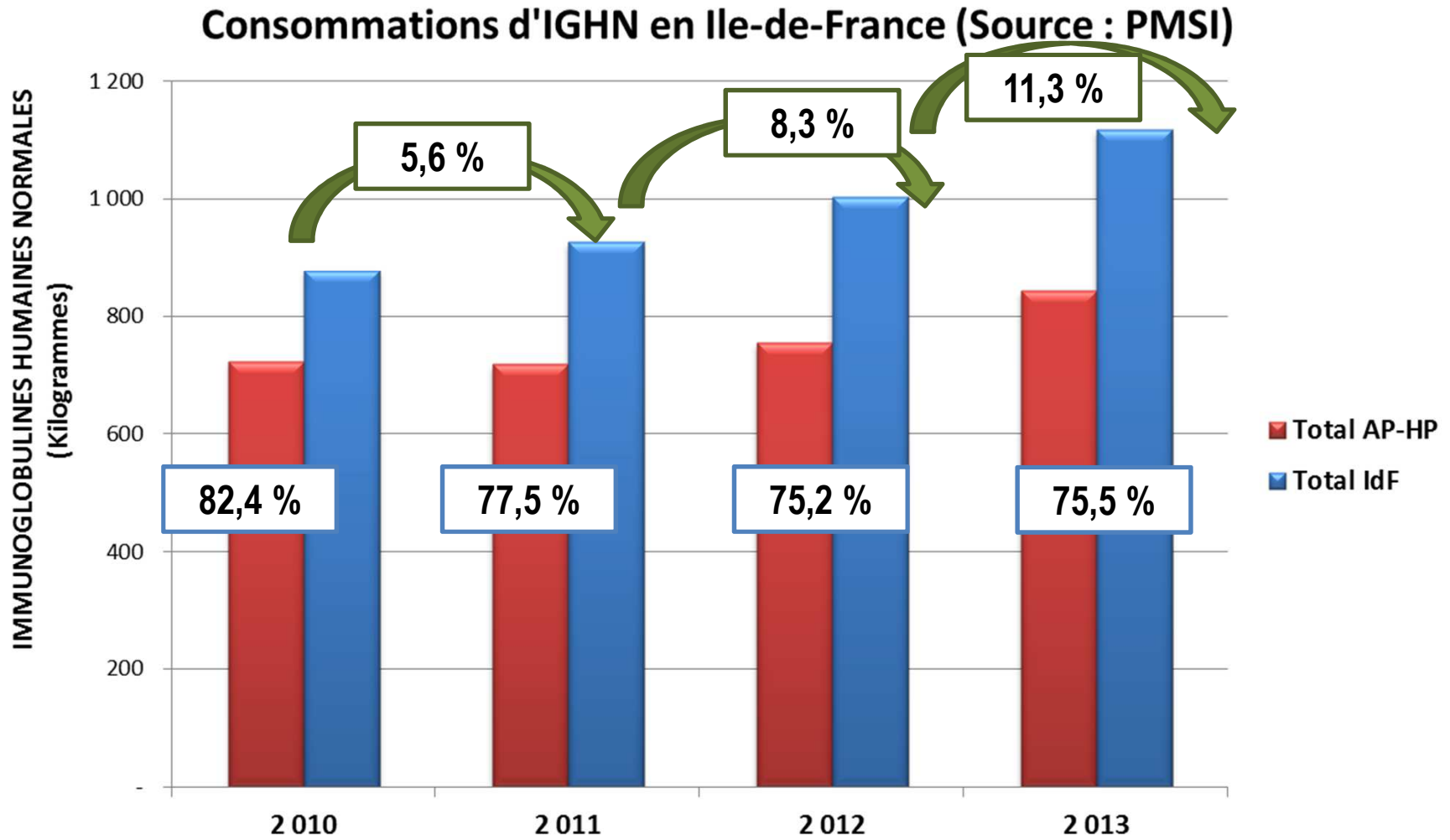
- 09/2012 : enquête ANSM pour connaître les **utilisations** de GAMMAGARD® en région (nombre de patients/indication/ligne de traitement).
- **Recommandations** d'utilisation du GAMMAGARD® par le CEREDIH (26/03/2013) en collaboration avec le groupe PERMEDES (*déficits immunitaires primitifs*) : http://www.ceredih.fr/documents/RECOMMANDATIONS_GAMMAGARD_CEREDIH_Permedes_Final_20130403.pdf
- **Actualisation** de la proposition de hiérarchisation des indications des IgIV en situation de tension forte sur les approvisionnements pour le marché français (ANSM, 18/09/2013) : http://ansm.sante.fr/content/download/53555/690635/version/1/file/pi-130918-hierarchisation+indications+IgIV+juillet+2013+cosign%C3%A9e_1_2.pdf

ANNEE	2 010	2 011	2 012	2 013
GAMMAGARD®	19,5 kg	17,1 kg	15,6 kg	12,0 kg
EVOLUTION/N-1	-	- 12,6 %	- 8,4 %	- 23,3 %



DONNEES QUANTITATIVES – ILE-DE-FRANCE (2)

OMEDIT





DONNEES QUANTITATIVES – ILE-DE-FRANCE (3)

- Le **CHU** = utilisateur **majoritaire** ($\approx 3/4$) :
 - ➔ Initiation fréquente des traitements **hors AMM/hors PTT**, repris au niveau de la région
 - ➔ après une **stabilisation**, **nouvelle évolution > 10 %**
- Les **établissements privés** = utilisateurs **très minoritaires**
 - ➔ **0,36 %** des quantités régionales en 2013 (soit 4 kg)
 - ➔ Mais **doublement** de cette part en 4 ans

Données pour 1 000 habitants (Ile-de-France) :

	2010	2011	2012	2013
Population (INSEE)	11 786 234	11 852 851	11 916 978	11 978 363
Quantité/1000 habitants	74,5 g	78,2 g	84,2 g	93,3 g

Données européennes (2008, pour 1000 habitants) :

- **Moyenne : 36,5 g**
- **France : 79,3 g = 4^{ème} pays (Belgique > Suède > Irlande)**
- **Allemagne : 36,4 g**



DONNEES QUANTITATIVES – AP-HP (1^{er} semestre 2013)

Groupe	Nb de patients	Quantité (kg)	% (patients)	% (qtés)
AMM	1 675	240	64,9 %	57,5 %
PTT/Pertinentes	569	131	22,0 %	31,4 %
Hors référentiel	332	46,2	12,9 %	11,1 %

1^{er} semestre 2013 :
✓ 417 kg
✓ 2 422 patients

Utilisations dans les indications autorisées (AMM, PTT), > 20 kg

Greffe rénale (prophylaxie, rejet et désimmunisation)

Polyradiculonévrites Inflammatoires Démyélinisantes Chroniques (PIDC)

Déficits immunitaires secondaires (DIS)

Déficits immunitaires primitifs (DIP)

Purpura Thrombopénique Idiopathique (PTI)

Neuropathies Motrices Multifocales (NMM)



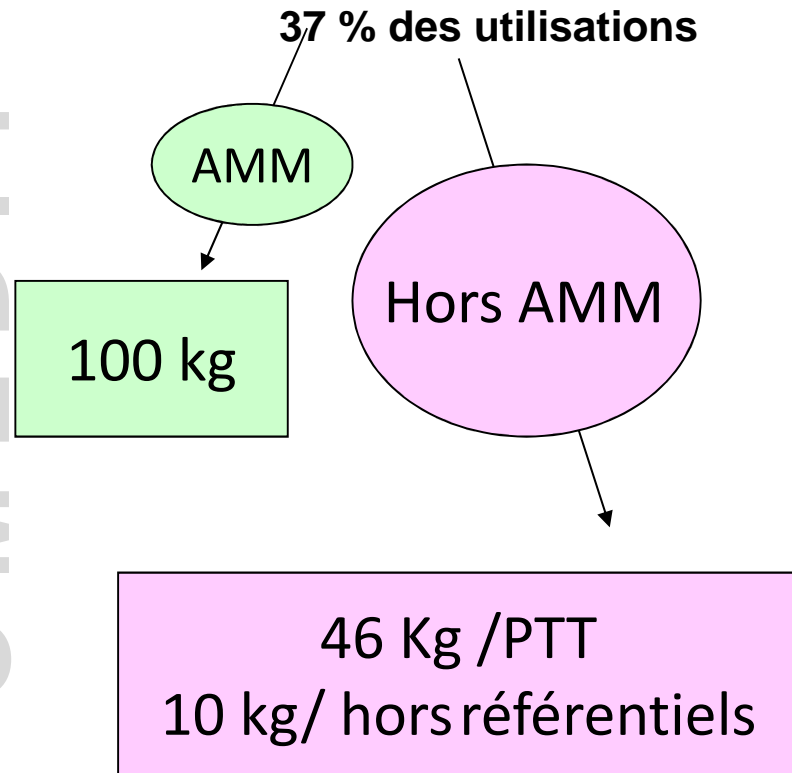
IMMUNOGLOBULINES HUMAINES NORMALES – DONNES IDF 2013S1

SITUATIONS CLINIQUES « HORS REFERENTIELS »	Nb patients 377
DEFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES AUTRES <i>(Hypogammaglobulinémie après traitement immunosuppresseur, associée à un lymphome...)</i>	117
GREFFE <i>(Cœur, poumon... pour prophylaxie, prévention ou traitement du rejet, associé ou non aux EP pré-greffes...)</i>	98
NEUROLOGIE <i>(Encéphalites auto-immunes, Polynévrites associées au syndrome de Gougerot-Sjögren...)</i>	60
IMMUNO-HEMATOLOGIE <i>(Anémies hémolytiques AI, Thrombopénies AI, Cytopénies AI, alloimmunisations diverses...)</i>	53
INFECTIOLOGIE <i>(Prophylaxie et/ou traitement de sujets immunodéprimés exposés à un cas de varicelle, Choc streptococcique...)</i>	23
MEDECINE INTERNE <i>(Syndrome de fuite capillaire/Clarkson, Syndrome de Susac...)</i>	22
DIVERS <i>(Polyarthrites, Xanthogranulomatose orbitaire...)</i>	4



UTILISATIONS DES IgIV en NEUROLOGIE

CHIFFRES AP-HP/1^{er} semestre 2013



Indications PTT neurologie

Maladies rares auto-immunes / si non réponse aux traitements de référence

Centres de référence labellisés/ maladies neuromusculaires et neurologiques rares

Prévalence de ces maladies, tout stade (ORPHANET) :

Myasthénie = 1- 5 / 10.000

**Polymyosite, dermatomyosite
AD= 1- 9/ 100.000**

Lambert-Eaton: 1-9/100.000

**Myosite à inclusion: 1-9
/1.000.000**

**Miller Fisher, Homme Raide: 1-5 /
1.000.000**



RBU Immunoglobulines humaines normales

Dernière mise à jour: août 2011

- **16 PTT**
 - 7 en neurologie
 - 3 en transplantation rénale
 - 2 en dermatologie
 - 2 en immuno-hématologie
 - 2 en médecine interne/ infectiologie
- **4 situations non acceptables : 3 en immuno-hématologie et 1 en infectiologie**

OMEDIT



MYASTHENIE AIGUE DANS LES PHASES DE POUSSEES

- **Clinique** : Fatigabilité et faiblesse musculaire ++ à l'effort (défaut de transmission de l'influx nerveux entre nerf moteur et muscle strié) → **risque de complications** respiratoires avec mise en jeu du pronostic vital
- Présence fréquente d'auto-anticorps anti-RACh ou anti-MuSK
- **95 patients traités à l'AP HP/ 1^{er} semestre 2013**
- **Alternatives: échanges plasmatiques (EP) et rituximab (hors AMM)**
- **Niveau de preuve :**

COCHRANE (Gajdos) mise à jour en 2012: 7 essais contrôlés avec faibles effectifs – résultats: vs placebo = efficacité démontrée // vs EP ou méthylprednisolone = pas de différence

Etude randomisée (Barth 2011) n=84: IgIV = EP

Etude rétrospective (1979-2012) chez l'enfant (Wendy 2014) n=54

Etude de dose (Gajdos 2005- essai randomisée, double insu vs placebo: IgIV 1g/kg pendant 2 jours = 1g/kg en prise unique

Pas d'intérêt d'utiliser les IgIV dans la maladie sévère mais stable.



MYOPATHIES INFLAMMATOIRES PRIMITIVES (1/2)

POLYMYOSITES (PM), DERMATOMYOSITES(DM) et MYOSITES A INCLUSION(IBM) : Déficit moteur proximal avec élévation des CPK

- **Clinique:** Connectivites avec inflammation et dégénérescence des fibres constituant les muscles squelettiques.
- Nombre de patients traités à l'AP-HP/1^{er} semestre 2013:
 - **PM = 41 ; DM = 54 ; IBM avec dysphagies graves = 12**
- **Traitement de première intention:** Corticoïdes +/- association avec les IgIV d'emblée si complications systémiques +++
- **Alternatives:** Immunosuppresseurs, Rituximab (hors AMM), chirurgie pour IBM
- IgIV si corticorésistance (forte dose) et MTX ou CI aux immunosuppresseurs



MYOPATHIES INFLAMMATOIRES PRIMITIVES (2/2)

IGIV et PREUVES DANS LA LITTÉRATURE

3 PTT attribués en 2009

IBM: séries de cas

PM cortico-résistante: études ouvertes (>20) concordantes

DM cortico-résistante: 2 études ouvertes dont une randomisée (Dalakas 1993) en double aveugle vs placebo sur un petit nombre de patients

Améliorations cliniques et/ou sur échelles fonctionnelles

Niveau de preuve :

Quelques études supplémentaires (études rétrospectives; case report)



SYNDROME DE L'HOMME RAIDE réfractaire aux anticonvulsivants ou insuffisamment contrôlés par les antiépileptiques

Clinique: symptômes de tétanie puis hypertonie progressive et généralisée, +/- douloureuse, au tronc et aux racines des membres.

Éléments déclencheurs: froid ou émotion.

Présence d'Ac anti-GAD et association à des maladies auto-immunes,

4 patients traités à l'AP-HP au 1^{er} semestre 2013

Traitement symptomatique: antiépileptiques // alternative: échanges plasmatiques

Niveau de preuve :

- 1 étude comparative vs placebo en cross over + 4 séries de cas = efficacité sur les symptômes et la qualité de vie
- 1 essai randomisé contre traitement conventionnel en cross over (Dalakas 2001)= efficacité sur symptômes et capacités fonctionnelles

EFFET DES IgIV + efficace si présence d'Ac Anti-GAD



SYNDROME DE MILLER FISHER

- **Clinique** : variante du syndrome de GUILLAIN BARRE avec une ophtalmoplégie, une ataxie et une aréflexie ostéo-tendineuse avec une faiblesse motrice relative des extrémités.
 - Présence d'anticorps anti-GQ1b dirigés contre la myéline des nerfs périphériques
 - 1 patient traité à l'APHP au cours du 1^{er} semestre 2013
 - **Niveau de preuve établi dans GUILLAIN BARRE**
 - ➔ extrapolation à partir de cette indication qui a l'AMM
- 1 COCHRANE:** quelques études rétrospectives avec de faibles effectifs.



SYNDROME DE LAMBERT EATON

Formes auto-immunes non paranéoplasiques

Clinique : myasthénie grave avec un dysfonctionnement de la jonction neuromusculaire de type pré-synaptique.
Syndrome de LE associé dans 1/2 cas à un cancer (CBPC).

Présence d'anticorps dirigés contre les **canaux calciques voltage-dépendants** de la terminaison nerveuse.

1 patient traité à l'AP- HP au cours du 1^{er} semestre 2013

Alternative : 3-4 diaminopyridine (traitement symptomatique)

Niveau de preuve :

1 COCHRANE en 2005 (1 seul essai contrôlé avec IgIV en 1996; n=9) + 1 série de cas de 7 patients.

Résultats : versus placebo en cross over = efficacité démontrée (puissance musculaire) et biologique (↓ Ac anti-chaîne de calcium)



Criteria for the clinical use of **intravenous immunoglobulin** in Australia

Second Edition
July 2012

**Conditions for which IVIg has an established
therapeutic role**

**Conditions for which IVIg has an emerging
therapeutic role**

**Conditions for which IVIg use is in exceptional
circumstances only**

Conditions for which IVIg use is not supported



SYNDROME DE LAMBERT EATON

Formes auto-immunes non paranéoplasiques

EXEMPLE DES RECOMMANDATIONS AUSTRALIENNES:

Indication reconnue avec un niveau de preuve 2B (*quelques RCT et/ou études de cas et preuve d'un probable bénéfice*)

Pré-requis à l'utilisation:

Evaluation par un neurologue - Maladie sévère d'origine non cancéreuse après échec de la 3-4 diaminopyridine

Conditions d'utilisation:

Durée du traitement pour déterminer si le patient est répondeur : 3 à 6 mois

Bilan clinique régulier par le neurologue (1 fois par an si stabilisé)

Mesures réalisées avec scores et/ou échelle validée

Diminuer la posologie jusqu'à atteindre la plus petite dose nécessaire



GROUPE EXPERTS IGHN REGIONAL

OMEDIT

- **Groupe de travail créé en 1991 à l'APHP , animé par le CEDIT**
 - Membres = Médecins et pharmaciens APHP
Président : Pr Loïc GUILLEVIN
- **En 2014, GT régional (OMEDIT IDF-APHP)**
 - Président : Pr Luc MOUTHON
 - Membres : médecins et pharmaciens de la région
 - Objectifs du GT : suivi et bilan des utilisations, proposition d'axes de réflexion, mise en place d'études cliniques ou incitation au dépôt de PHRC, recommandations de pratiques, réflexions partagées avec les prescripteurs...



Evaluation de l'efficacité d'un traitement par IgIV en cas d'érythro-blastopénie à HPV-B19 Exemple d'une étude rétrospective

- **Erythroblastopénie** : Absence ou taux anormal d'érythroblastes dans la moelle osseuse
- **Anomalie congénitale ou syndrome acquis** (Syndromes lymphoprolifératifs, Cancer (thymus), Maladie autoimmune (LED), Grossesse, Traitements (EPO, transplantation cellules souches hématopoïétiques), Infections (Parvovirus B19, mononucléose).



Infection à Parvovirus B19 (HPV-B19)

OMEDIT

- **Transmission** : voies respiratoires - contact direct (mains-bouche) - perfusion sanguine-passage transplacentaire
- **Prévalence IgG à HPV-B19 : entre 50 et 75% dans la population générale**
- **Primo infection chez les immunocompétents :**
 - Enfant : éruption cutanée bénigne, le mégalérythème épidémique ou 5ème maladie
 - Adulte : le plus souvent asymptomatique
- **Primo infection chez les immunodéprimés : Erythroblastopénie**
- **Traitement chez les patients immunodéprimés : Iglv (présence d'une grande quantité d'anticorps anti-HPV-B19)**



Evaluation de l'efficacité d' IGIV chez patients atteints d'érythroblastopénie à HPV-B19

- **Étude rétrospective :**
 - Patients traités dans cette indication par IGIV de 2000 à 2005 à l'AP-HP
 - Critère de sélection (absence de précurseur erythroïde mature dans la MO par PCR sang total/MO - Exclusion des autres causes d'érythroblastopénie)
- **Recueil des données :**
 - ATCD – statut immunitaire- diagnostic d'érythroblastopénie et d'infection HPV-B-19, données sur le traitement
- **Critère principal d'évaluation:**
 - Correction du taux d'Hb 12 mois après la 1^{ère} cure d'IGIV
- **Méta analyse : articles publiés entre 1984 et 2012**
 - patients atteints d'érythroblastopénie à HPV-B19 traité par IGIV



Résultats- Discussion

- **Nombre de patients:**
 - 10 patients (étude) + 123 patients (méta analyse)
- **Patients immunodéprimés:** 47% greffe d'organe (traitement immunosuppresseur), 30% VIH et 14% troubles hématologiques.
- **Le traitement est efficace dans 93% des cas:**
 - rémission complète de l'érythroblastopénie à HPV – B19 à 1 an après traitement par IgIV
- **Tolérance au traitement:**
 - Étude : 50% EIG (IRA, œdème pulmonaire, myocardite)
 - Méta analyse : 10% EI (IR, fièvre, rash, douleur articulaire)



Recommandations du Groupe d'Experts

OMEDIT

- **Le traitement IgIV ne doit être débuté qu'après confirmation du diagnostic d'érythroblastopénie avec documentation de l'infection à HPV-B19 (PCR MO/sang total)**
- **Schéma posologique :**
 - 2 g/kg/cure
 - 1 à 2 cures
 - Débit de perfusion adapté au terrain



OPTIMISATION DE LA RESSOURCE : PATIENTS OBESES ou en SURPOIDS (1)

OMEDIT

- **Obésité** : prévalence **variable** mais **croissante** (ObEpi-Roche 2012 : 32,3% des adultes en surpoids, 15 % en obésité).
- Dose standard, identique aux patients de poids « normal » → **effets indésirables** (notamment hémolyse, insuffisance rénale aiguë)
- **Optimisation** des quantités disponibles → dose **cliniquement efficace la plus faible possible**
- Recommandations Canada/Australie : dose à calculer sur le poids corporel « ajusté » ou idéal, plutôt que sur le poids corporel réel
- Recommandations UK : Pour les patients dont le **BMI ≥ 30 kg/m²** ou dont le **poids est > 20 % du poids idéal**, les prescripteurs devraient prescrire une **dose d'IGIV calculée sur le poids ajusté**.
- Outil de calcul en ligne (Ontario Regional Blood Coordinating Network/ORBCoN) : <http://transfusionontario.org/dose/>
- Référentiels IGIV Juste Prescription : cf « Recommandation » (p. 9-10).



OPTIMISATION DE LA RESSOURCE : PATIENTS OBESES ou en SURPOIDS (2)

OMEDIT

Ideal Body Weight Calculator

Enter Sex, Height & Weight then click "Calculate".

Sex: Male

Height: cm (equals: 63 inches)

Weight: kilograms (equals: 264.6 pounds)

using Devine formula ^[a]

Ideal Body Weight = 56.9 kg

Dosing Weight ^[b]
(for obese or overweight patients) = **82.1 kg**

IVIg Dose Calculator

Select Dosing, then click "Calculate".

Dosing: 1 gram/kg

using Dosing Weight ^[b]

IVIg Dose = 82.1 g

IVIg Dose Rounded to Nearest 5g

Rounded Dose = 80 g



EFFETS INDESIRABLES DES IGIV : CONNAISSANCES

OMEDIT

- Locaux ou systémiques (20 à 40% des patients),
- **Immédiats** (< 6h) : 60%, **retardés** (6h – 1 semaine) : 40% ou **tardifs** (> 1 semaine) : 1%.
- EI systémiques sont **moins fréquents** (0,6 % des patients) chez certains profils de patients (déficits immunitaires, même dose, même spécialité pharmaceutique, délais constants entre 2 administrations)
- Des taux plus élevés sont observés dans les indications **d'immunomodulation**, avec de fortes doses d'IgIV (55% des patients PIDC)
- Certains EI sont prévisibles et leur survenue peut être **anticipée**
 - Réactions anaphylactiques/Surveillance
 - Ac anti-IgA/Choix de la spécialité pharmaceutique
 - Maux de tête et complications SNC/prise en charge thérapeutique et rythme d'administration des IgIV
 - Complications rénales/excipients (sucrose) présents dans la spécialité d'IgIV et hydratation/terrain (âge, diabète, médicaments néphrotoxiques...)
 - ...



Prescription et Administration des IGIV : PROJET DE CHECK-LIST

OMEDIT

- **Groupe de travail pluridisciplinaire : cadres, IDE, pharmaciens**
- **Relecture/validation : médecins, pharmaciens et IDE**
- **Check-list selon modèle HAS , actuellement en cours de validation**
- **Depuis la prescription jusqu'à l'administration du traitement par IGIV**



CONCLUSION

OMEDIT

- Utilisation croissante des IGHN dans les déficits immunitaires secondaires et en immunomodulation (neurologie, greffes d'organe...) à mettre en regard avec le niveau de preuve dans la littérature.
- Posologie et durée de traitement : à optimiser
 - ➔ Besoin d'études cliniques ou de suivi des patients.
 - ➔ Rôle du groupe d'experts régional dans la mise en place d'études rétrospectives.
- Prendre en compte le caractère limité de la ressource et le fait que ce sont des produits biologiques dérivés du sang.