

8 de marzo de 2018

## **DECLARACIÓN DE POSICIONAMIENTO DE IPOPI**

### **Acceso a terapias con inmunoglobulinas para pacientes diagnosticados de una inmunodeficiencia primaria**

Esta declaración tiene como objetivo proveer un resumen sobre la posición de IPOPI con respecto a la importancia de asegurar el acceso a la terapia de Inmunoglobulinas (IG) más apropiada para pacientes diagnosticados de una inmunodeficiencia primaria (IDP), luego de un proceso de toma de decisión compartido entre el médico y el paciente. IPOPI está preocupada por acontecimientos recientes en diversos países que podrían restringir el acceso a las terapias con IG más adecuadas para pacientes individuales, o forzar a pacientes con IDP a cambiar de una terapia de IG a otra.

Las terapias con IG son tratamientos que salvan la vida de pacientes con una condición crónica que dura toda la vida. Constituyen terapias biológicas derivadas de plasma humano. El tratamiento con IG es el más importante para la mayor parte de las IDPs, dado que ayuda a proteger a los pacientes de diversas infecciones y a reducir síntomas de autoinmunidad. Las IG se utilizan para tratar diversas IDPs, incluidas pero no limitadas a: inmunodeficiencia común variable (CVID), agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA), síndrome de hiper inmunoglobulina M ligado al X (Hiper IgM), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y otras inmunodeficiencias combinadas. La terapia con IG es un tratamiento de por vida, que salva la vida del paciente y debe ser administrado de forma regular. No hay un tratamiento alternativo a la IG para la mayor parte de las IDPs.

La terapia con IG no se trata de un medicamento genérico. Cada tratamiento con IG es un producto medicinal biológico único, y como tal, no es intercambiable. A diferencia de productos farmacológicos químicos, los productos medicinales biológicos contienen componentes activos de origen biológico (plasma humano en el caso de las IG). Los ingredientes activos son aislados utilizando procesos complejos que impactarán en las propiedades del producto final. Ha sido bien establecido que diferencias en los procesos empleados para fabricar el producto, tendrán un impacto sobre cada paciente individual, afectando su tolerancia, riesgo de eventos adversos, velocidad de infusión y potencial eficacia. Factores tales como el volumen total, el tipo y concentración de excipientes utilizados en la preparación, la concentración proteica, la osmolaridad, el pH y la presentación (líquida o liofilizada) afectarán la tolerancia de cada paciente individual a una determinada terapia<sup>i</sup>.

Estas variaciones alteran el producto final y algunas terapias con IG pueden causar reacciones anafilácticas específicas en pacientes, por lo que debe hacerse un seguimiento personalizado y tener en cuenta las necesidades particulares de cada paciente. Existen diversas publicaciones que subrayan el hecho de que las terapias con IG no son intercambiables y que los pacientes experimentan reacciones adversas cuando cambian un producto de IG por otro<sup>ii iii iv v vi vii</sup>. Además, el modo de administración puede tener un impacto sobre la tolerancia de cada paciente frente a una terapia de IG particular. Mientras que algunos pacientes pueden tolerar la administración de IG por vía endovenosa pero no por vía subcutánea, otros pueden responder de forma inversa<sup>viii</sup>. De la necesidad de individualización del tratamiento de cada paciente con IDP, resalta la importancia de la participación del paciente, en la toma de decisiones en cuanto a la elección de la terapia más apropiada<sup>ix x</sup>.

Debe además tenerse en cuenta que el impacto de una terapia con IG mal tolerada no solo afectará la salud del paciente sino que acarreará consecuencias económicas significativas, dado que el paciente requerirá con mayor frecuencia tratamientos adicionales (antihistamínicos, tratamientos más largos, ingresos hospitalarios, etc); de aquí la importancia de asegurar el tratamiento más adecuado para cada

paciente según sus condiciones individuales y perfil de tolerancia. Esto además asegura que el paciente tenga una mejor calidad de vida, menos episodios de enfermedad y menos medicaciones adicionales.

Es importante resaltar la Organización Mundial de la Salud ha reconocido la necesidad de que los pacientes con IDP tengan acceso continuado al tratamiento que mejor se adecue a sus necesidades y ha incluido a las IG en la lista de Medicamentos Esenciales para población adulta<sup>xi</sup> y pediátrica<sup>xii</sup>. Más aún, en una reunión reciente de la Wildbad Kreuth III organizada por el Consejo del Directorio Europeo de Europa para la Calidad de los Medicamentos y Cuidado de la Salud, con expertos nominados de 36 países miembros del Consejo Europeo, junto con representantes de países observadores y agencias reguladoras (tales como la EMA y la FDA) redactaron en común acuerdo una declaración que reconocía, entre otros temas, que “los productos de IG difieren ente sí”<sup>xiii</sup>. También ha sido reconocido que “la eficacia y efectos secundarios [...] puede variar de un producto al otro, e incluso de lote a lote (por ej. TEE y hemólisis)”<sup>xiv</sup>. Estos efectos secundarios han sido descriptos más ampliamente en la literatura médica y engloban, entre otros: reacciones anafilácticas, trombosis, meningitis aséptica, accidente cerebrovascular, convulsiones, pérdida de la conciencia, y síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>xv</sup>.

IPOPI recomienda fuertemente que sean tomadas las medidas necesarias a nivel nacional para asegurar que los pacientes con IDP puedan tener acceso continuado e igualitario a la terapia de IG que sea más apropiada para ellos. Los hospitales, farmacias y aseguradoras de salud deberán proveer la más amplia variedad posible de terapias de IG seguras y efectivas, tanto para vía de administración intravenosa como subcutánea, incluyendo también opciones en cuanto a dosis y concentración. El acceso a terapias de IG para pacientes con IDP, incluyendo la selección de la terapia más apropiada para cada paciente individual, deberá siempre ser una decisión tomada en conjunto entre el médico y el paciente, y no estar dictada por consideraciones económicas. Los médicos y demás profesionales de la salud siempre deberán tener la posibilidad de elegir la terapia más apropiada para sus pacientes.

<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/IVIG-guiding-principles.pdf> Accessed February 1, 2018

<sup>iii</sup> & <sup>xv</sup> Orange J, Hossny E, Weiler C, Ballow 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 & Hofmayer 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 Investig 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. 19<sup>th</sup> list (April 2015), final  
Disponiblen: [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. 5<sup>th</sup> list (April 2015),  
Disponiblen: [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.